

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Preoperatif Timik Epitelyal Tümör Karakterizasyonunda
¹⁸F-FDG PET/BT'nin Katkısı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Caner CİVAN

Danışman Öğretim Üyesi:

Doç. Dr. Zeynep Gözde ÖZKAN

İSTANBUL 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Preoperatif Timik Epitelyal Tümör Karakterizasyonunda
¹⁸F-FDG PET/BT'nin Katkısı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Caner CİVAN

Danışman Öğretim Üyesi:

Doç. Dr. Zeynep Gözde ÖZKAN

İSTANBUL 2022

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

CANER CİVAN



TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince hem klinik hem de akademik yönden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Serkan Kuyumcu olmak üzere; tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Ayşe Mudun'a, Sn. Prof. Dr. Işık Adalet'e, Sn. Prof. Dr. Seher Ünal'a, Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen'e ve Sn. Prof. Dr. Yasemin Şanlı'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçim aşamasından itibaren tezin planlanmasında, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sn. Doç. Dr. Z. Gözde Özkan'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasına klinik yönden önemli katkılarda bulunan ve her ihtiyacımıza içtenlikle yardımcı olan İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Berker Özkan'a ve ekibine çok teşekkür ederim.

Kliniğin rutin işleyişinde her türlü problemimizin çözümüne samimiyetle yaklaşan, klinik bilgileriyle eğitimimize ve akademik yönden farklı bakış açıları edinmemizde katkıda bulunan Doç. Dr. Duygu Has Şimşek'e, Dr. Öğr. Üyesi E. Gök Nur Işık'a teşekkür ederim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimine ilk başladığımız dönem başta olmak üzere Nükleer Tıp'ın temel bilgilerini aktararak bölüme alışmamızı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Fikret Büyükkaya ve Dr. Bilal Kovan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli doktor arkadaşlarım Dr. Seyfullah Karadoğan, Dr. Melis Oflas, Dr. Murat Yılmaz Kıran, Dr. Edanur Topal, Dr. Dilara Denizmen ve Dr. D. Fırat Arslan ve ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda farklı görevleri özveriyle yapan değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Hayatıma anlam katan, daima sevgisiyle yanımda olan değerli annem ve babama en kalbi şükranlarımı sunarım.

Dr. Caner CİVAN

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
TÜRKÇE ÖZET.....	xi
İNGİLİZCE ÖZET.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Timus Anatomisi.....	3
2.2. Timus Embriyolojisi ve Fizyolojisi.....	4
2.3. Timusun Benign Patolojileri.....	4
2.3.1. Mediasten Kitleleri.....	4
2.3.2. Timus Kaynaklı Benign Patolojiler.....	5
2.3.2.1. Timik Kistler.....	5
2.3.2.2. Timik Hiperplazi.....	5
2.3.2.3. Timolipom.....	6
2.3.2.4. Diğer Benign Patolojiler.....	6
2.4. Timik Epitelyal Tümörler.....	7
2.4.1. Epidemiyoloji.....	7
2.4.2. Klinik Prezantasyonu.....	7
2.4.3. Paraneoplastik Hastalıklar.....	7
2.5. TET-WHO Sınıflandırma Sistemi.....	8
2.5.1. Tip A Timoma.....	9
2.5.2. Tip AB Timoma.....	10
2.5.3. Tip B1 Timoma.....	10

2.5.4. Tip B2 Timoma.....	10
2.5.5. Tip B3 Timoma.....	10
2.5.6. Nadir Görülen Timoma Patolojileri.....	11
2.5.7. Timik Karsinom.....	11
2.5.8. Timik Nöroendokrin Tümör.....	12
2.6. Timusu Tutan Diğer Malign Hastalıklar.....	12
2.6.1. Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma.....	12
2.6.2. Primer Timik Klasik Hodgkin Lenfoma.....	12
2.6.3. Timik mukoza ilişkili lenfoid hücreli (MALT) Lenfoma.....	12
2.6.4. Timoliposarkom.....	13
2.6.5. Kavernöz Hemanjiyom.....	13
2.7. Sekonder Maligniteler.....	13
2.8. TET Evreleme Sistemleri.....	13
2.8.1. Masaoka Koga Evreleme Sistemi.....	13
2.8.2. TNM Evreleme Sistemi.....	14
2.8.3 TNM ve Masaoka-Koga Sistemleri Arasındaki Fark.....	17
2.9. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.9.1. Toraks Grafisi (X-Ray)	19
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	19
2.9.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)	19
2.10. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri.....	20
2.10.1. 18F-FDG PET/BT Özellikleri.....	20
2.10.2. 18F-FDG PET/BT Vizüel Değerlendirme.....	20
2.10.3. 18F-FDG PET/BT Semikantitatif Parametreleri.....	20
2.10.4. Heterojenite İndeksi.....	21

2.10.5. 68Ga-DOTATATE PET/BT.....	22
2.11. Klinik Yaklaşım.....	22
2.12. Tedavi Şekilleri.....	23
2.12.1. Birinci Basamak Tedavi Modaliteleri.....	23
2.12.2. İkinci Basamak Tedavi Modaliteleri.....	24
2.12.3. Oktreotid Tedavisi.....	24
2.13. Rekürren hastalık.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü.....	26
3.3. 18F-FDG PET/BT Vizuel Değerlendirme.....	26
3.4. Semikantitatif 18F-FDG PET/BT Parametreleri.....	27
3.5. Heterojenite İndeksi.....	28
3.6. Bulguların Değerlendirilmesi.....	28
3.7. İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	58
6.ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI.....	70
7.SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR.....	73
ETİK KURUL KARARI.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	88

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo Numarası	Sayfa Numarası
Tablo 1: WHO sınıflandırma sistemine göre timus patolojileri.....	9
Tablo 2: TNM evreleme sistemi.....	16
Tablo 3: TET subtipleri ve dağılımı.....	32
Tablo 4: Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	33
Tablo 5: TET subtipleri içerisinde vizüel değerlendirme kriterlerinin dağılımı.....	34
Tablo 6: Yüksek gradlı timoma ve TK grubunun düşük gradlı timomadan ayırımında VTS parametresi ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 7: SUVmax değerinin TET alt grupları arasında dağılımı.....	35
Tablo 8: Semikantitatif PET parametrelerinin timoma alt grupları arasındaki dağılımı.....	36
Tablo 9: MTV ve TLG değerlerinin timoma alt grupları arasında dağılımı.....	37
Tablo 10: HI-1 ve HI-2 değerlerinin TET alt tipleri arasında dağılımı.....	38
Tablo 11: TET subgrupları içerisinde Masaoka-Koga evrelendirme sistemine göre parametrelerin dağılımı.....	40
Tablo 12: Farklı TET gruplarını ayırmada semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi.....	44
Tablo 13: Farklı TET gruplarını ayırmada SUVmax, MTV ve TLG için ROC analizi ve sonuçları.....	46
Tablo 14: Farklı TET gruplarını ayırmada heterojenite indeks parametreleri için ROC analizi ve sonuçları.....	47
Tablo 15: Evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi.....	49
Tablo 16: Evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin ROC analizi ve sonuçları.....	50
Tablo 17: Evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada heterojenite indeks parametreleri için ROC analizi ve sonuçları.....	50
Tablo 18: Biyopsi ve ameliyat sonucu uyumsuz olan hastalar.....	51
Tablo 19: MG hastalığının WHO subtipine göre SUVmax ilişkisi.....	57
Tablo 20: MG hastalığında semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil Numarası

Sayfa Numarası

Şekil 1: Timus bezinin anatomisi.....	3
Şekil 2: Timik hiperplazinin makroskopik ve mikroskopik görünümü.....	6
Şekil 3: WHO sınıflandırma sistemine göre TET patolojileri.....	11
Şekil 4: TET’de T evresini gösteren illüstrasyonlar.....	15
Şekil 5: Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.....	18
Şekil 6: HI-1 ve HI-2 değerlerinin hesaplanma yöntemleri.....	28
Şekil 7: Benign timik patoloji hasta örnekleri	30
Şekil 8: Yalancı pozitif timik hiperplazi olgu örneği.....	31
Şekil 9: TET subgrupları olgu örnekleri.....	38
Şekil 10: TET subgrupları içerisinde erken evre ve ileri evre hastalık izlenen vaka örnekleri.....	41
Şekil 11: Biyopsi sonucu tanısal olmayan olgu örneği.....	52
Şekil 12: Biyopsi ve operasyon patolojisi uyumsuz olgu örneği	53
Şekil 13: 18F-FDG PET/BT’de ekstratorasik servikal lenf nodu metastazı tespit edilen olgu örneği.....	54
Şekil 14: 18F-FDG PET/BT’de ekstratorasik uzak organ metastazı tespit edilen olgu örneği.....	55
Şekil 15: 18F-FDG PET/BT’de ekstratimik bulgu tespit edilen olgu örneği.....	56

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Transmembran Protein

MED-SUVmean: Mediasten Standart Tutulum Değeri Ortalaması

MG: Myastenia Gravis

MR: Magnetik Rezonans

MTV: Metabolik tümör hacmi

KC-SUVmean: Karaciğer Standart Tutulum Değeri Ortalaması

PNS: Paraneoplastik Sendrom

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

18F-FDG: 18Flor ile işaretli Florodeoksiglukoz (2-deoksi-2-[18F]floro-D-glukoz)

68Ga-DOTATATE: 68Galyum ile işaretli DOTA-0-Tyr3-Oktreotat

SUV: Standart Tutulum Değeri

SUVmax: Maksimum Standart Tutulum Değeri

SUVmean: Standart Tutulum Değeri Ortalaması

TET: Timik Epitelyal Tümör

TK: Timik Karsinom

mm: milimetre

cm: santimetre

VTS: Vizüel Total Skor

TLG: Total lezyon glikolizi

ROI: Bölgesel ilgi alanı (Region of interest)

VOI: Hacimsel ilgi alanı (Volume of interest)

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

AUC: Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

ESMO: European Society for Medical Oncology (Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği)

ITMIG: International Thymic Malignancy Interest Group (Uluslararası Timik Malignite İlgi Grubu)

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

UICC: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)

IASLC: International Association for the Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği)

JLCS: Japan Lung Cancer Society (Japon Akciğer Kanseri Cemiyeti)

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

NET: Nöroendokrin Tümör

PORT: Postoperative (Ameliyat Sonrası) Radyoterapi

MIP: Maksimum Yoğunluklu Projeksiyon (Maximum Intensity Projection)

PRRT: Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi

SSTR: Somatostatin Reseptör

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Timik epitelyal tümörler (TET) oldukça nadir görülen tümörler olmakla birlikte anterior mediasteninin en sık patolojisidir. WHO histopatolojik sınıflandırma sistemine göre TET düşük gradlı timoma, yüksek gradlı timoma ve timik karsinom (TK) olmak üzere üç grupta incelenmektedir. TET’lerde 18F-FDG PET/BT görüntülemesinin evreleme amacıyla rutin kullanımı ile ilişkili klinik kılavuzlarda yer alabilecek düzeyde yeterli kanıt gösterilmemiştir. Ancak güncel kılavuzlarda yüksek gradlı timoma ve TK’larda yüksek FDG tutulumlarının izlenebildiği ve beklenmedik bölgelerde metastaz gösterebileceği sebebiyle ileri evre hastalıkta kullanılabileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmada amacımız 18F-FDG PET/BT’nin operasyon planlanan timus kaynaklı lezyonlarda sağlayacağı metabolik bilginin operasyon sonrası elde edilen histopatolojik bilgiler ışığında değerlendirilmesi ve bu sayede hasta yönetimine yapacağı katkının belirlenmesidir.

Gereç-Yöntem: Aralık 2010-Ekim 2021 tarihleri arasında primer timus kaynaklı benign/malign tümör şüphesi/tanısı ile metabolik karakterizasyon/evreleme amacıyla ameliyat öncesi 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan toplam 100 hasta çalışmaya dâhil edildi. Primer timus kaynaklı benign patolojiler çıkarıldıktan sonra TET grubunda 73 hasta mevcuttu. Vizüel değerlendirme, semikantitatif PET ve heterojenite indeks (HI-1 ve HI-2) parametreleri kullanılarak 18F-FDG PET/BT’nin WHO histolojik sınıflandırma sistemine göre tümörün gradını ve rutin kullanılan evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalığı öngörme gücü araştırıldı. Ayrıca 18F-FDG PET/BT görüntülemesi ile elde edilen ekstratorasik metastaz ve ekstratimik bulgular incelendi.

Bulgular: TET grubunda 42 erkek hasta (%58), 31 kadın hasta (%42) mevcuttu (ortanca yaş: 52). WHO histolojik sınıflandırma sistemine göre 26 hastada (%36) düşük gradlı timoma, 36 hastada (%49) yüksek gradlı timoma ve 11 hastada (%15) timik karsinom mevcuttu. Ortalama SUVmax değeri, düşük gradlı timomada 5.14, yüksek gradlı timomada 6.58 ve TK’da 15.41 idi. SUVmax, MTV ve TLG değerleri TK grubunda hem timomalara göre hem de subgrup analizinde yüksek gradlı timomalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. SUVmax için 7.25 eşik değeri alındığında %91 sensitivite ve %74 spesifite ile TK timomalardan ayrılmakta idi. Düşük gradlı timomalarda da yüksek gradlı timomalara göre daha düşük SUVmax, MTV ve TLG değerleri izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Evreleme amacıyla rutinde en sık kullanılmakta olan Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre hem tüm TET grubunda hem de WHO histopatolojik

sınıflandırma sistemine göre tanımlanan subgrupların kendi içerisinde de ileri evre hastalıkta SUVmax, MTV, TLG değerleri erken evre hastalığa göre daha yüksekti. SUVmax değeri için 6.34 eşik değeri alındığında Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı ayırmada sensitivite ve spesifite sırasıyla %75 ve %84 idi. HI-1 ve HI-2 değerleri de hem TK grubunu timomalardan, hem de her iki evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı erken evre hastalıktan oldukça yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırmaktaydı. HI-1 ve HI-2 parametrelerinin ayırım gücü özellikle TK grubunu timomadan ayırmada SUVmax başta olmak üzere diğer semikantitatif PET parametrelerine göre daha yüksek olmakla birlikte SUVmax'ın kolay ulaşılabilir ve yaygın kullanımı da dikkate alındığında SUVmax'a göre belirgin üstün olduğu düşünülmemiştir.

Sonuç: 18F-FDG PET/BT görüntülerinin vizüel değerlendirmesi, başta SUVmax olmak üzere kantitatif bilgiler ile birlikte kullanıldığında, TET'lerde hem rutin evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalığı hem de WHO histopatolojik sınıflandırma sistemine göre primer kitlenin gradını güvenilir bir şekilde öngörebilmekte olup, hasta yönetimi ve prognoz tayini açısından umut vaat eden bir metabolik görüntüleme yöntemi olarak rutin klinik pratikte preoperatif değerlendirmeye önemli katkılarda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: 18F-FDG PET/BT, Timik Epitelyal Tümörler,

İNGİLİZCE ÖZET

Purpose: Thymic epithelial tumors (TET), which are extremely rare tumors, are the most common pathology of the anterior mediastinum. According to the WHO histopathological classification system, TET is divided into three groups: low-grade thymoma, high-grade thymoma, and thymic carcinoma (TC). Insufficient evidence has been demonstrated to be included in clinical guidelines regarding the routine use of 18F-FDG PET/CT imaging for staging in TETs. However, it is stated in current guidelines that it can be used in advanced disease, since high FDG uptake can be observed in high-grade thymoma and TCs, and metastases can be found in unexpected areas. In this study, our aim is to evaluate the metabolic information that 18F-FDG PET/CT will provide in thymus originated lesions that are planned to be operated, in the light of the histopathological information obtained after the operation, and thus to determine its contribution to patient management.

Material-Method: Between December 2010 and October 2021, a total of 100 patients who underwent preoperative 18F-FDG PET/CT imaging for the purpose of metabolic characterization/staging with the suspicion/diagnosis of benign/malignant tumor originating from the thymus were included in the study. After the benign pathologies originating from the thymus were excluded, there were 73 patients in the TET group. By using visual evaluation, semi-quantitative PET and heterogeneity index (HI-1 and HI-2) parameters, the predictive power of 18F-FDG PET/CT to predict tumor grade according to WHO histological classification system and advanced stage disease according to routinely used staging systems were investigated. In addition, extrathoracic metastases and extrathymic findings obtained by 18F-FDG PET/CT imaging were examined.

Results: There were 42 male (58%) and 31 female patients (42%) in the TET group (median age: 52 years). According to the WHO histopathological classification system, 26 patients (36%) had low-grade thymoma, 36 patients (49%) had high-grade thymoma, and 11 patients (15%) had thymic carcinoma. The mean SUVmax value was 5.14 in low-grade thymoma, 6.58 in high-grade thymoma, and 15.41 in TC. SUVmax, MTV and TLG values were statistically significantly higher in the TC group than both thymomas and high grade thymomas in subgroup analysis. When the cut-off value of 7.25 was taken for SUVmax, TC was differentiated from thymomas with 91% sensitivity and 74% specificity. Although lower SUVmax, MTV and TLG values were observed in low grade thymomas compared to high grade thymomas, there was no statistically significant difference. According to the Masaoka-

Koga and TNM staging systems, which are the most frequently used for staging purposes, SUVmax, MTV, TLG values were higher in advanced disease than in the early stage disease, both in the whole TET group and within the subgroups defined according to the WHO histopathological classification system. When the cut-off value of 6.34 was taken for SUVmax, the sensitivity and specificity in differentiating advanced disease according to the Masaoka-Koga staging system were 75% and 84%, respectively. Although the discriminative power of HI-1 and HI-2 parameters is higher than other semi-quantitative PET parameters, especially SUVmax, in distinguishing the TC group from thymoma, HI-1 and HI-2 parameters have not been thought to be significantly superior to SUVmax, considering its easy accessibility and widespread use.

Conclusion: Visual evaluation of 18F-FDG PET/CT images, when used together with quantitative information, primarily SUVmax, can reliably predict both advanced disease according to routine staging systems and the grade of primary mass according to WHO histopathological classification system in TETs. Therefore, as a promising metabolic imaging method in terms of patient management and prognosis, it makes important contributions to preoperative evaluation in routine clinical practice.

Key Words: 18F-FDG PET/CT, Thymic Epithelial Tumors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Timik epitelyal tümörler (TET) anterior mediastende en sık görülen tümör olmakla birlikte insidansı oldukça düşüktür (milyonda 1.3-1.7) (1) . TET'ler asemptomatik hastada insidental olarak saptanabileceği gibi lokal semptomlar veya eşlik eden paraneoplastik sendromun komplikasyonları şeklinde de prezente olabilir. Timik malignitesi olan hastalarda en sık görülen paraneoplastik sendrom Myastenia Gravis (MG) olup bu hasta grubunda insidansı %20-50 arasındadır (2). TET'lerin bir diğer önemli klinikopatolojik özelliği ise bu grupta başka bir ikinci primer malignite görülme olasılığının yüksek olmasıdır (1).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology, ESMO) gibi klinik kılavuzlarda TET tespit edilmesinde görüntüleme yöntemi olarak farklı radyolojik görüntüleme yöntemleri önerilmektedir (3). Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri için ise güncel kılavuzlarda Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (18F-FDG PET/BT)'nin beklenmedik metastazları gösterebildiği ve yüksek gradlı timomalarda veya timik karsinom (TK) grubunda yüksek standart uptake değeri (SUV)'ne sahip olduğu vurgulansa da ameliyat öncesi değerlendirmede rutin olarak önerilmesi için yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı ifade edilmektedir (3). Son yıllarda TET'lerde tanısal evrelemede ve takipte 18F-FDG PET/BT'nin klinik pratikte kullanımının yerini değerlendiren çalışmaların sayısı artmaktadır. Toker ve ark. yaptığı çalışmada 2007 yılıyla birlikte mediastinal kitle cerrahisinde ameliyat öncesi değerlendirmede görüntüleme yöntemi olarak 18F-FDG PET/BT'nin Magnetik Rezonans (MR)'a göre daha çok tercih edildiğini göstermiştir (4).

18F-FDG PET/BT'de hem vizüel değerlendirmenin hem de semikantitatif parametrelerin kullanımı diğer malignitelere olduğu gibi TET'lerde de hem nükleer tıp hekimine hem de klinisyene önemli bilgiler vermektedir. TET'lerde 18F-FDG PET/BT'nin kullanımı ile ilgili yayınlar ilk olarak 1995 yılında başta timik hiperplazi ve TET ayrımını değerlendirme açısından olmak üzere evreleme amacıyla da 18F-FDG PET/BT'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (5). 18F-FDG PET/BT görüntülemesi ile elde edilen semikantitatif PET parametrelerinin de ilerleyen yıllarda yaygın şekilde kullanılmaya başlaması ile TET'lerde de primer tümörün gradını ve evreyi öngörme gücü araştırılmıştır (6). Ayrıca semikantitatif PET parametrelerine ek olarak TET histopatolojik gradını öngörme gücü açısından 18F-FDG PET/BT görüntüleme ile elde edilen farklı heterojenite indeks

parametrelerinin de kullanımı diğ er malignitelerde olduğu gibi TET’lerde de kullanılmaya başlanmıştır.

Uzun yıllar klinik pratikte kullanılmakta olan Masaoka-Koga evreleme sistemine ek olarak TET’lerin evrelemesinde TNM evreleme sistemi de yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Rutin pratikte en sık kullanılan iki evreleme sistemine göre prognozun belirgin olarak daha düşük olduğu ileri evre hastalığın tespiti hasta takibi ve tedavisi açısından oldukça büyük bir önem arz etmektedir. TET’lerin nadir görülen bir tümör olması sebebiyle literatürde özellikle son yıllarda daha sık kullanılan TNM evreleme sisteminde 18F-FDG PET/BT görüntülemenin yerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

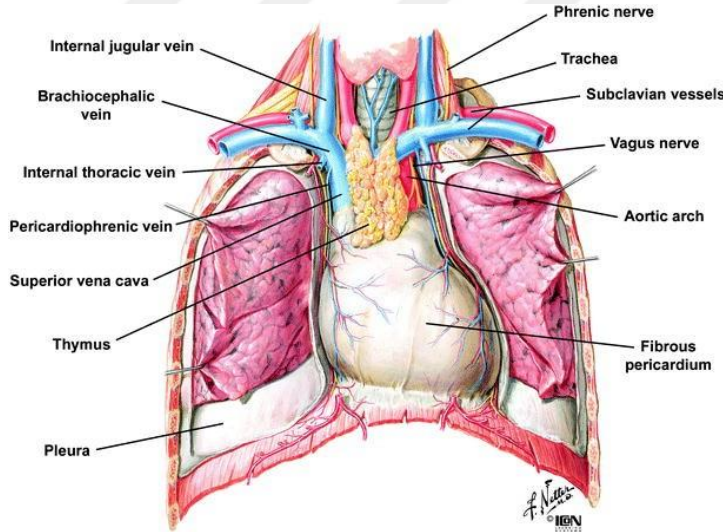
Bu çalışmanın amacı oldukça nadir görülen timik epitelyal tümörlerde preoperatif dönemde yapılan 18F-FDG PET/BT’nin gerek vizüel, gerekse kantitatif olarak değerlendirilmesi ile elde edilecek metabolik bilginin operasyon sonrası elde edilen histopatolojik bilgiler ile karşılaştırılması ve elde edilen bulguların klinik hasta yönetimine yapacağı katkının saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Timus Anatomisi

Timus bezi anatomik olarak manubrium sterninin arkasında, perikard ve kalbin büyük damarlarının önünde mediastende bulunmakla birlikte tiroid bezinin alt ucundan dördüncü kaburga hizasına kadar uzanım gösterebilmektedir (**Şekil 1**) (7-9). Timus bezinin sınırlarını anteriorunda sternum ve posteriorunda fibröz perikardium oluşturmaktadır (7). Timus bezinin ağırlığı, yeni doğan dönemde vücut ağırlığına göre en yüksek oranında (10-15 gram) iken pubertede timus bezi maksimum ağırlığa (yaklaşık 30-40 gram) ulaşmaktadır. Puberte sonrası yetişkin dönemde timus bezi regresyon göstermekte ve yerini fizyolojik yağ dokusuna (adipoz doku) bırakmaktadır (10).

Timus dokusunun vaskülarizasyonu en sık inferior tiroid ve internal torasik arterler tarafından; drenajı ise en sık sol brakiosefalik ve internal torasik venler aracılığıyla olmakla birlikte varyasyonlar sık görülmektedir (11). Timusun sempatik innervasyonu ise üst servikal ve stellat gangliyonlar tarafından gerçekleştirilmektedir (11).



Şekil 1: Timus bezinin anatomisi (9)

2.2. Timus Embriyolojisi ve Fizyolojisi

Timus bezi üçüncü faringeal poşun anterior kısmının endoderm tabakasından köken almaktadır (12). Ancak son araştırmalara göre timik epitelin 3. ve 4. faringeal poşun hem endoderm hem de ektoderm tabakasının timus bezinin gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (13).

Timus morfolojisi yaş ile birlikte değişiklik göstermekle birlikte aynı yaş grubunda da farklılıklar izlenmektedir (14). Timus tipik olarak genç yetişkinlerde V şeklinde, bilobuler görünümündedir. Timusun embriyonik gelişimine bağlı olarak farklı anatomik varyasyonlar da mevcuttur (15). Ektopik timus dokusu oldukça nadir görülmekle birlikte en sık boyun orta hatta tanımlanmıştır (16). Aksesuar timik dokusu, embriyonik gelişim sürecinde üçüncü faringeal poştan timik öncül hücrelerin tamamının göç etmediği durumda görülmektedir. Mandibular aç ve üst mediasten arasında aksesuar timik dokusu görülebilmektedir.

Timus bezi, kemik iliğinden gelen hematopoetik öncül hücrelerin olgun T hücrelerine farklılaştığı primer lenfoid organdır (17). Timus bezi iki lobdan oluşmakta olup her lobda da dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüm mevcuttur (18). Medullada bulunan Hassal cisimcikleri, timus bezine özgü bir yapı olup timus bezinin histolojik olarak diğer lenfoid organlardan ayırmakta kullanılmaktadır (19). Hassal cisimcikleri, timus bezinin temel görevi olan lenfositlerin farklılaşmasına yardımcı sitokin ve büyüme faktörü üretiminden sorumludur. Kortekste olgunlaşmamış T lenfositleri bulunmakta olup korteks T lenfositlerinin farklılaşma ve seçilme yeridir. Kortekste gerçekleşen pozitif seçim ile immun yanıt gösterme potansiyeli taşıyan T hücreleri seçilir (20). Negatif seçim ise timus bezinin hem korteks hem medulla bölümünde gerçekleşmektedir. Kendi dokularına karşı otoreaktivite gösterme potansiyeli gösteren T lenfositleri negatif seçim ile birlikte ölür (21).

2.3. Timusun Benign Patolojileri

2.3.1. Mediasten Kitleleri

Mediasten, anatomik olarak anteriorda sternum, posteriorda torakal vertebralar ile; süperiorda toraks girişi ve inferiorda diyafragma ile sınırlandırılan bölgeyi tanımlamakta olup laterallerden ise mediastinal plevralar ile çevrenmektedir (22). Mediasten bölgesi ön, orta ve arka olarak üç bölgeye ayrılır. Mediasten kaynaklı patolojilerin 2/3'ü ön mediastenden kaynaklanır. Ön mediastende en sık timik kitleler görülmekte olup sonrasında sırasıyla lenfomalar, germ hücreli tümörler, tiroid ve paratiroid lezyonları gelmektedir (23). Orta

mediasteninin en sık malignitesi lenfomalar iken arka mediastende sıklıkla nörojenik kökenli tümörler bulunmaktadır (24, 25).

2.3.2 Timus Kaynaklı Benign Patolojiler

Timustan köken alan primer benign tümörler genellikle asemptomatik hastalarda insidental olarak tespit edilmektedir (26). Benign patolojiler arasında en sık timik kistler bulunmakta olup tüm mediastinal lezyonların %1-3'ünü oluşturmaktadır (26).

2.3.2.1. Timik Kistler

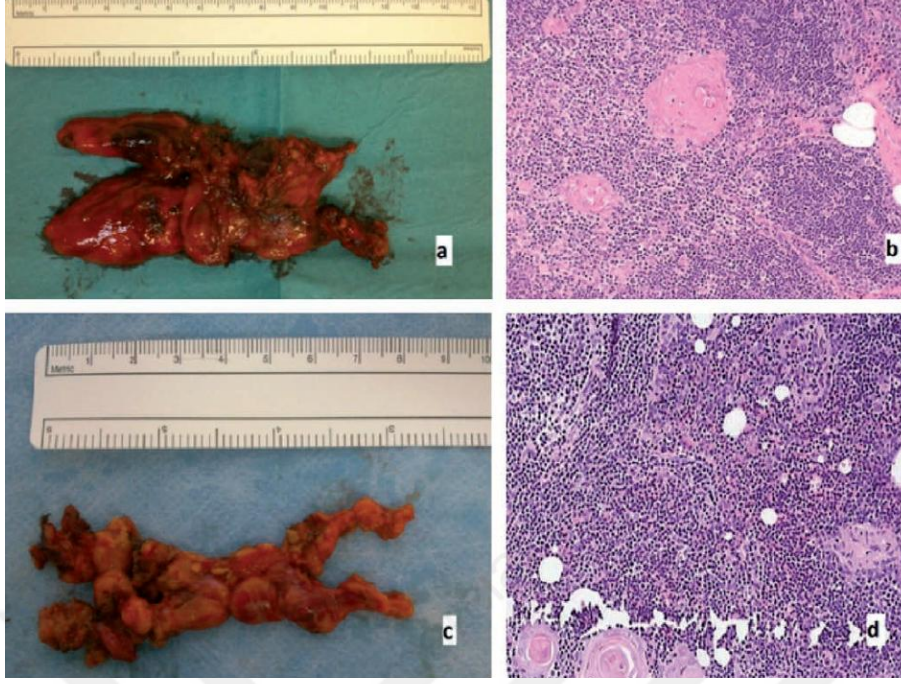
Timik kistler ilk aşamada herhangi bir belirti göstermemeleri sebebiyle tanı aşamasında oldukça büyük boyutlara ulaşırlar ve kist basısına bağlı semptomlarla prezente olurlar (27). Timik kistlerde primer tedavi şekli semptomatik hastada bası yapması sebebiyle, asemptomatik hastada ise malignite riski ve ilerleyen dönemde boyut artışına bağlı komplikasyon görülme riski sebebiyle cerrahidir (28).

2.3.2.2. Timik Hiperplazi

Timik hiperplazinin konjenital veya edinsel kaynaklı olmak üzere iki ayrı etiyolojisi bulunmaktadır (29). Konjenital timik hiperplazi hipotalamik-hipofizer sistemin az çalışmasına bağlı olarak immun yetmezlik; fazla çalışmasına bağlı olarak MG gibi otoimmün hastalıklara sebep olmaktadır (30-32). Edinsel timik hiperplazi ise genellikle rebound fenomeni olarak prezente olup kemoterapi (KT) gören hastalarda, yanıklarda, kardiyak cerrahide veya steroid kullanımının kesilmesinden sonra görülmektedir (33-35).

Timik hiperplazi patofizyolojik olarak da iki ayrı grupta incelenmektedir. Gerçek timik hiperplazi, timik epitelyal hücrelerin sayısının artmasına bağlı olarak timus dokusunun boyutunun ve ağırlığının artması sonucu görülür (36). Timik hiperplazinin makroskobik ve mikroskobik görüntüsü **Şekil 2**'de verilmiştir. Lenfoid hiperplazi ise timus içerisinde lenf folliküllerinin hiperplazisine bağlı olarak gelişir (37).

Timik hiperplazi genellikle insidental olarak toraks bölgesine yönelik yapılan görüntüleme sonucunda tespit edilir (38). Toraks bölgesindeki havayollarına ve büyük damarlara komşuluğu sebebiyle boyut artışı durumlarında bu organlara bası yaparak nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı ve göğüs ağrısı gibi semptomlara sebep olmaktadır (39, 40). En ciddi komplikasyon ise süperior vena kava sendromudur (41).



Şekil 2: Timik hiperplazinin makroskobik ve mikroskobik görünümü (42)

2.3.2.3. Timolipom

Timolipom benign ve yavaş büyüme eğilimi gösteren bir tümördür; ancak belirti vermemesi ve çevre dokulara invazyon göstermemesi sonucu tanı anında oldukça büyük kitleler şeklinde görülürler (43). Hastaların yarısında nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kilo kaybı gibi semptomlar oluşmaktadır. Tüm timik neoplazmaların yaklaşık %10'undan azını oluştururlar. Timolipom patogenezinde en çok kabul edilen teori diffüz timik hiperplazinin yerini adipoz dokuya bırakmasına bağlı olarak gelişmesidir (44). Timolipomlar da Graves hastalığı, aplastik anemi, MG, hipogammaglobunemi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak gösterilmiştir (45, 46). Timolipomun tedavisi cerrahi rezeksiyon olup cerrahi sonrası hastalarda nüks görülmez (47).

2.3.2.4. Diğer Benign Patolojiler

Timik kolesteroloma travma veya postinflamatuvar süreçler sonrasında nadir görülen kolesterol granülomları ile karakterize benign bir patolojidir (48). Sebace lenfadenom genellikle tükürük bezlerinden kaynaklanmakla birlikte nadir olarak timus bezindeki sebace bölgelerden kaynaklı lenfadenom vakaları da bildirilmiştir (49). Castleman Hastalığı (anjyofoliküler lenf nodu hiperplazisi), non-neoplastik lenfadenopati sebeplerinden biri olmakla birlikte nadir görülen bir lenfoproliferatif hastalıktır. En sık göğüs boşluğundaki

lenfatik dokularda tutulum gösterse de birçok sistemde tutulum görülebilmektedir. Timik tutulum genellikle çocuk veya ileri yaşlarda, multisentrik Castleman hastalığı ve MG ile ilişkilendirilmektedir (50). Bunların dışında çok nadir olarak timik hemanjiyom ve timik myoid tümörler de literatürde vaka bildirimleri olarak gösterilmiştir.

2.4. Timik Epitelyal Tümörler

2.4.1. Epidemiyoloji

Timoma ve TK'lar yetişkinlerde timus kaynaklı en sık tümörlerdir (1). Mediastinal neoplazmların %20'sini timomalar oluşturmaktadır. Timomalar en sık 40-60 yaşları arasında görülmekte olup kadın ve erkekler arasında benzer insidansa sahiptir (1). Timomalar en sık MG olmak üzere birçok paraneoplastik sendromlar ile birlikte görülmektedir (2).

2.4.2. Klinik Prezantasyonu

TET invazyon göstermeyen ve benign özellikler taşıyan kitlelerden agresif seyir gösteren malign tümörlere kadar geniş bir spektrumda incelenmektedir (51). TET klinik evreye göre genellikle üç farklı şekilde prezente olmaktadır. Hastaların 1/3'ünde asemptomatik olarak kontrol amaçlı veya farklı sebeplerle yapılan toraks görüntülemeleri sonucunda anterior mediastende insidental kitle şeklinde, 1/3'ünde göğüs ağrısı, superior vena kava sendromu vb. gibi toraks ile ilişkili bölgesel semptomlar ile veya ilişkili olduğu paraneoplastik sendroma bağlı semptomlarla prezente olmaktadır (51).

2.4.3. Paraneoplastik Hastalıklar

Timomalı hastaların yaklaşık yarısında paraneoplastik sendrom bulunmaktadır. Timomayla ilişkili en sık bulunan paraneoplastik sendrom MG olup hastaların yaklaşık %25-40'ında gösterilmiştir (2). Ek olarak hastaların %15'inden fazlasında ise MG dışında farklı bir paraneoplastik sendrom bulunmaktadır (2, 52).

MG nöromusküler bileşkenin antikor aracılıklı engellenmesi sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır (53). Hastalarda genellikle iskelet kaslarında zayıflık ve yorgunluğa bağlı diplopi, ptosis, disfaji, yorgunluk ve güç kaybı gibi semptomlar bulunur (54). MG tüm timomalarla birlikte görülebilirken, TK ile birlikteliği oldukça nadirdir. Timomalı hastaların yaklaşık yarısında MG ile ilgili semptomlar bulunmaktadır (55). MG varlığı durumunda nöromusküler semptomlara bağlı erken teşhis olması sebebiyle timomalar MG olmayan hasta grubuna göre daha erken evrededir (54-56). Timektomi sonrası MG hastalığının şiddeti belirgin şekilde azalmaktadır (57).

Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi (pure red cell aplasia), kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin hipoproliferasyonu ile seyreden otoimmün aracılıklı bir hastalıktır (58). Timoma tanılı hastaların yaklaşık %5-15'inde paraneoplastik hastalık olarak bulunmaktadır (59). Kadınlarda daha sık görülmektedir.

2.5. TET-WHO Sınıflandırma Sistemi

Günümüze kadar yaklaşık 24 farklı timoma histolojik sınıflandırma sistemi önerilmekle birlikte bunların arasında en önemlileri geleneksel (Bernatz ve ark., 1961), Kirchner ve Muller-Hermelink (1989), Suster ve Moran (1999), ve sonrasında 1999, 2004 ve 2015 yıllarında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemleridir (60-63). TET sınıflandırma sistemleri genel olarak lenfosit/eritrosit oranı ve/veya epitel hücrelerin şekillerine dayanmaktadır.

1961 öncesinde timomaların isimlendirilmesi/sınıflandırılması belirgin yanlışlıklar içermekteydi. Bernatz ve ark. lenfosit oranına ve epitel hücrelerinin şekillerine dayanan basit ve kullanılabilir bir sınıflandırma sistemi tanımladılar (60). Bu sınıflandırma sistemi özellikle timomaların heterojen bir tümör grubu olduğunu göstermiş oldu.

Kirchner ve Muller-Hermelink ve ark. 1989 yılında birçok yönden eksikleri bulunan ve güncel pratikte yer edinemeyen farklı bir histolojik sınıflandırma sistemi tanımladılar (61). WHO da 1999 yılında timomalarla ilgili ilk histolojik sınıflandırma sistemini yayınladı (64). Son WHO sınıflandırma sistemine göre ise timomalar tip A (iğsi hücre, medüller), tip AB (miks), tip B1 (lenfosit baskın), tip B2 (kortikal), tip B3 (epitelyal, iyi differansiye TK) olmak üzere 5 ana başlıkta sınıflandırıldı (63). İlk WHO sınıflandırma sisteminde TK da tip C olarak isimlendirilse de daha sonrasında timoma tiplerinden çıkartılarak TK olarak incelendi. WHO sınıflandırma sistemine göre tanımlanan TET'ler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. **Şekil 3**'te timomaların histolojik görüntüleri verilmiştir.

Timik Epitelyal Tümörler-WHO Sınıflandırma Sistemi	
Timoma	Timik karsinom
Tip A timoma	Yassı hücreli karsinom
Tip AB timoma	Bazaloid karsinom
Tip B1 timoma	Mukoepidermoid karsinom
Tip B2 timoma	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Tip B3 timoma	Berrak hücreli karsinom
Lenfoid stroma içeren mikronoduler timoma	Sarkomatooid karsinom
Metaplastik timoma	Adenokarsinom
Diğer nadir tümörler	Timik nöroendokrin tümörler
Mikroskobik timoma	Karsinoid tümörler
Sklerozan timoma	Tipik Karsinoid
Lipofibroadenom	Atipik Karsinoid
	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
	Küçük hücreli karsinom

Tablo 1: WHO sınıflandırma sistemine göre timus patolojileri

2.5.1. Tip A Timoma

Tip A timoma, iğsi ve oval şekilli epitelyal hücrelerden oluşmakta olup içerisinde olgunlaşmamış T hücrelerinden çok az miktarda bulunur ya da hiç bulunmaz. Tip A timomalar genellikle iyi sınırlı veya enkapsüle olarak izlenmektedirler. Tüm timoma vakalarının yaklaşık %11'ini oluşturmakta olup hastaların yaklaşık %90'u Masaoka-Koga erken evrededir (65).

Atipik tip A timoma WHO sınıflandırma sisteminde 2015 yılında yeni eklenen bir alt tiptir (63). Tip A timomaların nadir bir kısmında hipersellülarite, yüksek mitotik aktivite ve nekroz izlenmiş olup özellikle nekroz ileri evre hastalık ve metastazla yüksek korelasyon göstermektedir (66, 67). Atipik tip A timoma, tip A timoma özelliklerine ek olarak lezyonda komedo tipi nekroz ve artmış mitotik aktivite ($>4/2 \text{ mm}^2$) bulunması durumuna verilen bir alt tiptir (63).

2.5.2. Tip AB Timoma

Tip AB timoma, A tipinden farklı olarak tümör içerisindeki lenfositler yoğun olan kısmın sayılamayacak kadar çok olması veya tümörün %10'undan fazlasında terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT+) T hücresi bulunması durumu olarak tanımlanmaktadır. Lenfositler fakir tip A ve lenfositler zengin tip B timomaların özelliklerini taşır ve miks tip olarak adlandırılmaktadır. Tüm timomaların yaklaşık %23'ü tip AB timoma olup hastaların yaklaşık %90'u Masaoka-Koga erken evrededir (65).

2.5.3. Tip B1 Timoma

Tip B1 timoma olgunlaşmamış lenfositlerin arasına dağılmış TdT+ timik epitelyal hücrelerinden oluşmakta olup görünüm normal timik dokuya benzemektedir. Tüm timomaların yaklaşık %17'sini oluşturmakta olup diğer timomalara oranla kadınlarda daha sık görülmektedir. Tip A ve tip AB timomalardan farklı olarak evreleme aşamasında hastaların yaklaşık %80'i Masaoka-Koga erken evrededir (65).

2.5.4. Tip B2 Timoma

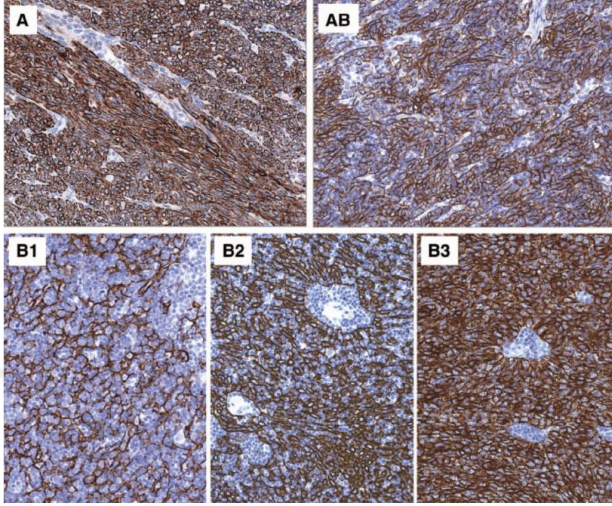
Tip B2 timoma, yuvarlak veya oval çekirdekli izole veya küçük aggregatlar halinde bulunan poligonal epitel hücrelerinin arasında olgunlaşmamış T lenfoid hücreleri ile karakterizedir. Normal korteksteki epitel hücrelerin sayısı B1 timomaya göre yüksek ve olgunlaşmamış lenfositler büyük çekirdek ve göreceli geniş sitoplazmalara sahiptir. Ki67 proliferasyon indeksi %80'den büyüktür. %42 oranında B3 timomayla birlikte bulunabilmektedir.

B2 timoma yüksek riskli timomalar grubunda bulunmakta olup prevalansı tüm hastaların içerisinde %28'dir. Hastaların yarısında MG hastalığı gösterilmiş ve MG ile ilişkili en sık görülen subtiptir (65). Primer tanı anında hastaların yaklaşık %65'i erken evrededir (65).

2.5.5. Tip B3 Timoma

Geleneksel sınıflandırma sistemine göre epitel hücrelerden zengin, Muller-Hermelink sınıflandırma sistemine göre iyi differansiye karsinom ve Suster-Moran sınıflandırma sistemine göre atipik timoma ismiyle adlandırılmıştır.

Poligonal epitel hücrelerden zengin ve immatur T lenfositlerin bulunmaması ile karakterizedir. Hemorajik ve nekrotik alanlar görülebilmektedir. Prevelansı %21 olarak gösterilmiş olup erkek predominansı (%53) bulunmaktadır. Primer tanı anında hastaların yalnızca yaklaşık %40'i erken evrededir (65).



Şekil 3: WHO sınıflandırma sistemine göre TET patolojileri (63)

2.5.6. Nadir Görülen Timoma Patolojileri

Lenfoid stroma içeren mikronodüler timoma oldukça nadir görülen bir alt tip olması sebebiyle literatürde hastalığın prognozuyla ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır; ancak olguların çoğu kapsüllü veya minimal invaziv olarak prezente olmuş ve lokal eksizyon ile tedavi sağlanmıştır (68). Metaplastik timoma, benign klinik özellikler gösteren primer TET vakalarının nadir bir alt tipidir (69). Mikroskobik timoma 1 mm'den daha az epitelyal proliferasyon izlenmesi olarak tanımlanmakta olup multifokal tip A timoma şeklinde prezente olurlar (70).

2.5.7. Timik Karsinom

TK diğer organlarda görülen malign epitelyal neoplazmaların özelliklerini gösteren nadir TET patolojisidir. TK belirgin sitolojik atipi göstermekle birlikte TK'larda olgunlaşmamış lenfosit bulunmaz. Diğer timomalara göre MG gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği oldukça nadir görülmektedir. Bazı TET'ler hem timomaya hem TK'ya ait morfolojik özellikler gösterebilmektedir, bu tümörler histolojik tip olarak TK olarak değerlendirilmeli ancak eşlik eden timomanın da yüzdesi belirtilmelidir (71).

TK'lar tüm TET'lerin yaklaşık %22'sini oluşturmakta olup yassı (skuamöz) hücreli TK, bazaloid TK, mukoepidermoid TK, lenfoepitelyoma benzeri TK, sarkomatoid veya iğsi hücreli TK, berrak hücreli TK, timik adenokarsinom gibi farklı histolojik subtipleri bulunmaktadır (72).

2.5.8. Timik Nöroendokrin Tümör (NET)

Timik NET anterior mediasteninin oldukça nadir tümörlerindendir. Yıllık insidansı yaklaşık 0.01/100.000 olup TET'lerin %5'ten azını oluşturmaktadır (73). Timik NET vakalarının yaklaşık %25'i ise multipl endokrin neoplazi tanılı hastalıkla ilişkilendirilmiştir (74). Timik NET eskiden timusun karsinoid tümörü olarak adlandırılmakta idi. Histolojik özellikleri iyi differensiye akciğer nöroendokrin karsinoma benzerlik göstermektedir. Timomalardan farklı olarak paraneoplastik sendromlarla birlikteliği yoktur (75). TK gibi lenf nodu veya ekstratorasik organlara metastaz sık görülmekte olup, benzer prognoza sahiptir (75).

2.6. Timusu Tutan Diğer Malign Hastalıklar

2.6.1. Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfomanın bir subtipidir. Genellikle hızlı progresif anterior mediastinel kitle olarak prezente olur (76). Genç yetişkin ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Agresif KT ve rituksimab tedavisi sonucunda prognoz diğer DBBHL'a göre daha iyidir (77).

2.6.2. Primer Timik Klasik Hodgkin Lenfoma

Primer timik klasik HL oldukça nadir bir subtiptir. %30-50 hastada genellikle asemptomatik olmakla birlikte en sık semptomlar kitle basısına bağlı yorgunluk, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürüktür. (78)

2.6.3. Timik mukoza ilişkili lenfoid hücreli (MALT) Lenfoma

MALT lenfoma düşük gradlı B hücreli lenfomaların nadir bir subtipidir. En sık primer lokalizasyon mide olmakla birlikte dalak, tükürük bezleri, cilt, akciğer, orbita ve timus diğer nadir lokalizasyonlardır (79). Primer timik MALT lenfoma genellikle otoimmün hastalıklarla ilişkili ve iyi prognoza sahiptir (80).

2.6.4. Timoliposarkom

Primer timustan orjinli liposarkom oldukça nadir olup literatürde oldukça sınırlı sayıda vaka sunumları bulunmaktadır (81). Primer tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur (82). Prognozu tümör tipiyle korelasyon göstermekte olup mortalite oranı %30 ile %50 arasındadır (82).

2.6.5. Kavernöz Hemanjiyom

Timusu tutan mezenkimal lezyonlardan bir diğeri kavernöz hemanjiyom malign bir neoplazmdan ziyade venöz malformasyon olarak kabul edilmektedir (83).

Diğer timik orjinli mezenkimal tümörler soliter fibröz tümör, lenfanjiyom, anjiosarkom, gangliositik paraganglioma, timik kistli nöroblastik tümördür (84).

2.7. Sekonder Maligniteler

Timomayla ilgili sekonder maligniteler; timomayla benzer genetik ve çevresel risk faktörlerine bağlı olarak görülen maligniteler ile ilişkili olabileceği gibi primer tedavi seçenekleri sonrası yani timektomiye bağlı olarak immunosüpresif durumun oluşmasına bağlı veya RT'ye sekonder radyasyon bölgesinde izlenen maligniteler olabilmektedir (1, 85). Timomalı hastalarda sekonder malignite görülebildiği gibi senkron olarak ikiden fazla malignite varlığı da gösterilmiştir (86). B hücreli NHL timoma hastalarında belirgin şekilde risk artışının gösterildiği sekonder malignitelerin başında gelmektedir (1). Ayrıca yumuşak doku sarkomları da timomalı hastalarda yüksek riskli olarak gösterilmiştir (1).

2.8. TET Evreleme Sistemleri

Timoma evrelemesinde tarihsel olarak birçok farklı evreleme sistemleri kullanılmakla birlikte Masaoka ve ark. 1981 yılında 93 hasta üzerinden yaptıkları analiz ile geliştirdikleri ve sonrasında 1994 yılında Koga ve ark. 76 hasta ile yaptıkları değerlendirme ile modifiye ettikleri sistem günümüze kadar hastaları prognoz açısından en iyi sınıflandıran ve kabul gören sistemdir (87, 88). Diğer kanserlerde yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sistemi ise uzun yıllar boyunca timomada kullanılmamakta idi. Son yıllarda Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği (International Association for the Lung Cancer, IASLC) ve Uluslararası Timik Malignitelerde İlgi Grubu (International Thymic Malignancies Interest Group, ITMIG) tarafından geniş geriye dönük veri ile analiz edilen ve 8. baskısında önerilen TNM evreleme sistemi TET evrelemesinde yerini almıştır (89).

2.8.1. Masaoka Koga Evreleme Sistemi

Evre I tümör, tümörün kapsül içerisinde sınırlı olduğu ve çevre yağ dokusuna invazyonun olmadığı durumda tanımlanır. Tümörden mikroskopik transkapsüler invazyon olması durumunda Evre IIA, peritimidik yağ dokusuna makroskopik invazyon olması durumunda veya plevra ve perikarda yapışıklık durumunda ise Evre IIB olarak tanımlanmaktadır. Evre III hastalık ise tümörün perikard, büyük damarlar ve akciğer gibi komşu organlara invazyonu durumunda tanımlanır. Metastatik hastalık durumunda Masaoka-Koga evreleme sistemine göre Evre IV iki grupta incelenir. Evre IVA, plevral veya perikardiyal metastaz olması Evre IVB ise lenfojen veya hematojen metastaz olması durumudur (88, 90). Masaoka Koga evreleme sistemine göre erken evre hastalık evre I-IIB; ileri evre hastalık ise evre III ve evre IV grubunu kapsamaktadır.

2.8.2. TNM Evreleme Sistemi

2014 yılında Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control, UICC) tarafından TNM evreleme sisteminin 8. baskısında IASLC ve ITMIG gruplarının önerisiyle timik malignitelerde de TNM evrelemesi güncellendi (89).

T Evresi

T evresi primer hastalığın lokal uzanımını ve çevre komşu organlara invazyonunu temsil eder (**Şekil 4**). T evresi, primer kitlenin cerrahi rezeksiyon sonrasındaki rezidüel tümör yani R statüsünün (R0=komplet rezeksiyon, R1=mikroskopik rezidüel tümör, R2=makroskopik rezidüel tümör) timoma ve TK hastalarında ana prognostik faktörlerden birisi olması sebebiyle büyük önem taşımaktadır (89) .

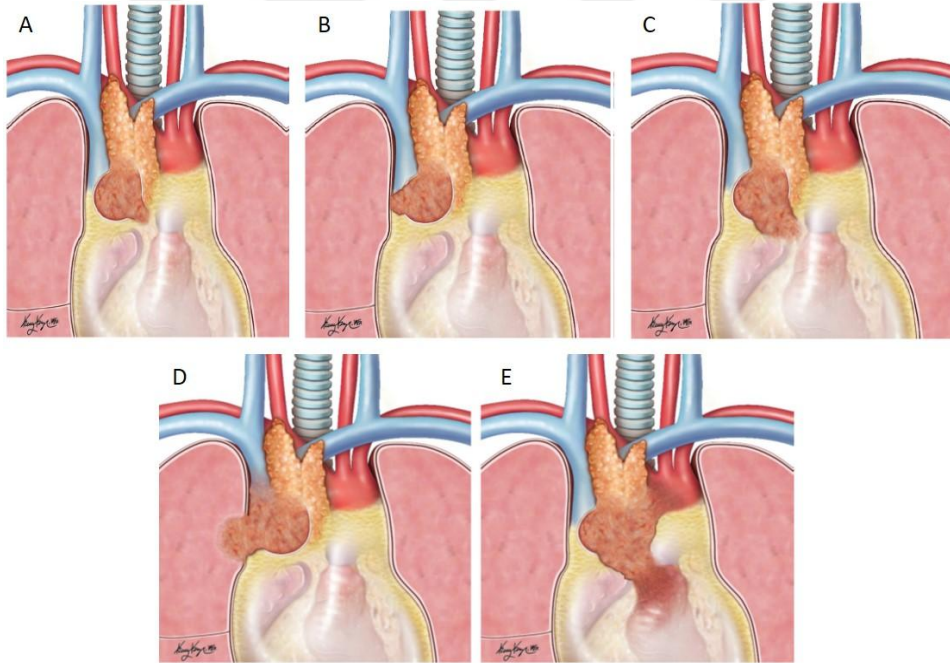
T1 evre enkapsüle kitleler ve kapsül dışında anterior peritimidik yağlı dokuya uzanım gösteren kitleleri kapsamaktadır. Bu bağlamda T1 evre Masaoka evreleme sisteminde hem evre I hem de evre II hastalığı kapsamaktadır. Timusta veya çevre yağlı dokuda sınırlı hastalık durumunda mediastinal plevra invazyonunun olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Fakat Japon Timus Araştırma Topluluğu (Japanese Association for Research of Thymus, JART) tarafından eklenen hastalar dikkate alındığında nüks riskinde kümülatif insidans açısından ufak bir farklılık tespit edilmesinden dolayı Evreleme ve Prognostik Faktörler Cemiyeti Timus İhtisas Kolu (Thymic Domain of the

Staging and Prognostic Factors Committee, TD-SPFC), T1 hastalığı mediastinal plevra invazyonu olmayan (T1a) ve mediastinal plevra invazyonu olan kitleler (T1b) olmak üzere iki grupta incelemektedir (89).

T2 evre tanımlaması kitlenin perikardiyuma kısmi veya tam kalınlıkta direkt invazyon göstermesi durumunda oluşur. Perikardiyum mediastinal plevradan sonra mediasten içerisinde en çok invazyonun görüldüğü organdır.

T3 evre timik kitlenin vasküler olmayan organlara yani akciğer, frenik sinir veya göğüs duvarına invazyonu veya vasküler organlardan brakiosefalik ven, süperior vena kava (SVC), ekstraparikardiyal pulmoner arter ve venlere invazyonu olmasıdır.

T4 evre timik kitlenin myokardiyum, intraperikardiyal pulmoner damarların, torasik aorta, ark damarları (brakiosefalik, karotis ve subklavian arterler), trakea veya özofagusla invazyon göstermesidir.



Şekil 4: TET’de T evresini gösteren illüstrasyonlar. Enkapsüle timik epitelyal neoplazinin çevre mediastinal yağlı dokuya uzanımı T1a (A), mediastinal plevraya direkt teması T1b (B) olarak gruplandırılmakta olup TNM Evre I (T1N0M0) hastalık olarak sınıflandırılır. Evre II hastalık (T2N0M0) timik epitelyal neoplazinin perikarda invazyon gösterdiği durumdur (C). Evre IIIA (T3N0M0) ve Evre IIIB (T4N0M0) hastalık ise sırasıyla TET’in akciğer ve superior vena kavaya invazyonu (D) ve myokardiyuma invazyon (E) göstermesidir (91).

N Evresi

Lenf nodu evrelemesi, N0 lenf nodu metastazı olmaması, N1 anterior bölgede, N2 ise derin bölgede lenf nodu metastazı olması şeklinde üç grupta incelenmektedir. Anterior bölgenin (N1) sınırları süperiorda hyoid kemik, inferiorda ksifoid çıkıntı ve diyafragma, anteriorda sternum, posteriomedialde perikard ve büyük damarlar, posterolateralde frenik sinir, lateralden boyun bölgesinde karotid kılıf, göğüs bölgesinde ise mediastinal plevra ile çevrelenmektedir. N1 içerisinde tanımlanan bölgedeki pretrakeal, paratrakeal, peritiroid, prekrikoid/Delphian, peritimik, prevasküler, paraaortik, çıkan aorta ve süperior frenik ile supradiyafragmatik inferior frenik ve perikardial lenf nodu istasyonları bulunur. N2 derin bölgenin sınırlarını süperiordan krikoid kıkırdağın alt sınırı, anteromedialden sternohyoid kasın laterali ve karotid kılıfın mediali, posterolateralde trapezius kasının anterioru, anteriordan aortik ark, aortopulmoner pencere ve SVK anterioru, posteriordan özofagusa, lateralden pulmoner hilus ve inferiordan diyafragma oluşturmaktadır. N2 lenfatik istasyonları internal mammarian, üst paratrakeal, alt paratrakeal, subaortik/aortopulmoner pencere, subkarinal ve hiler lenfatik istasyonlar oluşturmaktadır. Anterior ve derin lenf bölgelerinde bulunmayan tüm lenf nodu metastazları (aksiller, retroperitoneal, inguinal) ekstratorasik metastaz (M1b) olarak kabul edilmektedir.

M Evresi

M evresi 3 kategoride incelenmektedir. M0 metastaz olmaması iken metastaz olma durumu (M1) ikiye ayrılmış olup M1a plevral ve perikardiyal metastaz olması iken M1b pulmoner intraparakimal nodüllerin ve ekstratorasik veya uzak organ metastazları olmasıdır.

TNM Evre Grupları

Evre I, II, IIIA ve IIIB hastalığın T evresine göre belirlenirken bunlarda lenf nodu (N0) veya uzak organ metastazı (M0) bulunmamaktadır. Evre IVA ve IVB ise T evresinden bağımsız olarak N veya M kategorilerine göre belirlenmektedir. N1 veya M1a hastalık olması durumunda Evre IVA; N2 veya M1b hastalık olması durumu ise Evre IVB hastalığı temsil eder. **Tablo 2'**de TNM evreleme sistemi özet olarak gösterilmiştir. TNM evreleme sistemine göre erken evre hastalık içerisinde evre I ve II hastalık bulunmakta iken ileri evre hastalık evre III ve IV hastalık olarak kabul edilmektedir.

	N0	N1	N2
T1	Evre I	Evre IVA	Evre IVB
T2	Evre II	Evre IVA	Evre IVB
T3	Evre IIIA	Evre IVA	Evre IVB
T4	Evre IIIB	Evre IVA	Evre IVB
M1A	Evre IVA	Evre IVA	Evre IVB
M1B	Evre IVB	Evre IVB	Evre IVB

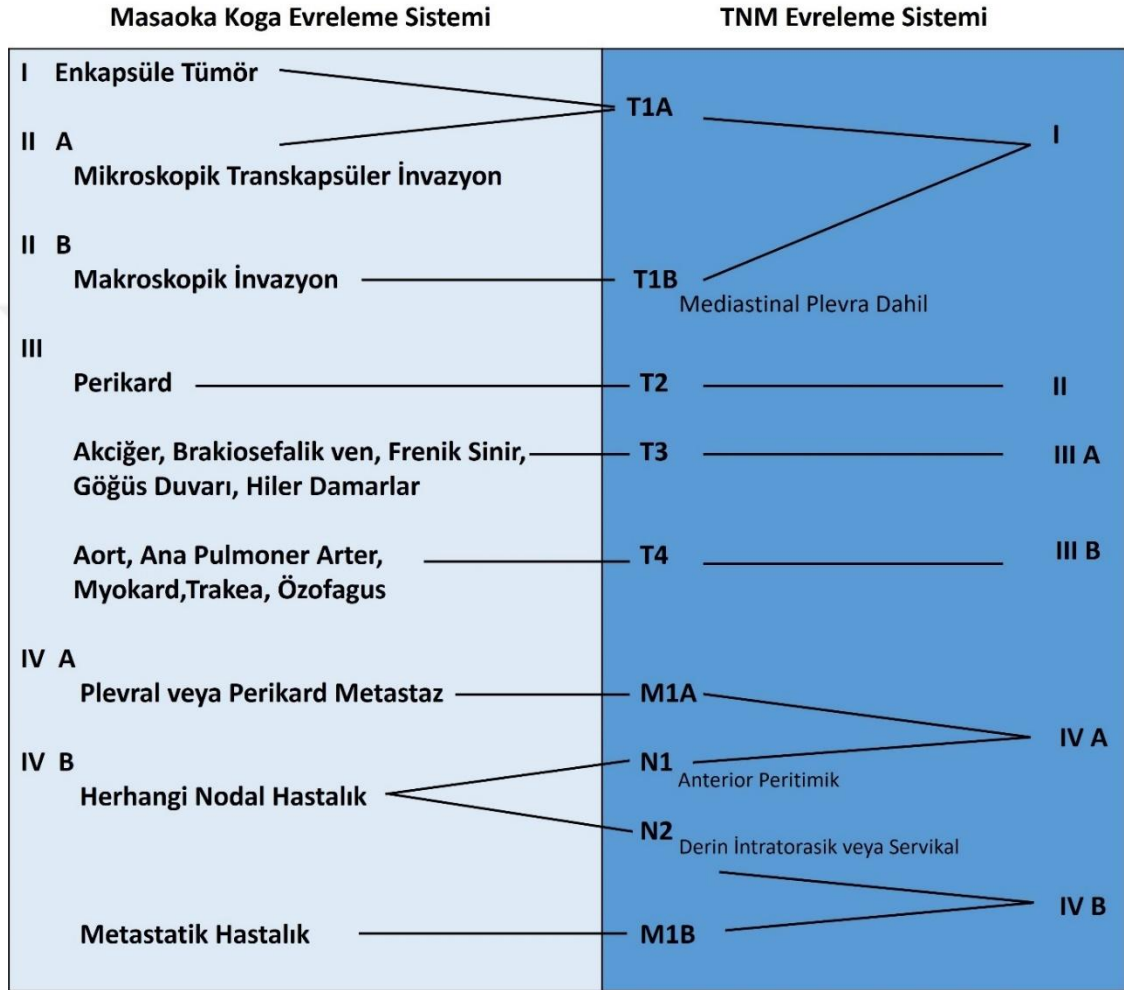
Tablo 2: TNM evreleme sistemi

2.8.3. TNM ve Masaoka-Koga Sistemleri Arasındaki Fark

Masaoka-Koga evreleme sistemi, 1980’li yıllarda Masaoka ve ark. sundukları sistemin Koga ve ark. modifiye etmesiyle birlikte TET evrelendirmesinde klinik pratikte yaygın şekilde kullanıma girmiştir. Bu evreleme sisteminde çevre dokulara infiltrasyon veya lenfatik/hematojen yayılımı dayanan 4 evre bulunmaktadır. Son yıllarda IASLC ve ITMIG grupları da konsensus sonucu TNM evreleme sistemini TET kullanımına dâhil etmişlerdir.

TNM evreleme sistemine göre evreyi evre I’den IIIB’ye kadar primer olarak hastalığın T evresi belirlemektedir. Masaoka-Koga evreleme sisteminde Evre I ve II’yi birbirinden ayıran ekstrakapsüler invazyonun herhangi bir sağ kalım farklılığı sağlamadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bu iki evre hastalıkta TNM evreleme sistemine göre evre I hastalık içerisinde bulunmaktadır. Masaoka-Koga evre III hastalık olarak değerlendirilen mediastinal plevra invazyonu da TNM evrelendirme sistemine göre evre I hastalık ancak T1b hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Perikardiyum invazyonu izlenmesi TNM’e göre evre II hastalık iken Masaoka-Koga’ya göre evre III hastalık olarak gruplandırılmaktadır. Akciğer, brakiosefalik ven, SVK, göğüs duvarı, frenik sinir, hilar ve pulmoner damar invazyonları Masaoka-Kogaya göre evre III iken TNM’e göre evre IIIA hastalık olarak gruplandırılır. Aort, ana pulmoner arter, myokard, trakea veya özofagus invazyon TNM evre IIIB iken Masaoka-Koga evre III hastalıktır. Plevral veya perikardiyal metastatik hastalık hem Masaoka-Koga hem de TNM evre IVA hastalık olarak değerlendirilmektedir. Lenf nodu metastazları Masaoka-Koga evreleme sisteminde uzak organ metastatik hastalıktan ayırt edilmeden evre IVB grubunda incelenmekte iken TNM evreleme sistemine göre anterior peritimidik bölgede lenf nodu

metastazı olması evre IVA iken derin intratorasik veya servikal bölgede tanımlanan lenf nodu metastazları evre IVB grubunda incelenmektedir. Pulmoner intraparakimal nodül veya uzak metastatik hastalık durumları hem TNM hem de Masaoka-Koga evrelendirme sistemlerine göre evre IVB hastalıktır (92). İki evreleme sisteminin karşılaştırılması Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5: Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerinin karşılaştırılması (93)

2.9. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme yöntemleri anterior mediastende kitle tespit edilen olguda benign/malign ayrımı açısından ve TET tanılı hastalarda primer tedavi yöntemlerinin değişmesinden dolayı erken evre ile ileri evre ayrımı açısından büyük önem taşımaktadır (94).

Timomalar genellikle 1-10 cm (ortalama 5 cm) boyutlarında, düzenli veya lobüle konturlu olmakla birlikte timusun bir lobundan köken almaktadır, fakat bilateral mediastinal

bölge tutulumu görülebilmektedir. Makroskobik olarak timomalar genellikle solid karakterde olmakla birlikte nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon vakaların yaklaşık %33'üne kadar görülebilmektedir (95).

2.9.1. Toraks Grafisi (X-Ray)

Toraks grafisi TET tanısında primer olarak kullanılmamakla birlikte, farklı sebeplerle yapılan toraks grafilerinde TET insidental olarak anterior mediastende düzenli sınırlı veya lobule konturlu, unilateral kitle olarak rastlanabilir. Hastalığın ileri evrede olduğunu düşündüren bulgular frenik sinir tutulumuna bağlı hemidiyafram elevasyonu, primer kitleden çevre akciğer parankimine uzanan düzensizlikler, plevral kalınlaşma veya plevral nodülaritelerdir (95).

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Timik tümörlerin değerlendirmesinde BT altın standart olarak kabul edilmektedir (96). Kontraendikasyon olmadığı durumlarda intravenöz kontrast uygulaması vasküler invazyon ve kistik komponenti göstermesi açısından tercih edilmektedir. Akciğer grafisine göre BT, TET tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (95). Fakat BT'nin klinik olarak büyük önem taşıyan non-invaziv ve invaziv timoma ayrımı açısından dezavantajları bulunmaktadır. BT'de kitlenin düzensiz demarkasyon göstermesi mediastinal plevraya infiltrasyon açısından potansiyel taşımaktadır.

2.9.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR, BT'ye ek olarak tümör içeriğinin tanımlanması durumunda ve çevre komşu dokulara invazyon şüphesi bulunan tümörlerde kullanılmaktadır. Özellikle kistik veya nekrotik içerikle birlikte heterojen kontrast artışı invazivlik açısından yüksek risk taşımaktadır. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi timomaların karakterizasyonu açısından kullanılabilir. Son yayınlar, görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) değerinin düşük ve yüksek riskli timoma ayrımında yardımcı olduğunu ve Masaoka-Koga evreleme sistemine göre erken veya ileri evre hastalık ayrımında anlamlı farklılık yarattığını göstermektedir (97).

2.10. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri

2.10.1. 18F-FDG PET/BT Özellikleri

PET, pozitron yayan radyofarmasötiklerin tomografik teknikle üç boyutlu dağılımını gösteren non-invaziv görüntüleme yöntemidir (98). PET, biyokimyasal ve fonksiyonel proseslerin non invaziv olarak kantitasyonunu da sağlamaktadır. BT komponenti hem attenuasyon düzeltmesinde kullanılmakta hem de anatomik korelasyon ve morfoloji bilgisi sağlamaktadır (99). En sık kullanılan radyofarmasötik 18F-FDG'dir. 18F, siklotron tarafından üretilen pozitron yayan bir radyonüklid olup yarı ömrü 109.7 dakikadır. FDG hücre zarındaki glukoz transporterlar aracılığıyla glikolitik yolağın ilk basamağından hücreler tarafından hücre içerisine alınmaktadır. Dokulardaki FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımıyla doğru orantılıdır. Birçok kanserde glukoz tüketiminin artması GLUT ekspresyonunda artış ve hegzokinaz aktivitesinin artması ile ilişkilidir. 18F-FDG PET/BT birçok kanserde evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan yüksek sensitiviteye sahip bir görüntüleme yöntemidir.

2.10.2. 18F-FDG PET/BT Vizüel Değerlendirme

18F-FDG PET/BT'nin vizüel değerlendirilmesi lezyon ile lezyonun çevresindeki doku arasındaki tutulum farkını temel almaktadır. Vizüel değerlendirme, lezyonların tutulum derecesinin normal fizyolojik aktivite tutulumu gösteren karaciğer ve beyin gibi organlarla karşılaştırılarak yapılabilir (100). Ayrıca vizüel değerlendirme kriterleri arasında kitlelerin tutulum paterninin homojen veya heterojen olması, tümör kontürlerinin yuvarlak, lobüle veya infiltratif olması da bulunmaktadır (100). Fakat tedavi alan olgularda, normal dokularda da fizyolojik değişikliklere bağlı artmış aktivite tutulumları görülebilmektedir ve vizüel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ek olarak karaciğer, beyin gibi fizyolojik aktivite tutulumları gösteren organlara yakın yerleşimli düşük aktivite tutulumu gösteren küçük boyutlu tümörlerde de şüpheli sonuçlar çıkabilmektedir.

2.10.3. 18F-FDG PET/BT Parametreleri

SUV, t zamanda belirlenen alandaki (ROI) radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve vücut ağırlığına göre oranıdır (98). SUV değeri radyofarmasötüğün vücuttaki dağılımını gösteren semi-kantitatif bir değerdir.

$$SUV = \frac{\text{Tümördeki aktivite konsantrasyonu (MBq/mL)}}{\text{Enjekte edilen doz (MBq)}} \times \text{vücut ağırlığı (g)}$$

SUVmax (standart uptake değerinin maksimumu), belirlenen ilgi alanındaki (ROI) en yüksek SUV değerini gösterir (98). SUVmax değeri birçok malignitede benign ve malign tümörler ayrımı açısından kullanılmaktadır. Benign ve malign tümör ayrımında en çok kullanılan sınır değer 2.5 olmakla birlikte sadece bu değeri kullanarak karakterizasyon yapmak yanlış sonuçlara sebebiyet vermektedir (101). Bununla birlikte, SUV değerini normalize etmek ve varyasyonları azaltmak amacıyla karaciğer veya mediasten kan havuzu SUV değerlerini kullanarak SUVmax/SUV-KCmean ve SUVmax/SUV-MEDmean oranları da tümör karakterizasyonunda kullanılabilmektedir (102).

SUVmean (standart uptake değerinin ortalama değeri), belirlenen alandaki SUV değerlerinin ortalaması olarak tanımlanmaktadır. SUVmean hesaplaması yapılırken genellikle belirli bir eşik değerinin üzerindeki SUV değerlerinin ortalaması alınmaktadır. Bu eşik değer %41 veya %50 gibi belirli bir yüzde belirlenebileceği gibi sayısal bir değer olarak da belirlenebilmektedir (98). Metabolik tümör volüm (MTV), SUV değerinin belirlenen bir eşik değerinin üzerinde aktivite tutulumu gösteren hacmi göstermektedir. Literatürde MTV çiziminde sayısal değer olarak en sık kullanılan eşik değer 2.5 olarak bulunmaktadır (103). Total lezyon glikolizis (TLG), belirlenen MTV hacminin ortalama SUV değeriyle (SUVmean) çarpımı sonucunda elde edilen parametredir.

2.10.4. Heterojenite İndeksi

Tümör heterojenitesi hem hücresel düzeyde hem de moleküler düzeyde izlenmekte olup son yıllarda prognostik anlamda, tedavi seçiminde ve tedavi direncinin saptanmasında önemli yeri bulunmaktadır. Heterojenitenin tümör biyolojisindeki yeri ve birçok malignitede prognostik değeri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (104, 105). TET'lerde de tekstür analizi kullanılarak heterojenite indeksini inceleyen çalışmalarda heterojenite parametreleri ile birlikte primer tanıyı öngörmedeki yeri araştırılmıştır (106, 107). Benzer şekilde BT görüntüleri kullanılarak da tekstür analizi yapılarak heterojenitenin TET subtipini ön görmedeki yeri araştırılmıştır (108). Bununla birlikte heterojenite indeksi olarak SUVmean değerinin standart sapmaya bölünmesi ile hesaplanan varyasyon katsayısı ve farklı SUV eşik değerleri kullanılarak hesaplanan MTV değerlerinin lineer regresyon grafiğinin eğimi de kullanılmakta olup farklı kanser türlerinde prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (104).

2.10.5. 68Ga-DOTATATE PET/BT

Somatostatin, reseptöre bağlanan nörotransmisyonu dengeleyen; hormon sekresyonunda ve hücre proliferasyonunda görevli peptit hormondur. Somatostatin reseptörleri (SSTR) nöroendokrin hücrelerin yüzeyinde bulunmakta olup görüntüleme amacıyla spesifik bir moleküler hedeftir. NET'ler ise SSTR ekspresyonu yüksek tümörlerden olup 68Ga bağlı DOTATATE, DOTANOC ve DOTATOC radyofarmasötikleriyle birlikte NET'lerde SSTR aktivitesi invaziv olmayan bir yöntemle gösterilebilmektedir (109).

SSTR görüntüleme amacıyla kullanılan 68Ga-DOTATATE PET/BT primeri bilinmeyen NET, evrelemede, yeniden evrelemede ve teranostik amacıyla 177Lu-DOTATATE tedavisi öncesi değerlendirme amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Timik nöroendokrin tümörlerde de benzer şekilde 18F-FDG PET/BT ile tamamlayıcı görüntüleme modalitesi olarak kullanılabilmekle birlikte ayrıca TET tanılı hastalarda özellikle ikinci basamak tedaviler arasında Oktreotid tedavisi yönünden hastanın değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilmektedir (110).

2.11. Klinik Yaklaşım

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCNv1.2021) kılavuzuna göre mediastinal kitle ile gelen hastada ilk aşamada görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı toraks BT önerilmektedir (111). Bununla birlikte hemogram ve tümör markerları olarak da b-HCG ve AFP bakılması tavsiye edilmektedir. PET/BT görüntüleme ve toraks MR ise klinik olarak endike ise istenebilir şeklinde ifade edilmektedir. İlk değerlendirme sonrası anterior mediastende timik yatakta düzgün sınırlı kitle, tümör markerları negatif, adenopati lehine bulgu olmaması ve tiroid ile devamlılık göstermemesi durumunda görünüm timik tümör lehine değerlendirilmektedir. Görünüm timik tümör lehine değerlendirildiği durumlarda tüm hastaların timoma ve TK hastalık yönetimi açısından tecrübeli multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Eğer kitle cerrahi olarak çıkarılabilecek ise total timektomi veya tümörün tam eksizyonu ile cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Eğer kitle cerrahi olarak çıkarılamayacak veya lokal ileri evre ise kor iğne biyopsisi veya açık biyopsi ile histopatolojik tanının konulması önerilmektedir. NCCNv1.2021 kılavuzunda 18F-FDG PET/BT'nin anterior mediastinal kitle değerlendirmesinde ekstratorasik metastaz tespitinde kullanışlı olduğu ifade edilmektedir

(111). Japon Akciğer Kanseri Cemiyeti (Japan Lung Cancer Society, JLCS) kılavuzuna göre de benzer şekilde TET tarama amacıyla toraks BT ile görüntüleme önerilmektedir (112). Mediastinal lezyonların ayrımı için kontrastlı toraks BT önerilmekte iken MR TET'i timik hiperplazi, timik kist veya diğer tümörlerden ayırma veya kontrast maddeye allerjisi bulunan hasta grubunda önerilmektedir. 18F-FDG PET/BT'nin TET'te beklenmedik metastazları gösterebildiği ancak ameliyat öncesi evrelemede önerilme açısından yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı ifade edilmiştir (112). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology, ESMO) kılavuzuna göre mediasten kitlelerinde ön tanı açısından klinik değerlendirme, anamnez, nörolojik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin tümünün birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Timoma otoimmün hastalık olması durumunda ilk akla gelen tanıdır. Görüntüleme yöntemi olarak ise ESMO kılavuzunda 18F-FDG PET/BT'nin rutin olarak önerilmediği, ancak agresif histoloji ve ileri evre hastalık durumunda evreleme amacıyla kullanılabileceği veya nüks açısından şüpheli lezyonların karakterizasyonunda 18F-FDG PET/BT'nin rolü olduğu belirtilmiştir (3).

2.12. Tedavi Şekilleri

2.12.1. Birinci Basamak Tedavi Modaliteleri

Timoma ve TK tanılı hastalarda tam cerrahi rezeksiyon kür sağlayan altın standart tedavi biçimidir (113). Cerrahi olarak çıkarılabilecek TET'lerde primer tedavi şekli total timektomi veya tümörün tam eksizyonudur. Lokal ileri ve cerrahi olarak çıkarılamayacak (non-rezektabl) tümörlerde ise hücre örneklemesi kalın iğne biyopsi ile yapılır. Kor biyopsi yapılamadığında veya diagnostik olmadığı durumlarda ise açık biyopsi yapılmaktadır. Ameliyat sonrasında patolojik değerlendirmede rezidü tümör kalmaması (R0), mikroskopik rezidü görülmesi (R1) ve makroskopik rezidü görülmesi (R2) durumlarına göre tedavi şekilleri değişmektedir. R0 rezeksiyon sonrasında Masaoka-Koga evre I hastalık durumunda ek bir tedavi önerilmez ve hastalar 6-12 ay aralıklarla 2 yıl boyunca daha sonrasında yıllık olarak kontrastlı toraks BT ile takip edilir; Masaoka-Koga Evre 2-4 durumunda ise ameliyat sonrası radyoterapi (RT) düşünülmektedir. R1 rezeksiyon durumunda timoma tedavisinde ameliyat sonrası radyoterapi (PORT), TK tedavisinde ise ameliyat sonrası sadece RT veya RT+KT (sisplatin ve antrasiklin) uygulanmaktadır. R2 rezeksiyonda ise hem timoma hem TK'da PORT±KT önerilmektedir (114).

Özellikle vasküler invazyon gösteren lokal ileri hastalık durumunda, potansiyel olarak rezektabilite şansı var ise neoadjuvan KT sonrası hasta kontrastlı BT veya 18F-FDG PET/BT ile rezektabilite açısından tekrar değerlendirilmelidir (111). KT sonrasında rezektabl tümörlerin ve izole metastazların rezeksiyonu sonrasında PORT düşünülürken, rezektabilite şansı bulunmayan tümörlerde RT±KT tedavisi önerilmektedir.

Metastatik hastalıkta, soliter metastazda veya ipsilateral plevral metastazların bulunması durumlarında primer tedavi şekli cerrahi olup rezeksiyon sonrasında KT veya RT düşünülmelidir. Ekstratorasik metastatik hastalıkta primer tedavi şekli KT'dir.

2.12.2. İkinci Basamak Tedavi Modaliteleri

TET tanılı hastalarda nüks durumunda veya birinci basamak tedavilerinden istenen yanıt alınamadığı durumlarda ikinci basamak tedavi modaliteleri içerisinde Etoposid, Everolimus, 5-FU ve lökovorin, Gemsitabin±Kapesitabin, Ifosfamid ve Paklitaksel gibi farklı KT rejimleri bulunmaktadır. Bununla birlikte nükleer tıp görüntüleme yöntemleriyle SSTR+ hastalık tespiti durumunda NCCNv1.2021 kılavuzuna göre ek tedavi olarak Oktreotid±Prednison tedavisi önerilmektedir (111).

2.12.3. Oktreotid Tedavisi

Lokal ve lokal ileri TET tedavisinde cerrahi, RT ve KT hastalara tam kür şansı sağlamakla birlikte, metastatik TET hastalarında farklı KT seçeneklerine rağmen tam kür şansı bulunmamaktadır. NCCNv1.2021 kılavuzuna göre ikinci basamak tedaviler arasında Oktreotid±Prednison tedavisi hem timoma hem TK hastalarında bulunmaktadır. Kılavuza göre oktreotid tedavi verilmeden önce hastanın nükleer tıp görüntülemeleriyle oktreotid afiniteli hastalığın tespitinin yapılması önerilmektedir (111).

Kirzinger ve ark. yaptığı Faz 2 çalışmada Oktreotid LAR+Prednison tedavisinin non-operable primer veya lokal nüks timik tümörlerde de efektif bir tedavi olduğu gösterilmiştir (115).

Oktreotid aviditesini tespit etmek için uzun yıllar ¹¹¹In işaretli oktreotid (¹¹¹In-DTPA-oktreotid) sintigrafisi kullanılmıştır. Günümüzde ise ¹¹¹In-DTPA-oktreotid sintigrafisinin yerini ⁶⁸Ga işaretli somatostatin analogları (DOTATATE, DOTANOC,

DOTATOC) PET/BT almıştır. Oktreotid tedavisi dışında SSSTR+ hastalık durumunda teranostik konsept olarak ¹⁷⁷Lu-DOTATATE tedavisi de uygulanabilmektedir.

2.13. Rekürren hastalık

ITMIG rekürren hastalığı tüm hastalığın potansiyel olarak eradike edildiği (R0) durumda tanımlamaktadır (89). ITMIG'e göre rekürren hastalık lokal (anterior mediasten), bölgesel (intratorasik fakat timus ile bağımsız) ve uzak organ (intrapulmoner ve ekstratorasik) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır (89). Timomalarda rekürren hastalık oldukça nadir olup JART 2835 hastada %14.8 oranında rekürren hastalık gösterilmiştir (116). Rekürren hastalıkların çoğunluğu lokal ve bölgesel grupta izlenmiştir (46-80%). Uzak metastaz ise %5'ten az gösterilmiştir. BT'nin mediastinal rekürrensi ve plevral tutulumu göstermede sensitivitesi %71 ve spesifitesi %85 iken ¹⁸F-FDG PET/BT ile birlikte oranlar %82 ve %95'e yükselmektedir (117). Anterior mediastendeki rekürren hastalığı göstermede ise ¹⁸F-FDG-PET/BT ile sensitivite %100'e ulaşırken BT ile bu oran yalnızca %55 olarak gösterilmiştir (117).

Rekürren hastalıkta rezeksiyon imkânı ve cerrahiye engel bir durum olmadığı sürece primer tedavi şekli cerrahidir. Cerrahi sonrası sağ kalım cerrahi yapılmayan gruba göre belirgin derecede yüksektir. Rezeksiyon yapılamayan tümörlerde RT özellikle plevral rekürrenste etkili bir tedavi yöntemi olarak gösterilmiştir. Ancak birçok yayına göre non-rezektabl rekürren hastalıkta en iyi tedavi yöntemi KT olarak gösterilmiştir. Fakat herkes tarafından kabul edilen tek bir KT rejimi bulunmamaktadır. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler de yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Oktreotid tedavisi de rekürren hastalıkta kullanılmakta olup %28.5-30.3 oranında yanıt ve %35.7-36.8 oranında stabil hastalık göstermektedir (118).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Aralık 2010-Ekim 2021 tarihleri arasında primer timus kaynaklı benign/malign tümör şüphesi/tanısı ile metabolik karakterizasyon/evreleme amacıyla ameliyat öncesi 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan toplam 100 hasta dâhil edildi. Çalışmaya ön mediastende kitle nedeniyle primer timus kaynaklı tümör şüphesiyle metabolik karakterizasyon amaçlı 18F-FDG PET/BT çekilen ancak histopatoloji takibinde timus dışı kaynaklı malignite sonucu gelen hastalar dâhil edilmedi.

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2022/158 dosya numarası ile 28.01.2022 tarihinde onaylandı.

3.2. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü

Hasta hazırlığında 18F-FDG enjeksiyonu öncesinde en az 6 saat açlık gerekmektedir. Enjeksiyon öncesinde tüm hastaların kan glukoz seviyeleri kontrol edildi ve kan glukoz seviyesi 200 mg/dL nin altındaysa 0.1-0.2 mCi/kg 18F-FDG enjeksiyonları yapıldı. Kamera altında supin pozisyonda yatırıldıktan sonra 18F-FDG PET/BT görüntülemesi enjeksiyondan ortalama 1 saat sonra Siemens Biograph TruePoint PET/BT veya GE Healthcare IQ Discovery PET/BT cihazlarında gerçekleştirildi. Düşük doz BT (140 kV ve 50 mAs) çekiminden sonra PET görüntüsü (6-8 yatak, 3dk/yatak) kranyumdan üst uyluğa kadar alındı.

3.3. 18F-FDG PET/BT Vizüel Değerlendirme

18F-FDG PET/BT ile yapılan vizüel değerlendirmede literatürde en sık kullanılan parametre primer kitlelerin lokalizasyonuna göre mediastene veya karaciğere göre tutulum oranıdır (100, 119). Ek olarak, vizüel değerlendirmede FDG tutulum paterninin homojen veya heterojen dağılım göstermesi ve BT bulgularında primer kitlenin konturlarında düzensizlik izlenmesi, kitlenin şekli, kitle içerisinde nekroz bulunması veya kalsifikasyon izlenmesi gibi parametreler de kullanılmaktadır (100, 120, 121).

18F-FDG PET/BT görüntüleri hastaların klinik ve histopatolojik bilgileri bilinmeden kör şekilde incelendi. Vizüel değerlendirme olarak kitlede mediastenden az veya mediasten kadar (negatif) ve mediastenden yüksek tutulum (pozitif) olması durumuna göre primer kitleler gruplandırıldı. Mediastenden yüksek tutulum olması patolojik olarak kabul edildi. 18F-FDG PET/BT görüntüleri üzerinden vizüel değerlendirme parametreleri olarak kitlelerin sınırlarının düzensiz olması, heterojen FDG tutulum paterni, kitle içerisinde kalsifikasyon bulunması ve mediastenden yüksek tutulum izlenmesi olmak üzere toplam 4 parametre kullanıldı. Bu parametreler üzerinden her birinin pozitifliği sonucunda 1 pozitif değer verildi ve toplam skor 4 üzerinden vizüel total skorun (VTS) TET patolojisini öngörme gücü değerlendirildi. VTS değeri 2'den ($VTS > 2$) yüksek olan hastalar ile VTS değeri 2 ve 2'den düşük olan hastalar ($VTS \leq 2$) iki ayrı grupta incelendi.

Vizüel değerlendirmede timik hiperplazi diffüz tarzda, homojen, düzgün sınırlı ve ters kama şeklinde aktivite tutulumu gösteren ve nodüler form almamış yumuşak doku lezyonları olarak değerlendirildi (122). TET dışı başka bir primer malignitesi bulunup KT'ye sekonder timik hiperplazi izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

18F-FDG PET/BT görüntülemeye ekstratorasik bulgular ekstratorasik metastatik lezyonlar ve TET dışı (ekstratimik) bulgular olmak üzere iki grupta incelendi.

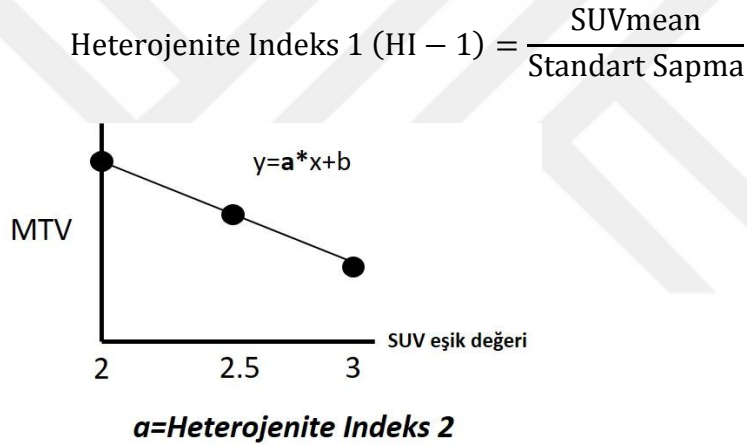
3.4. Semikantitatif 18F-FDG PET/BT Parametreleri

Hastaların 18F-FDG PET/BT görüntüleri üzerinden SUVmax, karaciğer sağ lobundan ve mediastende çıkan aortadan 1 cm² ROI çizilerek KC-SUVmean ve MED-SUVmean değeri hesaplandı ve bu değerler üzerinden SUVmax/KC-SUVmean ve SUVmax/MED-SUVmean oranları hesaplandı.

PET VCAR, GE Healthcare programı kullanılarak SUV değeri için eşik değer olarak 2.5 sınır değeri belirlenerek **MTV(SUV>2.5)**, **TLG (SUV>2.5)**, **SUVmean(SUV>2.5)**, **SUVstd(SUV>2.5)** değerleri hesaplandı. Ek olarak SUV değeri 2 ve 3 değerleri eşik değeri belirlenerek ayrı ayrı **MTV(SUV>2)**, **TLG(SUV>2)**, **SUVmean(SUV>2)**; **MTV(SUV>3)**, **TLG (SUV>3)**, **SUVmean(SUV>3)** değerleri hesaplandı.

3.5. Heterojenite İndeksi

Literatürde farklı yazılım programlarıyla farklı heterojenite kavramları kullanılmakla birlikte TET için tanımlanmış standart bir heterojenite indeks parametresi bulunmamaktadır. Bu çalışmada literatürde farklı malignitelerde prognostik değerinin de gösterildiği iki farklı heterojenite indeksi parametresi kullanıldı (104). **Heterojenite İndeks-1 (HI-1)**, $SUV > 2.5$ eşik değeri kullanılarak yapılan çizim sonucu elde edilen SUV_{mean} değerinin standart sapmaya oranı (SUV_{mean}/SD) alınarak hesaplandı. **Heterojenite İndeks-2 (HI-2)** ise farklı SUV_{max} değerleri eşik değer olarak ($SUV > 2$, $SUV > 2.5$, $SUV > 3$) belirlenerek hesaplanan üç ayrı MTV değerleri üzerinden lineer regresyon grafiğinin eğimi alınarak hesaplandı (Şekil 6).



Şekil 6: HI-1 ve HI-2 değerlerinin hesaplanma yöntemleri

3.6. Bulguların Değerlendirilmesi

Hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim dalındaki dosyalarından retrospektif olarak yaşı, cinsiyeti, MG durumu, WHO sınıflandırma sistemine göre primer patolojileri, TNM ve Masaoka-Koga evrelendirme sistemine göre evreleri not edildi.

Vizüel değerlendirme, semikantitatif PET parametreleri ve heterojenite indeksleri hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu farklı değerlendirme parametrelerinin tümör tipini belirleme gücü birbiri ile karşılaştırıldı. Patoloji sonuçlarına göre hastalar düşük gradlı timomaların yüksek gradlı timoma ve timik karsinomalarla farkına, timomalar ile timik

karsinom ayırımına, erken ve ileri evre hastalık farkına bakıldı. Ayrıca tüm vücut 18F-FDG PET/BT'nin sağladığı ek bilgiler saptandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

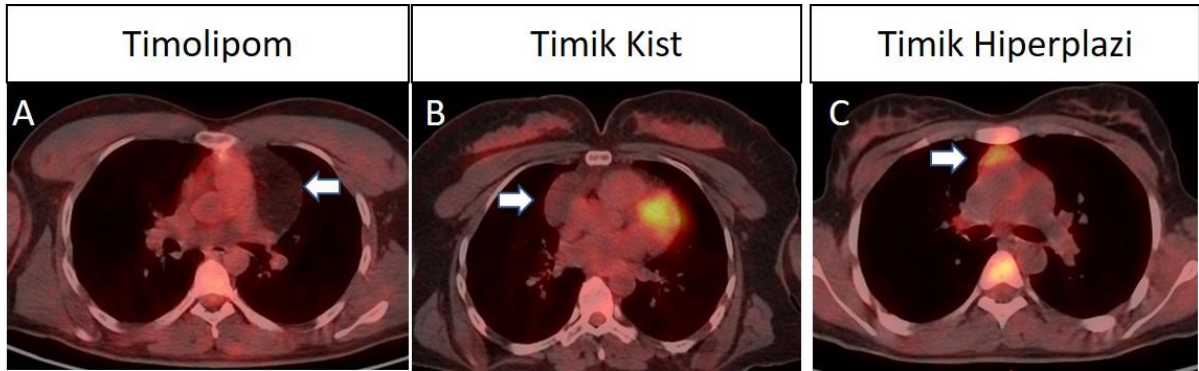
Devamlı değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca ve aralık olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. “Receiving operating characteristics” (ROC) analizi farklı histolojik subtipleri ayırma ve evreleme sistemlerine göre hastalık evresini ayırmadaki tanısallık performans gücü değerlendirme amacıyla kullanıldı. Eğri altında kalan alan (AUC) değerleri ROC analizi yapılarak hesaplandı. En yüksek doğruluğu gösteren eşik değerler optimal eşik değer olarak seçildi. Bu eşik değerlerdeki sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Parametrelerin Shapiro Wilk testi ile normallik denetimi yapıldı. Normal dağılan parametreler için iki bağımsız subgrup arasındaki istatistiksel fark student's t test kullanılarak hesaplandı. Normal dağılmayanlar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel testler çift yönlü ve anlamlılık değeri $p<0.05$ kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSSv21 istatistiksel yazılım programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Primer tanı amaçlı metabolik karakterizasyon veya evreleme endikasyonlarıyla 18F-FDG PET/BT çekilen toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. 50 hasta (%50) erkek, 50 hasta (%50) kadın ve ortalama yaş 48 (aralık, 14-76) idi. 36 hastada (%36) MG tanısı mevcuttu. 27 hastada primer timus kaynaklı benign patoloji (timik hiperplazi, timik kist veya timolipom) mevcut iken bu hasta grubu çıkarıldıktan sonra 73 hastada TET mevcuttu.

4.1. Benign Patoloji Grubu

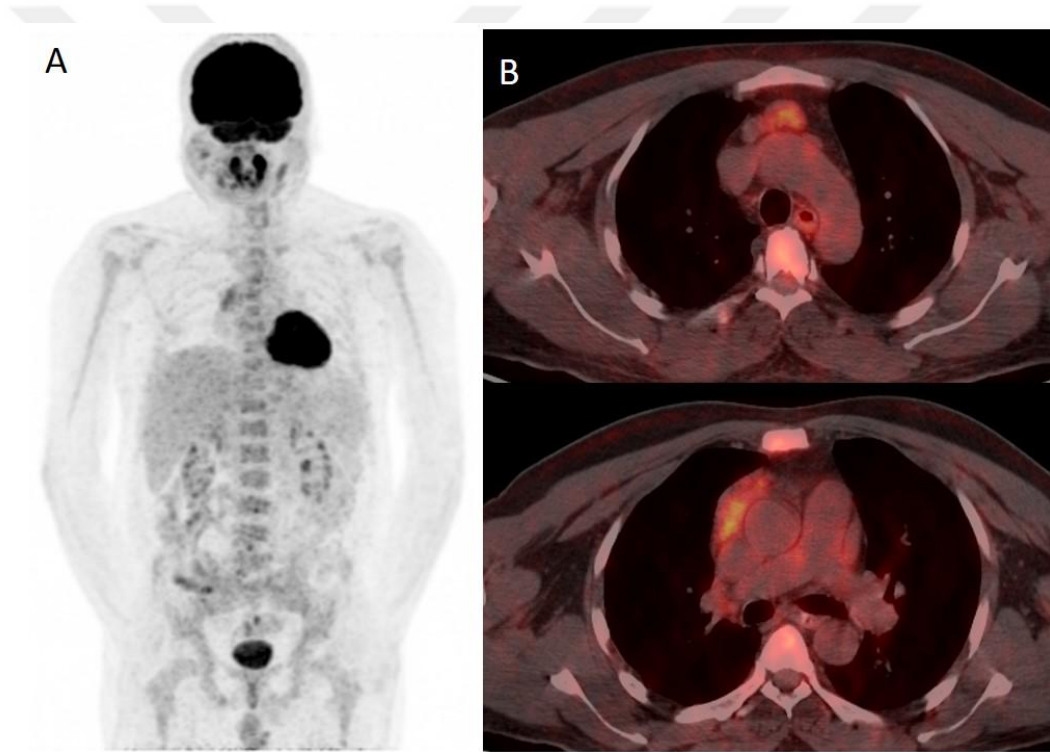
Primer timus kaynaklı benign patolojisi olan 27 hasta değerlendirildiğinde, 20 hastada (%74) timik hiperplazi, 6 hastada (%22) timik kist, 1 hastada (%4) timolipom mevcuttu (Şekil 7). Timik kist ve timolipom tanılarının hepsi timektomi ile verifiye iken timik hiperplazi bulunan 20 hastanın 14'ü (%70) timektomi sonucunda, 6'sı (%30) 1 yıllık takip görüntülemeleri sonucunda timik hiperplazi olarak kabul edildi. Timik kist veya timolipom tanısı olan 7 hastada vizüel değerlendirmesinde hastaların hiçbirisinde kitlelerin sınırlarında düzensizlik bulgusu veya kalsifikasyon bulunmaz iken sadece 1 hastada heterojen FDG dağılımı ve 2 hastada mediasten kadar tutulum mevcuttu; 5 hastada ise zemin aktiviteden daha az tutulum mevcuttu. Hastaların hiçbirinde mediasten kan havuzundan yüksek FDG tutulumu mevcut değildi.



Şekil 7: Benign timik patoloji hasta örnekleri

Timik hiperplazi bulunan hasta grubunda (4 erkek, %20), 16 kadın, %80) ortalama yaş: 32 (aralık, 17-65) idi. 8 hastada (%40) MG mevcuttu. 18 hastada vizüel olarak değerlendirilmede tipik timik hiperplazi görüntüsü ile uyumlu ters kama tarzında, homojen FDG dağılımı, sınırları düzenli ve nodüler oluşumun saptanmadığı bulgular mevcut iken 2

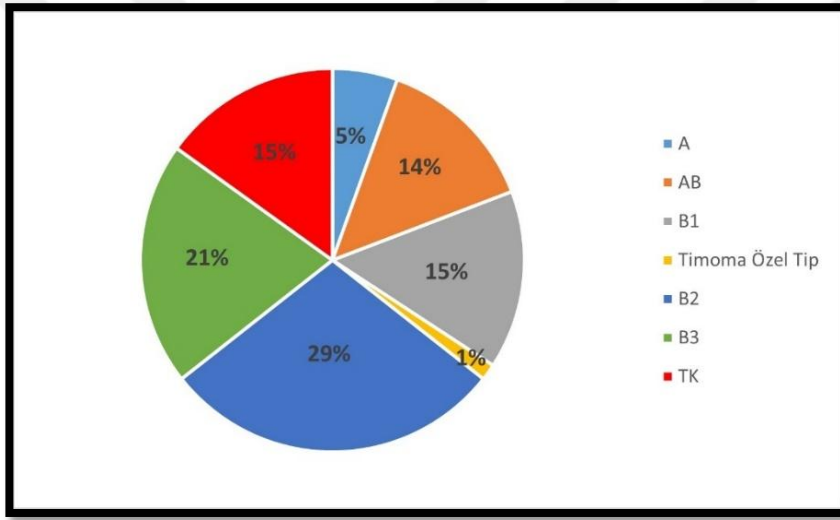
hastada görünüm TET açısından da şüpheli olarak değerlendirilebilecek tarzdaydı. Bu hastaların patolojilerine baktığımızda 1 hastada timik hiperplaziye eşlik eden fokal lenfoid hiperplazi, diğer hastada ise kuvvetli timik hiperplazi ve eşlik eden sekonder lenfoid folikül organizasyonu dikkati çekmekteydi (**Şekil 8**). Vizüel değerlendirme sonucunda 6 hastada (%30) mediasten kan havuzundan düşük derecede ve 4 hastada (%20) mediasten kan havuzu kadar aktivite tutulumu mevcut iken 10 hastada (%50) ise aktivite tutulumu mediastenden yüksek olarak değerlendirildi. Timik hiperplazi grubunun ortalama SUVmax değeri 3.1 ± 1.2 idi. Bu grup içerisinde en düşük SUVmax değeri 1.6 iken en yüksek SUVmax değeri 6.8 idi. Ek olarak gerçek timik hiperplazisi bulunan hastalarda ortalama SUVmax değeri lenfoid follikuler hiperplazi grubuna göre daha düşüktü (2.8 vs 4.4) ancak hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel karşılaştırma yapılmadı.



Şekil 8: 39 yaşında kadın hasta MG nedeni ile takip edilirken yapılan toraks BT görüntülemesinde anterior mediastende kitle tespit edilmesi üzerine metabolik karakterizasyon amacıyla 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı. MIP görüntülerinde (**A**) anterior mediastene uyan alanda heterojen artmış FDG tutulumu dikkati çekmekteydi. Transaksiyel görüntülerde (**B**) de anterior mediastende mediasten kan havuzundan belirgin derecede yüksek düzeyde, düzensiz şekilde ve heterojen karakterde yoğun FDG tutulumu gösteren (SUVmax: 6.8) yumuşak doku lezyonu saptandı. Yapılan ameliyat sonrasında histopatolojik olarak kuvvetli timik parankim hiperplazisi ve lenfoid follikül organizasyonu saptandı.

4.2. TET Grubu

TET grubu içerisinde (n=73) incelenen grupta 42 erkek hasta (%58), 31 kadın hasta (%42) mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 52 (aralık, 14-76) idi. WHO patoloji kriterlerine göre 26 hastada (%36) düşük gradlı timoma, 36 hastada (%49) yüksek gradlı timoma ve 11 hastada (%15) TK mevcuttu. Düşük gradlı timoma hastalarının patolojileri 4'ü Tip A, 10'u Tip AB, 11'i Tip B1 ve 1 hasta timoma özel tipti. Yüksek gradlı timoma grubunda ise tip B2 timoma 21 hastada, tip B3 timoma 15 hastada mevcuttu. TK tanılı hastalarda alt tip 4 hastada SCC, 2 hastada büyük hücreli, 2 hastada nöroendokrin karsinom, 1 hastada berrak hücreli, 1 hastada küçük hücreli ve 1 hastada lenfoepitelyoma benzeri karsinomdu (**Tablo 3**).



Tablo 3: TET subtipleri ve dağılımı

23 hastada (%32) primer lezyon toraks BT'de insidental olarak saptanmıştı. 25 hastada (%34) MG'e bağlı semptomlar sonrası MG tanısı alan hastada eşlik eden timik malignite araştırılırken, 25 hastada (%34) ise kitle basısına bağlı semptomlar sonrası primer lezyonlar tespit edilmişti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4**'te verilmiştir.

TNM evreleme sistemine göre 41 hasta (%56) erken evre, 32 hasta (%44) ileri evre idi. Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ise 37 hasta (%51) erken evre ve 36 hasta (%49) ileri evreydi.

	Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet	
Erkek	42 (%58)
Kadın	31 (%42)
Yaş (ortanca, aralık)	52 (14-76)
Myastenia Gravis	
Var	27 (%37)
Yok	46 (%63)
TNM	
Erken Evre	41 (%56)
İleri Evre	32 (%44)
Masaoka-Koga	
Erken Evre	37 (%51)
İleri Evre	36 (%49)
Patoloji	
Düşük Gradlı Timoma	26 (%36)
Yüksek Gradlı Timoma	36 (%49)
Timik Karsinom	11 (%15)
WHO patoloji	
A	4 (%5)
AB	10 (%14)
B1	11 (%15)
B2	21 (%29)
B3	15 (%20)
Timoma özel tip	1 (%2)
Semptom	
İnsidental	23 (%32)
MG'e bağlı semptom	25 (%34)
Kitleye bağlı semptom	25 (%34)

Tablo 4: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

4.3. TET Vizüel Değerlendirme

Heterojen FDG tutulumu düşük gradlı, yüksek gradlı ve TK'da sırasıyla 18/26 (%69), 31/36 (%86) ve 10/11 (%91) hastada mevcuttu. Düşük gradlı, yüksek gradlı ve TK'da sırasıyla 9/26 (%35), 27/36 (%75) ve 10/11 (%91) hastada primer kitle lezyonların sınırlarında düzensizlik mevcuttu. Kalsifikasyon düşük gradlı grupta 2/26 (%8), yüksek gradlı grupta 10/36 (%28) ve TK'da 1/11 (%9) hastada bulunmaktaydı. Primer kitle mediastene göre vizüel olarak değerlendirildiğinde düşük gradlı timoma grubunda 19/26 (%73) hastada, yüksek gradlı timoma grubunda 32/36 (%89) hastada ve TK grubunda 10/11 (%91) hastada mediastenden yüksekti (**Tablo 5**).

	Heterojen FDG tutulumu	Kitle sınırlarında düzensizlik	Kalsifikasyon	Mediastene göre FDG tutulumu	VTS>2
Düşük Gradlı Timoma	18/26 (%69)	9/26 (%35)	2/26 (%7)	19/26 (%73)	8/26 (%31)
Yüksek Gradlı Timoma	31/36 (%86)	27/36 (%75)	10/36 (%28)	32/36 (%89)	27/36 (%75)
Timik Karsinom	10/11 (%91)	10/11 (%91)	1/11 (%9)	10/11 (%91)	10/11 (%91)

Tablo 5: Düşük gradlı timoma, yüksek gradlı timoma ve TK tanılı hastalarda vizüel değerlendirme kriterlerinin dağılımı

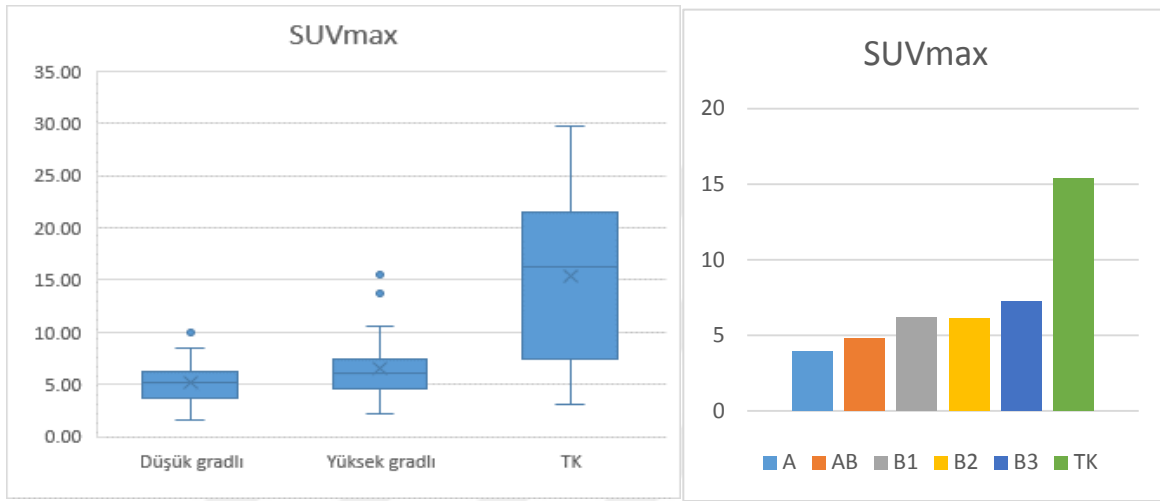
Düşük gradlı timoma grubunda 8/26 (%31), yüksek gradlı timoma grubunda 27/36 (%75) ve TK'da 10/11 (%91) hastada VTS değeri 2'den yüksekti (**Tablo 5**). VTS değerleri arasında düşük gradlı timoma ile yüksek gradlı timoma+TK grubunu ayırmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). VTS>2 olan hastalarda yüksek gradlı timoma+TK %79 sensitivite ve %69 spesifite ile düşük gradlı timomalardan ayrılmakta idi (**Tablo 6**). Pozitif prediktif değeri %82 ve negatif prediktif değeri ise %64 olarak hesaplandı.

	Yüksek Gradlı Timoma+TK	Düşük Gradlı Timoma
VTS>2	37	8
VTS≤2	10	18

Tablo 6: Yüksek gradlı timoma ve TK grubunun düşük gradlı timomadan ayrımında VTS parametresi ile karşılaştırılması

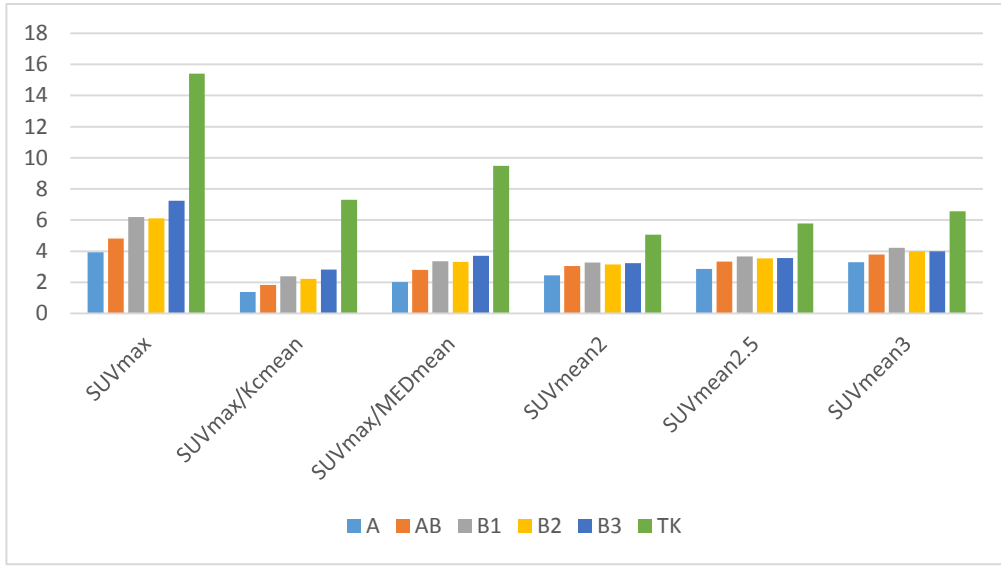
4.4. Semikantitatif PET Parametreleri

TET grubu hastalarında ortalama SUVmax değeri 7.4 ± 5.1 idi. Ortalama SUVmax değeri, düşük gradlı timomada 5.14, yüksek gradlı timomada 6.58 ve TK'da 15.41 idi (**Tablo 7**). SUVmax değerinin timoma subtipleri arasındaki dağılımına baktığımızda ortalama SUVmax değerleri tip A timomada 3.93, tip AB'de 4.83, tip B1'de 6.21, tip B2'de 6.11, tip B3'te 7.25 ve TK'da 15.41 idi (**Tablo 7**).



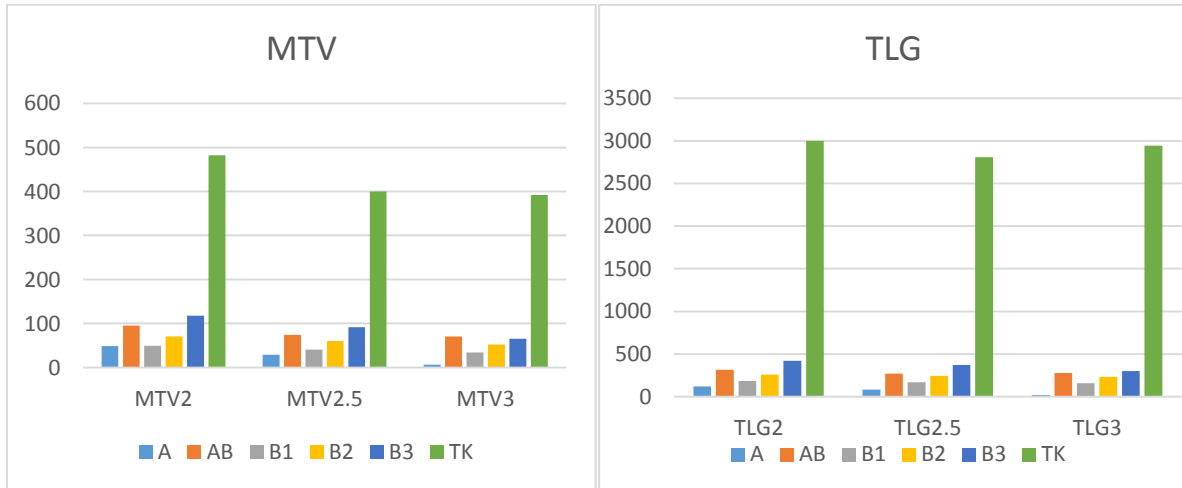
Tablo 7: SUVmax değerinin TET alt grupları arasında dağılımı

SUVmax değerinin karaciğer sağ lobundan çizilen ROI üzerinden hesaplanan ortalama SUV değerine oranı ($SUV_{max}/KC-SUV_{mean}$) tüm hastalarda ortalama 3.01 ± 2.95 idi. SUVmax değerinin mediasten bölgesinden aort topuzundan çizilen ROI'nin ortalama SUV değerine oranı ($SUV_{max}/MED-SUV_{mean}$) ortalama 4.15 ± 3.63 idi. $SUV_{max}/KC-SUV_{mean}$ ve $SUV_{max}/MED-SUV_{mean}$ değerlerinin timoma subtipleri arasındaki dağılımı **Tablo 8**'de gösterilmiştir.



Tablo 8: Semikantitatif PET parametrelerinin timoma alt grupları arasındaki dağılımı

SUVmax değeri 2'den küçük olan 3 hasta çıkarıldıktan sonra sınır değer olarak 2 üzerinden hesaplanan (n=70) MTV>2, TLG>2 ve SUVmean>2 değerlerinin ortalamaları sırasıyla $144.9 \pm 284.8 \text{ cm}^3$, 716.7 ± 1912.3 ve 3.44 ± 1.12 idi. Benzer şekilde sınır değer olarak 2.5 üzerinden hesaplanan (n=68) MTV>2.5, TLG>2.5 ve SUVmean>2.5 değerlerinin ortalamaları sırasıyla $120.3 \pm 250 \text{ cm}^3$, 674.8 ± 1866.7 ve 3.9 ± 1.3 idi. SUVmax değeri >3 olan toplam 62 hastanın MTV>3, TLG>3 ve SUVmean>3 değerlerinin ortalamaları sırasıyla $108.1 \pm 240.9 \text{ cm}^3$, 672.9 ± 1894.5 ve 4.4 ± 1.3 idi. MTV ve TLG değerlerinin TET alt grupları arasında dağılımı **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

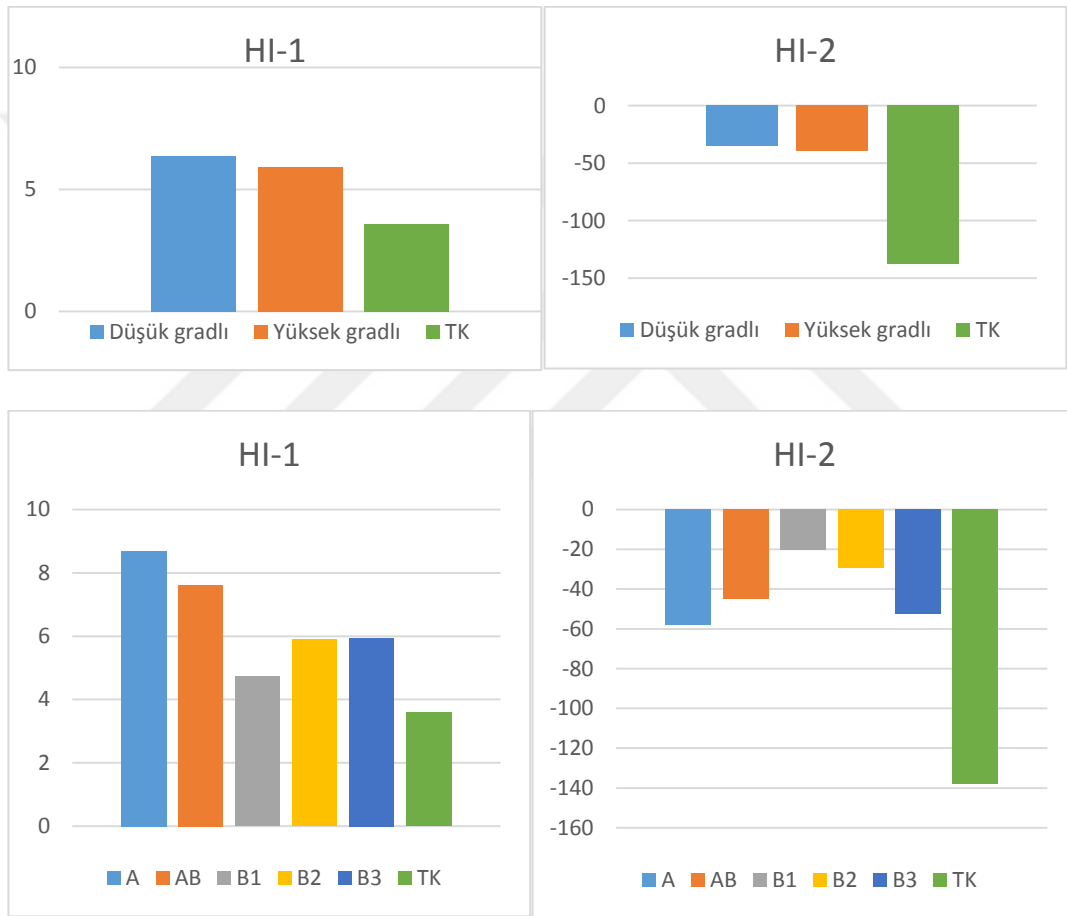


Tablo 9: MTV ve TLG değerlerinin timoma alt grupları arasında dağılımı

4.5. Heterojenite İndeksleri

HI-1 değeri $SUV_{max} > 2.5$ olan hasta grubunda ($n=68$) MTV çizilirken hesaplanan SUV_{mean} değerinin $SUV_{standart}$ sapma değerine bölünmesiyle elde edilen değerdir. HI-1 değerinin ortalama değeri bu hasta grubunda 5.7 ± 3.48 idi.

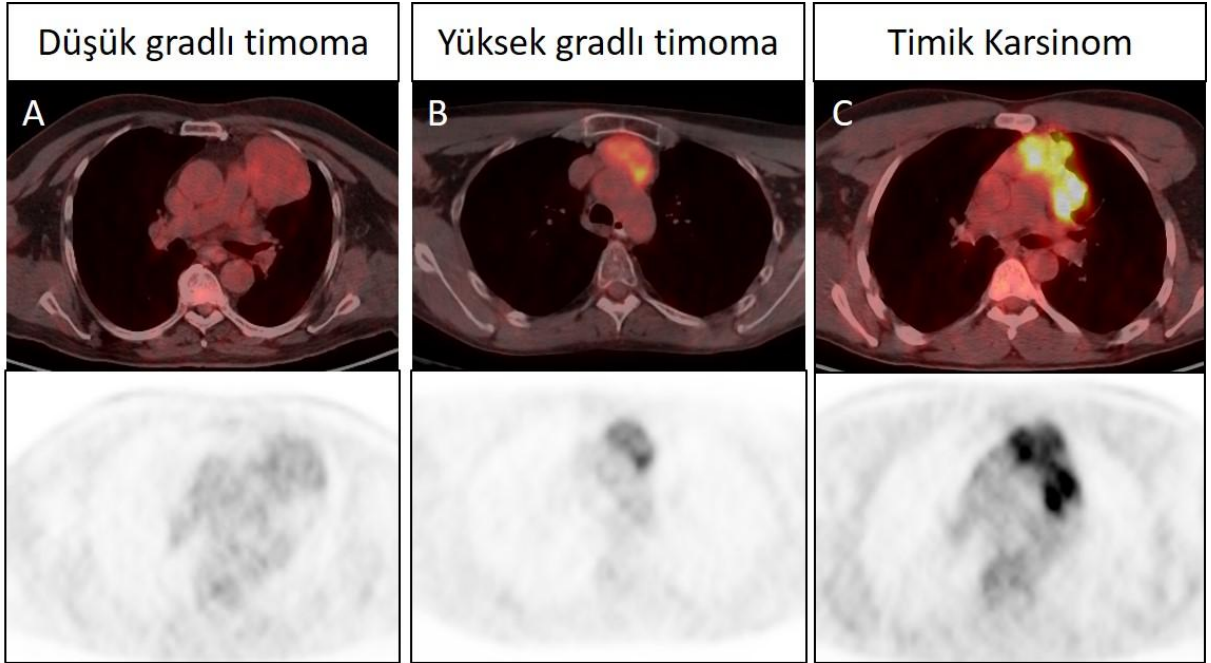
HI-2 değeri ise SUV_{max} değeri sırasıyla 2, 2.5 ve 3 sınır değer olarak belirlendikten sonra çizilen MTV değerlerinin lineer regresyon grafiğinin eğimi alınarak hesaplanmıştır. HI-2 değerinin ortalaması -54.2 ± 65.9 idi. HI-1 ve HI-2 değerlerinin TET alt tipleri arasında dağılımı **Tablo 10**'da gösterilmiştir.



Tablo 10: HI-1 ve HI-2 değerlerinin TET alt tipleri arasında dağılımı

4.6. Subgrup Analizi

Düşük gradlı timoma, yüksek gradlı timoma ve TK hasta örnekleri **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Düşük gradlı timoma (A), yüksek gradlı timoma (B) ve timik karsinom (C) hasta örnekleri

4.6.1. Düşük Gradlı Timoma Grubu

Düşük gradlı timoma grubunda 26 hasta (K/E: 12/14, ortalama yaş 55 (aralık: 27-74) bulunmaktaydı. 7 hastada (%27) MG mevcuttu. Düşük gradlı timoma grubunda primer tanı 13 hastada (%50) insidental olarak, 7 hastada (%27) kitle basısına bağlı semptomlarla, 6 hastada (%23) ise MG semptomlarına bağlı olarak tespit edilmişti.

Ortalama SUVmax değeri 5.14 ± 1.99 idi. SUVmax/KC-SUVmean değeri 1.95 ± 0.97 , SUVmax/MED-SUVmean değeri 2.84 ± 1.39 , MTV2.5 değeri 52.2 ± 50.4 , TLG2.5 değeri 197.4 ± 207.1 , SUVmean2.5 değeri 3.4 ± 0.62 idi.

Düşük gradlı timoma grubunda 2 hastada (%8) Masaoka-Koga ve TNM ileri evre hastalık mevcuttu. İleri evre hastalık olarak prezente olan bu grupta 1 hastada AB, 1 hastada ise B1 tip timoma mevcuttu. Erken evre hastalık grubunda VTS>2 olan %25 hasta mevcut iken ileri evre hastalığındaki 2 hastada da (%100) VTS>2 idi. Ortalama SUVmax değeri, erken evre hastalığı (n=24) ileri evre hastalığı (n=2) göre belirgin düşüktü; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamıştı (4.99 vs 6.98, $p=0.095$). **Tablo 11**'de SUVmax/KC-

SUVmean, SUVmax/MED-SUVmean, MTV2.5, TLG2.5 ve SUVmean2.5 değerlerinin düşük gradlı timomalar içerisinde erken evre ve ileri evre hastalıkta dağılımı gösterilmiştir.

4.6.2. Yüksek Gradlı Timoma Grubu

Yüksek gradlı timoma grubunda 36 hasta (K/E: 15/21, ortalama yaş 46 (aralık: 17-76) bulunmaktaydı. 20 hastada (%56) MG mevcuttu. Yüksek gradlı timoma grubunda primer tanı 8 hastada (%22) insidental olarak, 9 hastada (%25) kitle basısına bağlı semptomlarla, 19 hastada (%53) ise MG semptomlarına bağlı olarak tespit edilmişti.

Ortalama SUVmax değeri 6.58 ± 2.85 idi. Ortalama SUVmax/KC-SUVmean değeri 2.47 ± 1.13 , SUVmax/MED-SUVmean değeri 3.47 ± 1.7 , MTV2.5 değeri 73.8 ± 97.8 , TLG2.5 değeri 299.3 ± 421.5 , SUVmean2.5 değeri 3.4 ± 0.6 idi.

Yüksek gradlı timoma grubunda 25 hastada (%69) Masaoka-Koga sistemine göre ileri evre; 21 hastada (%58) TNM sistemine göre ileri evre hastalık mevcuttu. Masaoka-Koga evreleme sistemine göre erken evre hastalık grubunda %45 hastada VTS>2 iken ileri evre hastalık grubunda %88 oranında VTS>2 idi. **Tablo 11**'de Masaoka-Koga evreleme sistemine göre yüksek gradlı timoma grubu içerisinde erken evre ve ileri evre hastalığıdaki semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Masaoka-Koga evreleme sistemine göre erken evre hastalığı bulunan grupta (n=11, %31) SUVmax (4.84 vs 7.35, **p=0.008**) değeri ileri evre hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak izlendi. Benzer şekilde SUVmax/KC-SUVmean (1.88 vs 2.73, **p=0.02**) değeri de erken evre hastalığı istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü. SUVmax/MED-SUVmean (2.81 vs 3.76, **p=0.07**) değeri ise erken evre hastalığı düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştı. MTV2.5 (18.4 vs 99.2, **p=0.013**), TLG2.5 (65.1 vs 406.6, **p=0.014**) ve SUVmean2.5 (3.19 vs 3.72, **p=0.008**) değerleri de erken evre hastalığı grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Erken evre ve ileri evre hastalık ayırımında heterojenite indekslerine baktığımızda HI-1 (7.82 vs 5.04, **p=0.014**) ve HI-2 değerinde (-15.5 vs -50.2, **p=0.04**) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

4.6.3. Timik Karsinom Grubu

TK grubunda 11 hasta (K/E: 4/7, ortalama yaş 43 (aralık; 14-72) mevcuttu. TK grubunda MG tanısı olan hasta bulunmamaktaydı. Primer tanı 2 hastada (%18) insidental olarak, 9 hastada (%82) kitle basısına sekonder semptomlara bağlı olarak tespit edilmişti.

Ortalama SUVmax değeri 15.4 ± 7.8 idi. SUVmax/KC-SUVmean değeri 7.3 ± 5.4 , SUVmax/MED-SUVmean değeri 9.48 ± 6.24 , MTV2.5 değeri 399.7 ± 509.3 , TLG2.5 değeri 2806.3 ± 3929 , SUVmean2.5 değeri 5.78 ± 1.98 idi.

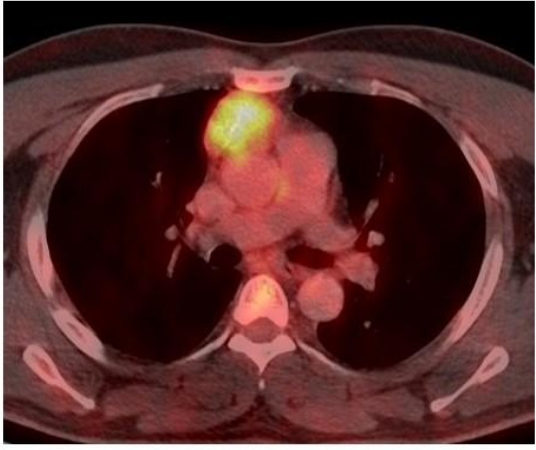
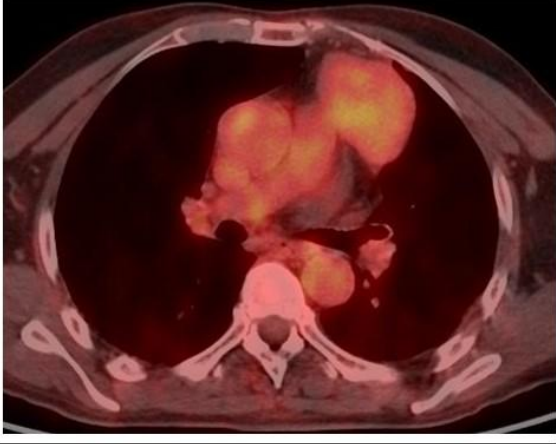
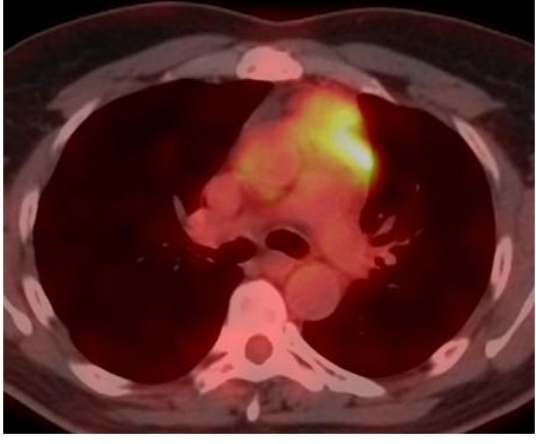
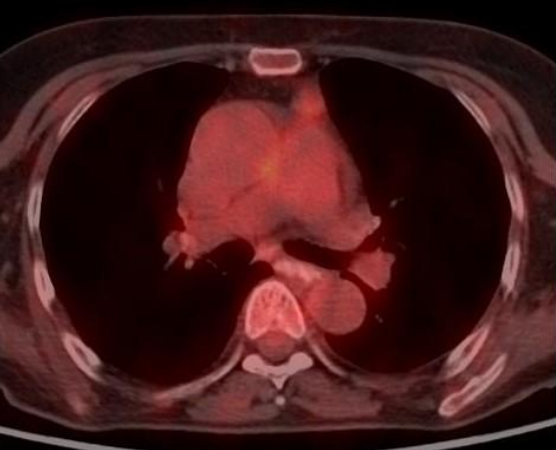
Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerinin ikisine göre de 2 hasta (%18) erken evredeydi. Erken evre hastalık grubundaki 1 hastada (%50) VTS>2 iken ileri evre hastalık grubundaki tüm hastalarda (%100) VTS>2 idi. Bu grup içerisinde erken evre hastalığı olan hastalarda ortalama SUVmax (5.25 vs 17.7, $p=0.022$) değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü. SUVmax/KC-SUVmean (1.87 vs 8.5, $p=0.07$) ve SUVmax/MED-SUVmean (2.92 vs 10.94, $p=0.06$) değerleri ise belirgin şekilde düşük olarak izlenmekle birlikte istatistiksel fark oluşmamıştı. Erken evre hastalıkta MTV2.5 (9.9 vs 486.3, $p=0.14$), TLG2.5 (36.9 vs 3421.7, $p=0.16$) ve SUVmean2.5 (3.25 vs 6.34, $p=0.025$) değerleri de düşük olarak tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark SUVmean2.5 değerinde mevcuttu.

Masaoka-Koga evreleme sistemine göre TET alt grupları içerisinde erken evre ve ileri evre hastalığıdaki VTS, semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin dağılımı **Tablo 11**'de gösterilmiştir. **Şekil 10**'da TET alt grupları içerisinde erken evre ve ileri evre hastalık tanısı bulunan vaka örnekleri gösterilmiştir.

		VTS>2	SUVmax	SUV1	SUV2	MTV	TLG	SUV3	HI1	HI2
Düşük Gradlı	Erken Evre (n=24)	%25	4.99	1.85	2.69	48.1	183.2	3.41	6.58	-32.3
	İleri Evre (n=2)	%100	6.98	3.2	4.64	95	346.5	3.7	4.25	-61.7
Yüksek Gradlı	Erken Evre (n=11)	%45	4.84	1.88	2.81	18.4	65.1	3.19	7.82	-15.5
	İleri Evre (n=25)	%88	7.35	2.73	3.76	99.2	406.6	3.72	5.04	-50.2
Timik Karsinom	Erken Evre (n=2)	%50	5.25	1.87	2.92	9.9	36.9	3.25	8.93	-6*
	İleri Evre (n=9)	%100	17.7	8.5	10.94	486.3	3421.7	6.34	2.4	-152.5

VTS: Vizüel Total Skor, SUV1: SUVmax/KC-SUVmean; SUV2: SUVmax/MED-SUVmean; SUV3: SUVmean2.5

Tablo 11: Düşük gradlı, yüksek gradlı timomalar ve TK subgrupları içerisinde Masaoka-Koga erken evre ve ileri evre hastalığıdaki VTS, semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin dağılımı gösterilmiştir.

	Erken Evre Hastalık	İleri Evre Hastalık
Düşük Gradlı Timoma		
Yüksek Gradlı Timoma		
Timik Karsinom		

Şekil 10: TET subgrupları içerisinde erken evre ve ileri evre hastalık izlenen vaka örnekleri

4.7. 18F-FDG PET/BT'nin WHO patolojik sınıflandırma sistemine göre öngörü gücü

4.7.1. Düşük Gradlı Timoma vs Yüksek Gradlı Timoma

Düşük gradlı timoma (n=26) grubunda SUVmax (5.14 vs 6.58) değeri yüksek gradlı timomaya (n=36) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşılmamıştı (p=0.09). SUVmax/KC-SUVmean (1.95 vs 2.47, **p=0.034**) değeri ise yüksek gradlı timomalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. SUVmax/MED-SUVmean (2.84 vs 3.47, p=0.112), MTV2.5 (52.2 vs 73.8, p=0.79) ve TLG2.5 (197.4 vs 299.3, p=0.69) değerleri düşük gradlı timomada daha düşük olarak izlenmekle birlikte istatistiksel fark oluşmamıştı. HI-1 (6.38 vs 5.91, p=0.25) ve HI-2 (-35.1 vs -39.7, p=0.74) değerleri de düşük gradlı timomada yüksek gradlı timomaya göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark mevcut değildi (**Tablo 12**).

Düşük ve yüksek gradlı timomaları birbirinden ayırmada SUVmax, MTV ve TLG parametreleri ile ROC analizi yapıldı (**Tablo 13**) ancak üç parametre için de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde HI-1 ve HI-2 parametreleri için de bu iki grubu ayırmada istatistiksel olarak anlamlı ayırım saptanmamıştı (**Tablo 14**).

4.7.2. Düşük Gradlı Timoma+Yüksek Gradlı Timoma vs Timik Karsinom

Timoma (n=62) ile TK (n:11) ayırımı için yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede SUVmax (5.98 vs 15.4, **p<0.001**), SUVmax/KC-SUVmean (2.25 vs 7.3, **p<0.001**) ve SUVmax/MED-SUVmean (3.21 vs 9.48, **p<0.001**) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. MTV2.5 ve TLG2.5 değerleri de timoma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak TK grubuna göre daha düşüktü. HI-1 (6.1 vs 3.6, **p<0.001**) ve HI-2 (-38.4 vs -137.9, **p<0.001**) değerleri ise timoma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak TK grubuna göre daha yüksekti (**Tablo 12**).

ROC analizine göre timomalar ile TK grubunu birbirinden ayırmada SUVmax, MTV ve TLG parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak ayırım gücü yüksekti (**Tablo 13**). Bu parametreler içerisinde ayırım gücü en yüksek parametre SUVmax idi. SUVmax değeri 7.25 eşik değer alındığında %91 sensitivite ve %74 spesifite ile timoma ve TK grupları istatistiksel olarak anlamlı olarak birbirinden ayrılmakta idi (AUC: 0.86 (%95 CI, 0.71-1.00, **p<0.001**).

HI-1 ve HI-2 değerleriyle yapılan ROC analizine göre ise her iki parametre de SUVmax'a göre daha yüksek ayırım gücüne sahipti (**Tablo 14**). AUC, sensitivite ve spesifite HI-1 değeri için sırasıyla 0.91 (%95 CI, 0.81-1.00, **p<0.001**), %90 ve %79; HI-2 değeri için de 0.86 (%95 CI, 0.69-1.00, **p<0.001**), %90 ve %81 idi.

4.7.3. Düşük Gradlı Timoma vs Yüksek Gradlı Timoma+Timik Karsinom

Düşük gradlı timoma (n:26) ile yüksek gradlı timoma+TK grubunun (n:47) ayrımı için yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede iki grubu birbirinden ayırmada SUVmax (**p=0.007**), SUVmax/KC-SUVmean (**p=0.003**) ve SUVmax/MED-SUVmean (**p=0.011**) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük gradlı timoma grubunda düşüktü. MTV ve TLG değerleri ise düşük gradlı timomada daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HI-1 değeri (6.38 vs 5.36, **p=0.037**) düşük gradlı timomada istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olmakla birlikte HI-2 değeri (-35.1 vs -63.7, **p=0.378**) için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 12**).

Yapılan ROC analizine göre SUVmax değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak bu iki grubu birbirinden ayırabilmekle birlikte ayırım gücü yüksek değildi (AUC: 0.69 (%95 CI, 0.57-0.81, **p=0.007**) (**Tablo 13**). MTV ve TLG değerleri ise bu iki grubu birbirinden ayırmada istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi.

Heterojenite indeksleri ile yapılan ROC analizine göre ise HI-1 değeri için istatistiksel olarak anlamlı ayırım saptanmakla birlikte ayırım gücü yüksek değildi (AUC: 0.70 (%95 CI, 0.57-0.83, **p=0.009**) (**Tablo 14**). HI-2 değeri için ise bu iki grubu ayırmada istatistiksel olarak anlamlı ayırım gücü mevcut değildi.

4.7.4. Yüksek Gradlı Timoma vs Timik Karsinom

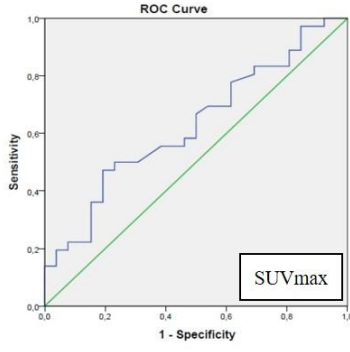
Yüksek gradlı timoma (n:36) ve TK grubunun (n:11) ayrımı için yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede iki grubu birbirinden ayırmada SUVmax (6.58 vs 15.4, **p=0.001**), SUVmax/KC-SUVmean (2.47 vs 7.3, **p=0.002**) ve SUVmax/MED-SUVmean (3.47 vs 9.5, **p=0.001**) değerleri yüksek gradlı timoma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü. MTV2.5 (73.8 vs 400, **p=0.005**) ve TLG2.5 (299.3 vs 2806, **p=0.002**) değerleri de TK grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. Heterojenite indeksleri içerisinde de hem HI-1 (5.91 vs 3.6, **p=0.001**) hem de HI-2 değeri (-39.7 vs -125.5, **p=0.001**) TK grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (**Tablo 12**).

ROC analizine göre iki grubu ayırmada ayırım gücü en yüksek PET parametresi SUVmax (AUC=0.84, (%95 CI, 0.68-1.00, **p=0.001**)) idi (**Tablo 13**). SUVmax için eşik değer olarak 9.7 alındığında %73 sensitivite ve %86 spesifite ile iki grup birbirinden ayrılmaktaydı. MTV için de 122.5 eşik değeri alındığında %82 sensitivite ve %80 spesifite bulunmaktaydı (AUC=0.78, (%95 CI, 0.60-0.97, **p=0.005**). TLG için ise 573.9 eşik değeri alındığında sensitivite ve spesifite sırasıyla %82 ve %83 idi (AUC=0.81, (%95 CI, 0.62-0.99, **p=0.002**).

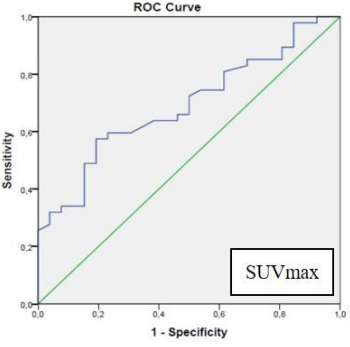
Heterojenite indeksleri ile yapılan ROC analizine göre HI-1 (AUC=0.89, (%95 CI, 0.76-1.00, **p<0.001**) ve HI-2 (AUC=0.86, (%95 CI, 0.68-1.00, **p=0.001**) değerlerinin ayırım gücü SUV bazlı parametrelere göre daha yüksekti (**Tablo 14**). Optimum eşik değeri alındığında sırasıyla sensitivite ve spesifite HI-1 için %78 ve %80, HI-2 için %81 ve %90 idi.

	SUVmax	MTV2.5	TLG2.5	SUV ^M /KC-SUV ^m	SUV ^M /MED-SUV ^m	HI-1	HI-2
Düşük Gradlı Timoma	5.14	52.2	197.4	1.95	2.84	6.38	-35.1
Yüksek Gradlı Timoma	6.58	73.8	299.3	2.47	3.47	5.91	-39.7
	p:0.09	p:0.79	p:0.69	p:0.034	p:0.112	p:0.25	p:0.74
Timoma	5.98	66.4	263.4	2.25	3.21	6.1	-38.4
Timik Karsinom	15.4	399.7	2806.3	7.3	9.48	3.6	-137.9
	P:0.000	P:0.002	P:0.001	P:0.000	P:0.000	P:0.000	P:0.000
Düşük Gradlı Timoma	5.14	52.2	197.4	1.95	2.84	6.38	-35.1
Yüksek Gradlı Timoma+TK	8.65	155.1	918.7	3.61	4.89	5.36	-63.7
	P:0.007	P:0.224	P:0.147	P:0.003	P:0.011	P:0.037	P:0.378
Yüksek Gradlı Timoma	6.58	73.8	299.3	2.47	3.47	5.91	-39.7
Timik Karsinom	15.4	400	2806	7.3	9.5	3.6	-125.5
	P:0.001	P:0.005	P:0.002	P:0.002	P:0.001	P:0.001	P:0.001

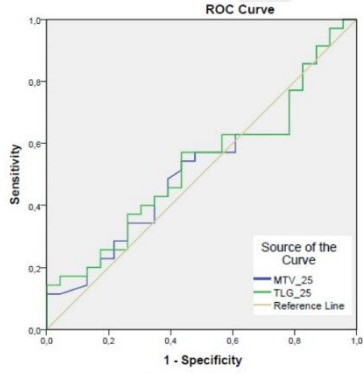
Tablo 12: Farklı TET gruplarını ayırmada semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi



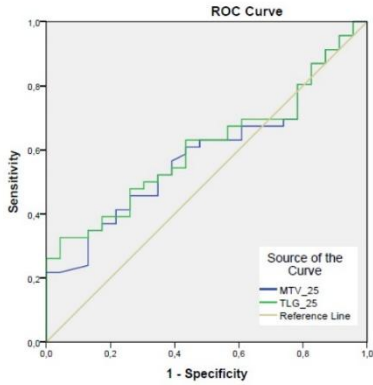
Düşük vs Yüksek gradlı timoma



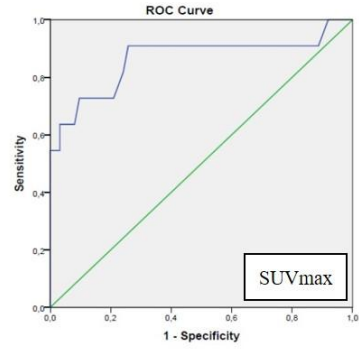
Düşük Gradlı Timoma vs Yüksek Gradlı+TK



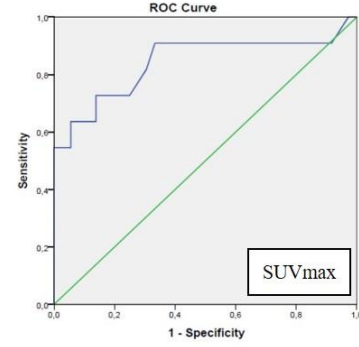
Düşük vs Yüksek gradlı timoma



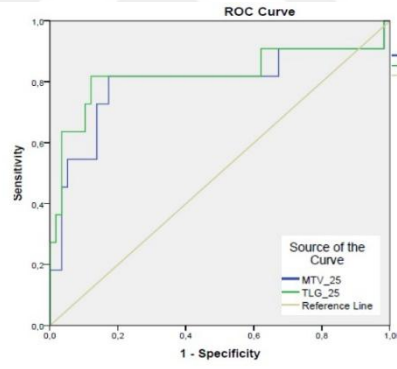
Düşük Gradlı Timoma vs Yüksek Gradlı+TK



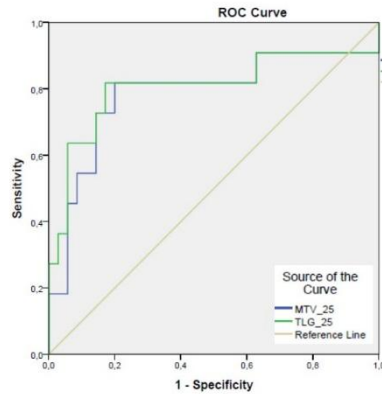
Timoma vs Timik Karsinom



Yüksek Gradlı Timoma vs Timik Karsinom



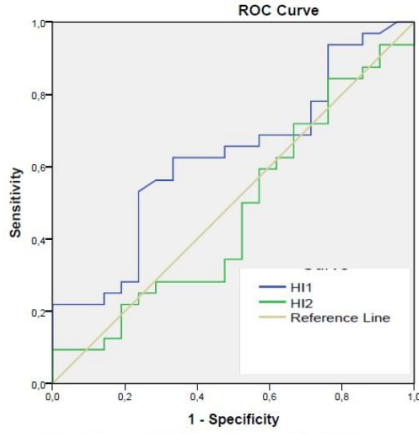
Timoma vs Timik Karsinom



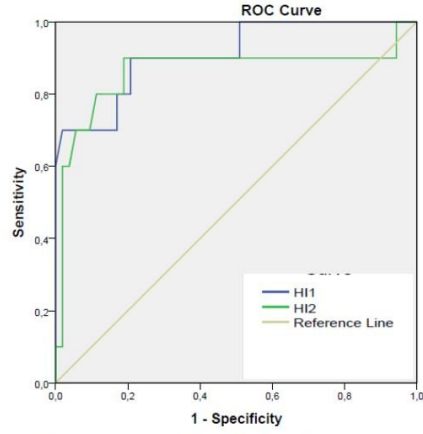
Yüksek Gradlı Timoma vs Timik Karsinom

		AUC (%95 CI)	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Düşük Gradlı vs Yüksek Gradlı	SUVmax	0.63 (0.49-0.77)	5.4	%58	%54	0.086
	MTV	0.52 (0.37-0.67)	N/A	N/A	N/A	0.787
	TLG	0.53 (0.38-0.68)	N/A	N/A	N/A	0.685
Timoma vs Timik Karsinom	SUVmax	0.86 (0.71-1.00)	7.25	%91	%74	0.000
	MTV	0.79 (0.61-0.98)	128	%82	%83	0.002
	TLG	0.82 (0.64-1.00)	623.5	%82	%88	0.001
Düşük Gradlı vs Yüksek Gradlı+TK	SUVmax	0.69 (0.57-0.81)	5.7	%64	%71	0.007
	MTV	0.59 (0.45-0.72)	38	%62	%56	0.224
	TLG	0.61 (0.48-0.74)	132.4	%62	%56	0.147
Yüksek Gradlı vs TK	SUVmax	0.84 (0.68-1.00)	9.7	%73	%86	0.001
	MTV	0.78 (0.60-0.97)	122.5	%82	%80	0.005
	TLG	0.81 (0.62-0.99)	573.9	%82	%83	0.002

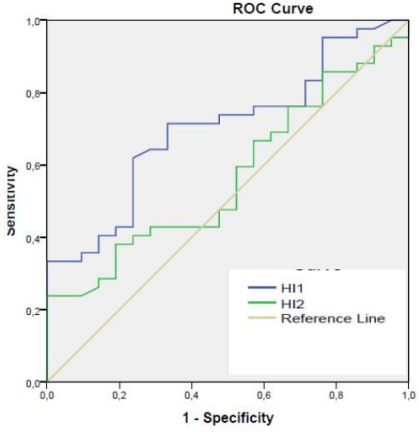
Tablo 13: Farklı TET gruplarını ayırmada SUVmax için ROC analizi, MTV ve TLG değerleri için ROC analizi ve bu analizler ile elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri



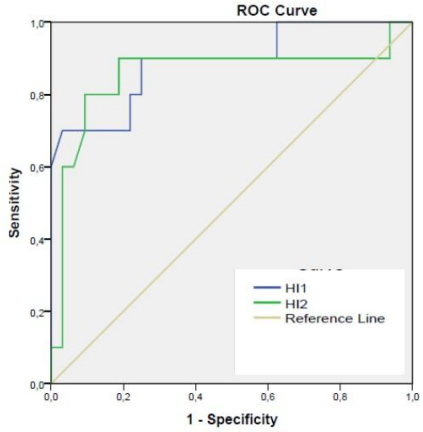
Düşük vs Yüksek gradlı timoma



Timoma vs Timik Karsinom



Düşük Gradlı Timoma vs Yüksek Gradlı+TK



Yüksek Gradlı Timoma vs Timik Karsinom

		AUC (%95 CI)	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Düşük gradlı vs Yüksek Gradlı Timoma	HI-1	0.63 (0.47-0.78)	4.82	%67	%63	0.122
	HI-2	0.47 (0.31-0.64)	N/A	N/A	N/A	0.743
Timoma vs Timik Karsinom	HI-1	0.91 (0.81-1.00)	3.46	%90	%79	0.000
	HI-2	0.86 (0.69-1.00)	-51.9	%90	%81	0.000
Düşük gradlı vs Yüksek Gradlı Timoma+TK	HI-1	0.70 (0.57-0.83)	4.84	%71	%67	0.009
	HI-2	0.57 (0.42-0.71)	N/A	N/A	N/A	0.378
Yüksek Gradlı vs TK	HI-1	0.89 (0.76-1.00)	3.18	%78	%80	0.000
	HI-2	0.86 (0.68-1.00)	-51.9	%81	%90	0.001

Tablo 14: Farklı TET gruplarını ayırmada HI-1 ve HI-2 parametrelerinin ROC analizi ve bu analiz sonucu elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri

4.8. Masaoka-Koga ve TNM Evreleme Sistemlerine göre prognostik değerlendirme

Masaoka-Koga sistemine göre erken evre grubunda 37 hasta (%51), ileri evre grubunda 36 hasta (%49) mevcuttu (**Tablo 15**). SUVmax (4.96 vs 9.91, $p<0.001$), SUVmax/KC-SUVmean (1.9 vs 4.2, $p<0.001$), SUVmax/MED-SUVmean (2.7 vs 5.6, $p<0.001$), MTV2.5 (37.3 vs 198.5, $p=0.001$) ve TLG2.5 (140.4 vs 1178.5, $p=0.001$) değerleri ileri evre hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. HI-1 (7.1 vs 4.3, $p=0.001$) ve HI-2 (-29.3 vs -78, $p=0.002$) değerleri de iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklıydı.

Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı bulunan grubun %92'sinin VTS değeri 2'nin üzerindeydi. Yapılan istatistiksel analizde erken evre ve ileri evre hastalığı ayırmada VTS>2 parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaktaydı ($p<0.001$). Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %92, %68, %73 ve %89 idi.

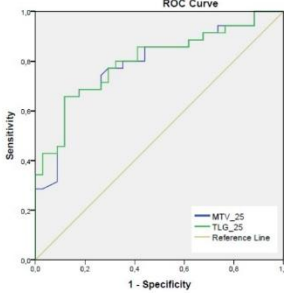
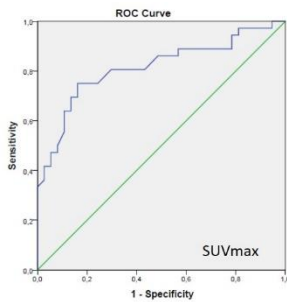
TNM evreleme sistemine göre erken evre grubunda 41 hasta (%55), ileri evre grubunda 32 hasta (%45) mevcuttu (**Tablo 15**). Masaoka-Koga evreleme sistemine benzer şekilde SUVmax (5.15 vs 10.3, $p<0.001$), MTV2.5 (46.4 vs 224.6, $p=0.009$), TLG2.5 (183.1 vs 1362.5, $p=0.018$), SUVmax/KC-SUVmean (1.91 vs 4.43, $p<0.001$), SUVmax/MED-SUVMean (2.8 vs 5.9, $p<0.001$) değerlerinin hepsi erken ve ileri evre hastalık ayrımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktaydı. Heterojenite indexlerinde de Masaoka-Koga evreleme sisteminde olduğu gibi HI-1 (6.8 vs 4.3, $p=0.002$) ve HI-2 (-27.6 vs -83.4, $p=0.001$) değerlerinde erken ve ileri evre hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

TNM evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı bulunan grubun %91'inin VTS değeri 2'nin üzerindeydi. Yapılan istatistiksel analizde erken evre ve ileri evre hastalığı ayırmada VTS>2 parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaktaydı ($p<0.001$). Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %91, %61, %64 ve %89 idi.

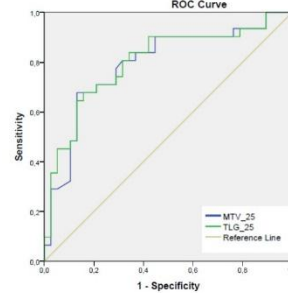
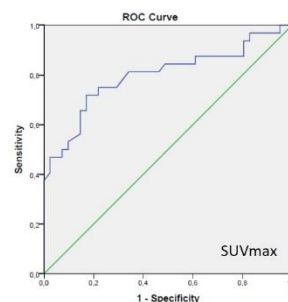
	SUVmax	MTV2.5	TLG2.5	SUV ^M /KC-SUV ^m	SUV ^M /MED-SUV ^m	HI-1	HI-2
Masaoka-Koga							
Erken Evre (37. %51)	4.96	37.3	140.4	1.86	2.7	7.1	-29.3
İleri Evre (36. %49)	9.91	198.5	1178.5	4.20	5.6	4.3	-78
	P:0.000	P:0.006	P:0.019	P:0.001	P:0.001	P:0.001	P:0.002
TNM							
Erken Evre (41.%56)	5.15	46.4	183.1	1.91	2.8	6.8	-27.6
İleri Evre (32.%44)	10.3	224.6	1362.5	4.43	5.9	4.3	-83.4
	P:0.000	P:0.017	P:0.017	P:0.000	P:0.000	P:0.002	P:0.001

Tablo 15: Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi

ROC curve analizi ile SUVmax, MTV ve TLG değerleri için Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalığı ayırma gücü araştırıldı (**Tablo 16**). Her üç parametre de oldukça yüksek ayırma gücü ile her iki evreleme sistemine göre de ileri evre hastalığı ayırmakta idi. SUVmax değeri için 6.34 eşik değeri alındığında Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı ayırmada sensitivite ve spesifite sırasıyla %75 ve %84 idi (AUC: 0.81, (%95 CI, 0.71-0.92, $p<0.001$), TNM evreleme sistemine göre ise sensitivite benzer iken spesifitesi %78 idi (AUC: 0.80, (%95 CI, 0.69-0.91, $p<0.001$),



Masaoka-Koga Erken vs İleri Evre

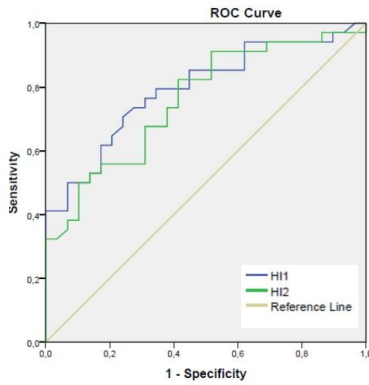


TNM Erken vs İleri Evre

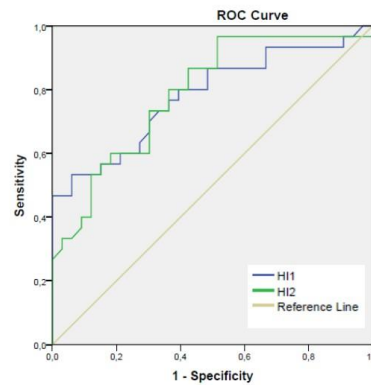
		AUC (%95 CI)	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Masaoka-Koga Erken vs İleri Evre	SUVmax	0.81 (0.71-0.92)	6.34	%75	%84	0.000
	MTV	0.79 (0.68-0.90)	39.7	%77	%71	0.000
	TLG	0.80 (0.70-0.91)	135.3	%77	%71	0.000
TNM Erken vs İleri Evre	SUVmax	0.80 (0.69-0.91)	6.34	%75	%78	0.000
	MTV	0.79 (0.68-0.90)	41.3	%77	%71	0.000
	TLG	0.80 (0.70-0.91)	135.3	%81	%69	0.000

Tablo 16: Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin ROC analizi ve bu analiz sonucu elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri

ROC curve analizi ile HI-1 ve HI-2 değerleri için Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalığı ayırma gücü araştırıldı (**Tablo 17**). İki parametre için de ileri evre hastalığı ayırma gücü istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti.



Masaoka-Koga Erken vs İleri Evre



TNM Erken vs İleri Evre

		AUC (%95 CI)	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Masaoka-Koga Erken vs İleri Evre	HI-1	0.79 (0.68-0.90)	4.43	%74	%72	0.000
	HI-2	0.76 (0.64-0.88)	-32.8	%68	%69	0.000
TNM Erken vs İleri Evre	HI-1	0.78 (0.66-0.90)	4.37	%70	%70	0.000
	HI-2	0.79 (0.68-0.90)	-32.8	%73	%70	0.000

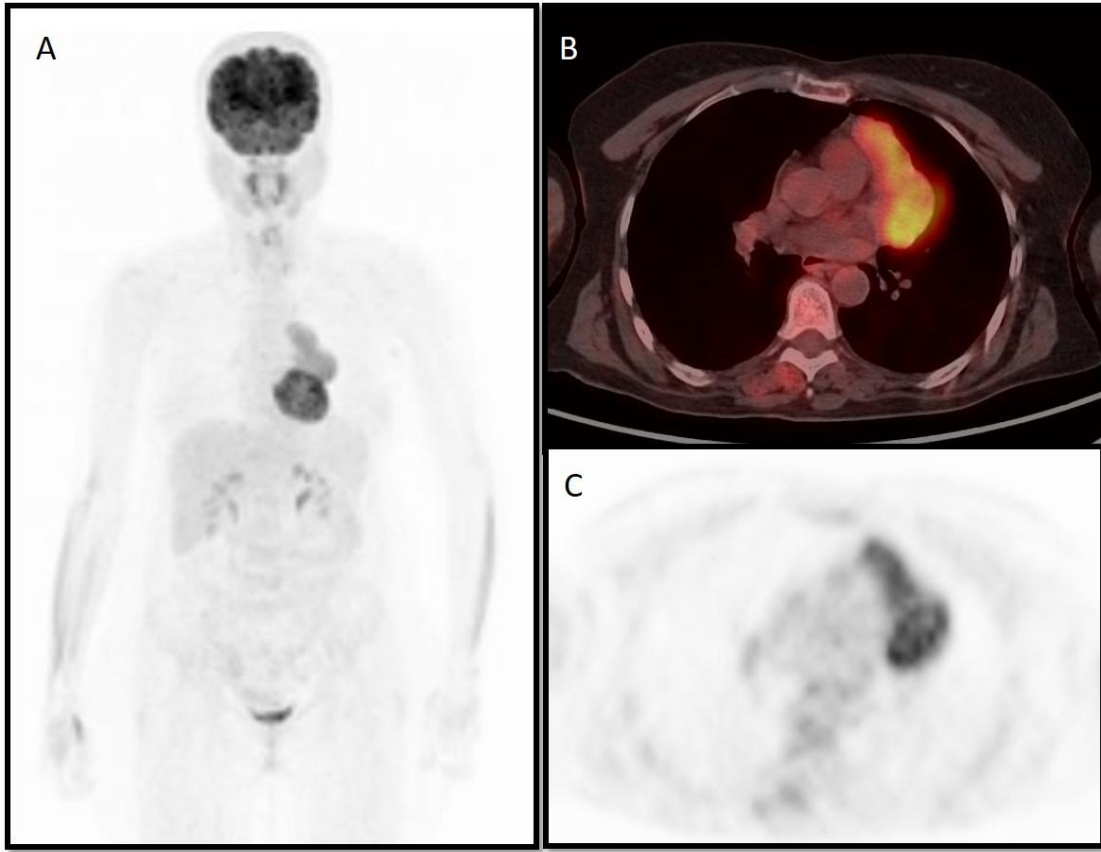
Tablo 17: Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre erken evre ve ileri evre hastalık gruplarını ayırmada HI-1 ve HI-2 değerlerinin ROC analizi ve bu analiz sonucu elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri

4.9. Biyopsi ve Operasyon Patolojisi Bulunan Grup

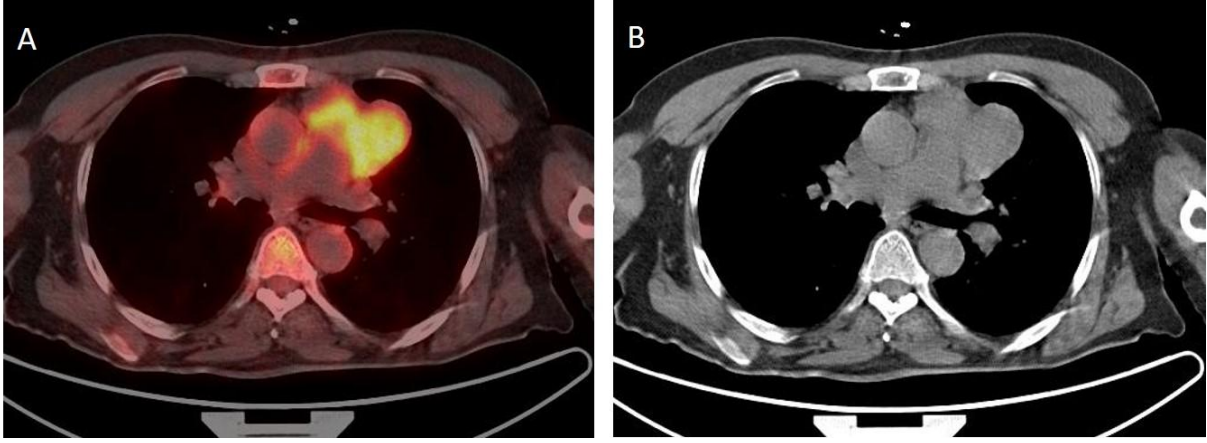
Operasyon öncesi biyopsisi bulunan toplam 16 hasta mevcuttu. Bu grup içerisinde 5/16 hastada biyopsi ve ameliyat sonrası patolojisi uyumluydu. 4/16 hastada ameliyat sonrası patoloji, biyopsi patolojisinden farklı olmakla birlikte aynı subgrup içerisindeydi. 7/16 hastada ise biyopsi ve ameliyat sonrası patolojisinde farklılıklar mevcuttu. Bu hastalar içerisinde 4 hastada biyopsi sonucu tanısal/yol gösterici olmamış, kesin tanı ameliyat sonrası patoloji ile konmuştu (**Şekil 11**). 3 hastada ise ameliyat sonrası patoloji biyopsi sonucundaki patolojiden daha yüksek gradlı idi (**Şekil 12**). Biyopsi ve ameliyat sonucu uyumsuz olan hastaların vizüel değerlendirme kriterlerine göre yorumu ve SUVmax değerleri **Tablo 18**'de gösterilmiştir.

Hasta No	Biyopsi	Vizüel değerlendirme	SUVmax	Postop patoloji
1	B1 veya Timik Hiperplazi	TET-yüksek grad	9.4	B1
2	Nondiagnostik	TET-düşük grad	4.2	A
3	B1	TET-yüksek grad	6.9	B2
4	B3 veya TK	TET-yüksek grad	10.1	B3
5	B1	TET-yüksek grad	7.2	B1 ve B3
6	Tip B	TET-yüksek grad	5.7	B2
7	B3	TET-TK	19.7	TK

Tablo 18: Biyopsi ve ameliyat sonucu uyumsuz olan hastalar



Şekil 11: 59 yaşında kadın hastada (Tablo 18'deki 1 numaralı hasta) Graves hastalığı nedeniyle tiroidektomi operasyonu planlanmakta iken insidental olarak anterior mediastende kitle saptanması üzerine yapılan biyopsi sonucunda tip B1 timoma ve timik hiperplazi ayrımı net olarak yapılamamıştı. Metabolik karakterizasyon amacıyla yapılan 18F-FDG PET/BT (A) görüntülemesinde transaksiyel füzyon (B) ve PET (C) görüntülerinde anterior mediastende yoğun heterojen, FDG tutulumu (SUVmax: 9.4) gösteren düzensiz sınırlı yumuşak doku kitle lezyonu tespit edilmesi üzerine timik hiperplazi dışlandı. Bunun üzerine yapılan ameliyat sonrasında histopatolojik incelemede rezeksiyon materyalinde tip B1 timoma tespit edildi.



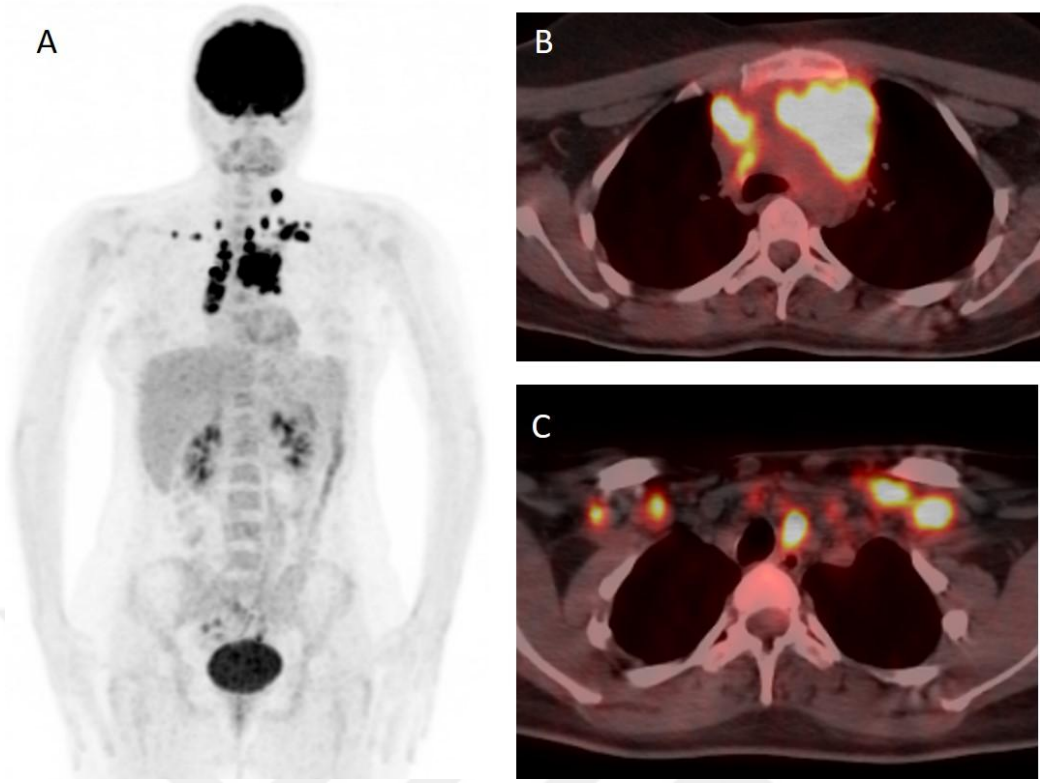
Şekil 12: 53 yaşında erkek hastada (Tablo 18'deki 5 numaralı hasta) insidental olarak anterior mediastende kitle tespit edildikten sonra yapılan biyopsi sonucu B1 timoma gelmesi üzerine evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı. 18F-FDG PET/BT transaksiyel füzyon (A) ve BT (B) görüntülerinde anterior mediastende heterojen karakterde, yoğun FDG tutulumu (SUVmax: 7.2) gösteren düzensiz sınırlı yumuşak doku kitle lezyonu tespit edildi ve yüksek gradlı timoma ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yapılan ameliyat sonrasında histopatolojik incelemede rezeksiyon materyalinde hem B1 hem de B3 komponenti bulunan timoma tespit edildi.

4.10. Ekstratorasik Bulgular

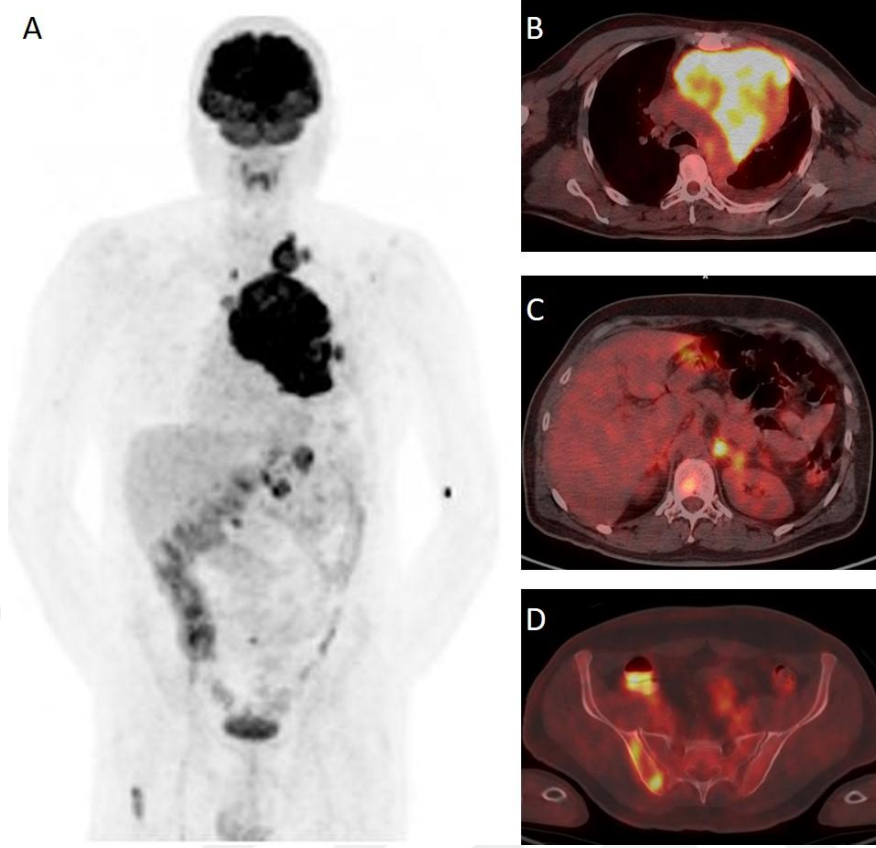
Çalışmaya dâhil edilen TET tanısı olan toplam 14 hastada (%19) ekstratorasik bulgu mevcuttu. Ekstratorasik bulgular ekstratorasik metastaz ve ekstratimik bulgular olmak üzere iki grupta incelendi.

4.10.1. Ekstratorasik Metastazlar

7 hastada (7/73, %10) ekstratorasik bölgede 18F-FDG PET/BT çalışmasında metastaz saptandı. Timoma grubunda ekstratorasik bölgede metastaz izlenmemekle birlikte TK grubunda toplam 7 hastada (7/11, %64) ekstratorasik bölgede metastaz tespit edildi. Özellikle servikal bölgede lenf nodu metastazı saptanan olgularda (n=5) histopatolojik tanının daha kolay erişilebilir bir bölgeden yapılabilmesi sebebiyle 18F-FDG PET/BT bu hasta grubunda hasta yönetimine önemli bir katkıda bulunmaktadır (Şekil 13). Ekstratorasik bölge metastazı bulunan grupta 1 hastada servikal lenf nodu ve karaciğer metastazı; 1 hastada yaygın servikal, abdominal lenf nodları, sürrenal ve kemik metastazı (Şekil 14); 2 hastada sadece servikal lenf nodu metastazı; 1 hastada servikal, abdominal lenf nodları, karaciğer ve kemik metastazı; 1 hastada karaciğer ve kemik metastazı ve 1 hastada da abdominal lenf nodu metastazı mevcuttu.



Şekil 13: 23 yaşında kadın hastaya nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri nedeniyle yapılan Toraks BT’de mediastende kitle saptanması üzerine 18F-FDG PET/BT (A) görüntülemesi yapıldı. Anterior mediastende oldukça heterojen ve yoğun karakterde hipermetabolik kitle (B) saptanmakla birlikte ek olarak bilateral servikal ve supraklaviküler bölgede (C) çok sayıda hipermetabolik lenf nodu izlenmekteydi. Hastaya supraklaviküler bölgeden yapılan biyopsi sonucunda timik karsinom tanısı kondu.

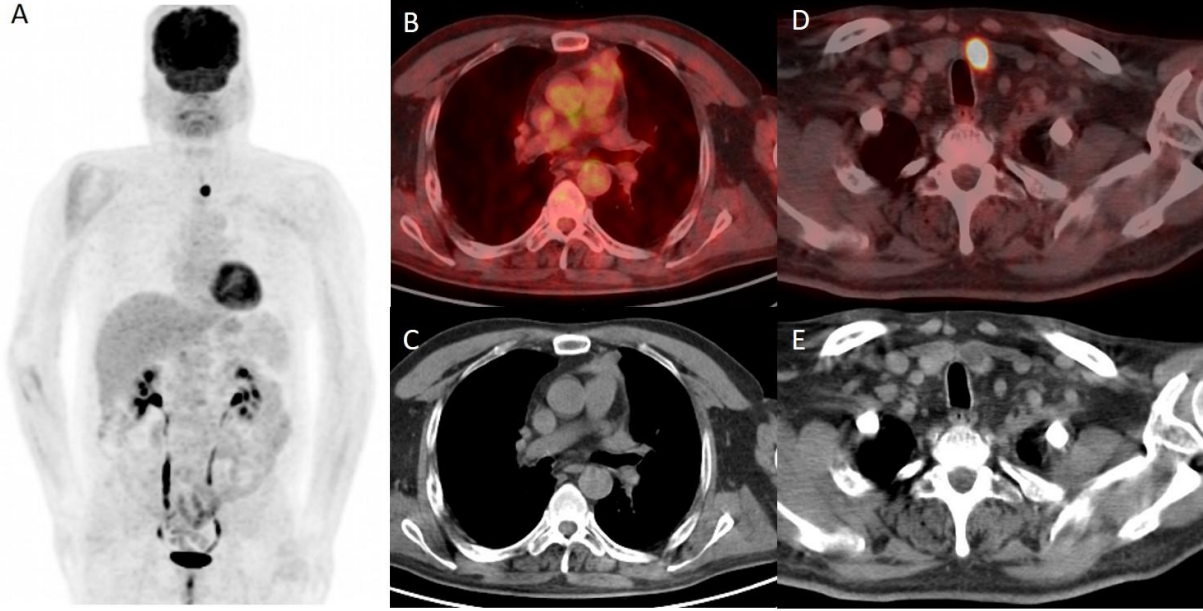


Şekil 14: 50 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayetiyle yapılan toraks BT görüntülemesinde anterior mediastende çevre yumuşak dokuya invaze görünümde kitle saptanması üzerine yapılan 18F-FDG PET/BT (A) görüntülemesi sonucunda yoğun FDG tutulumu gösteren primer kitle lezyona (B) ek olarak servikal, abdominal lenf nodları, sürrenal gland (C) ve kemik metastazları (D) saptandı

4.10.2. Ekstratimik Bulgular

TK grubunda ekstratimik bulgu saptanmaz iken düşük gradlı timoma grubunda 4 hastada, yüksek gradlı timoma grubunda ise 3 hastada ekstratimik bulgu saptanmıştı. Tiroid patolojileri (n=4), gastrointestinal bulgu (n=2) ve genitoüriner bulgu (n=1) olmak üzere toplam 7 hastada (%10) ekstratimik bulgu izlenmekteydi. Bu hastalar arasında 4 hastada tiroid glandında FDG tutulumu izlenmiş olup 2 hastada tiroidektomi sonucunda papiller tiroid kanseri tanısı kondu (Şekil 15). 1 hastada bilinen tiroid ca tanısı mevcut iken yapılan FDG PET/BTde tiroid glandında lokal nüks tespit edildi. 1 hastada ise malignite potansiyeli olan tiroid nodülü operasyon ile çıkarılmış oldu.

Ekstratimik bulgu olarak gastrointestinal bölgede tutulumu olan hastalarda; 1 hastada kolonda premalign polipoid lezyonlar kolonoskopi sonucunda eksize edilmişti. 1 hastada Chron hastalığı tanısı kondu. Genitoüriner sistem patolojisi izlenen 1 hastada primer renal patoloji açısından şüpheli lezyon izlenmekle birlikte takip bulgusuna ulaşamadı.



Şekil 15: 52 yaşında erkek hasta MG nedeni ile takipteyken timoma nedeniyle timektomi öncesi evreleme amacıyla yapılan 18F-FDG PET/BT (A) görüntülemesinde timoma ile uyumlu primer kitle lezyona (B-C) ek olarak tiroid glandında (D-E) fokal FDG tutulumu izlendi. Timektomi ile eş zamanlı yapılan tiroidektomi sonucunda hastaya papiller tiroid kanseri tanısı konuldu.

4.11. Timoma grubunda Myastenia Gravisin Etkisi

TK grubunda herhangi bir hastada MG tanısı mevcut olmaması sebebiyle MG hastalığının etkisinin incelendiği grupta TK hastaları bu incelemeden çıkartıldı. Timoma (n=62) grubunda toplam 27 hastada MG mevcuttu. MG tanısı bulunan hastalar (MG+) içerisinde 21 hasta PET/BT çekildiği dönemde asetilkolinesteraz inhibitorü (mestinon) ve/veya kortikosteroid tedavisi almaktaydı; 3 hasta mestinon veya kortikosteroid tedavi almamıştı; 3 hastanın ise kullandığı ilaç bilgisine ulaşılamadı.

MG+ hastalarda hem düşük gradlı hem yüksek gradlı timoma gruplarında SUVmax değerleri MG- gruba göre düşük olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 19**).

MG+ grupta MTV, TLG, SUVmax/KC-SUVmean ve SUVmax/MED-SUVmean değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak MG- gruba göre düşüktü (**Tablo 20**).

MG+ grupta 14/27 hastada (%52), MG- grupta ise 13/35 hastada (%37) Masaoka-Koga ileri evre hastalık mevcuttu.

MG+ grupta 11/27 hastada (%41), MG- grupta ise 12/35 hastada (%34) TNM ileri evre hastalık mevcuttu.

	Düşük Gradlı	Yüksek Gradlı
MG+	4.4	5.75
MG-	5.7	7.62

Tablo 19: MG hastalığının WHO subtipine göre SUVmax ilişkisi

	SUVmax	MTV	TLG	SUV ^M /KC-SUV ^m	SUV ^M /MED-SUV ^m	HI-1	HI-2
MG+	5.4	52.8	235	2	2.8	6.5	-31
MG-	6.6	86.9	401	2.6	3.7	7.8	-36
	P:0.25	P:0.001	P:0.001	P:0.000	P:0.000	P:0.038	P:0.000

Tablo 20: MG hastalığında semikantitatif PET parametreleri ve HI değerlerinin istatistiksel analizi

5. TARTIŞMA

ESMO klinik kılavuzunda 18F-FDG PET/BT'nin beklenmedik metastazları gösterebildiği ve yüksek gradlı timomalarda veya TK grubunda yüksek SUV değerlerine sahip olduğu vurgulansa da ameliyat öncesi değerlendirmede rutin olarak önerilmesi için yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı ifade edilmektedir (3). Son yıllarda tanısal evrelemede ve takipte F18-FDG PET/BT'nin kullanımı timik maligniteler için artmaktadır. Toker ve ark. yaptığı çalışmada 2007 yılıyla birlikte mediastinal kitle cerrahisinde ameliyat öncesi değerlendirmede görüntüleme yöntemi olarak F18-FDG PET/BT'nin MR'a göre daha çok tercih edildiğini göstermiştir (4). F18-FDG PET/BT 1990'lı yıllar ile birlikte primer tanı amacıyla, biyopsi yerini belirlemede, prognozu göstermede ve tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla klinik onkolojide kullanılmaya başlanmıştır (123). Timomalarda da Liu ve ark. tarafından 1995 yılında yapılan ilk çalışmada F18-FDG PET'in timomalarda evrelemede kullanılabileceği gibi timik hiperplazinin timomadan ayrımında kullanılabileceği gösterilmiştir (5).

Timik hiperplaziler diffüz tarzda, homojen, düzgün sınırlı ve ters kama şeklinde aktivite tutulumu gösteren ve nodüler form almamış yumuşak doku lezyonları olarak tanımlanmaktadır (122). Çalışmamızda toplam 20 hastada timik hiperplazi mevcuttu. 18 hastada (%90) 18F-FDG PET/BT çalışmasında görünüm tipik timik hiperplaziyle uyumlu olarak değerlendirilmekle birlikte 2 hastada (%10) nodüler tarzda timoma şüphesi de uyandıran lezyon ve FDG tutulum paterni mevcuttu. Hastaların patolojilerine baktığımızda bir hastada timik hiperplaziye eşlik eden fokal lenfoid hiperplazi mevcuttu. Diğer hastada ise patoloji kuvvetli timik hiperplazi ve eşlik eden sekonder lenfoid folikül organizasyonu ile uyumlu olarak geldi. Bu hastada Şekil 7'de de gösterildiği şekliyle heterojen görünümde, yoğun FDG tutulumunun da dikkati çektiği klasik timik hiperplazi görünümünün olmadığı nodüler form almış yumuşak doku lezyonu izlenmekteydi. Gerçek timik hiperplazi normal timus hücrelerinin artması sonucu timus glandının büyümesi olarak tanımlanmakta iken lenfoid folliküler hiperplazi gerçek timik hiperplaziden farklı olarak timus içerisindeki lenfoid folliküllerinin sayısının artması olarak tanımlanmaktadır. Araki ve ark. görüntüleme yöntemleri ile gerçek timik hiperplaziyi lenfoid folliküler hiperplaziden ayırmada BT atenüasyonunun kullanılabileceğini göstermişlerdir (124). Lenfoid hiperplazide BT atenüasyonunun daha yüksek olduğu ve eşik değer olarak 41.2 hounsfield unit (HU) üzerindeki değerlerin %83 sensitivite ve %89 spesifite ile tanımlanabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada toplam 5 hastada 18F-FDG PET/BT görüntülemesi de bulunmaktaydı ancak bu

hastaların hepsinde patoloji gerçek timik hiperplazi idi ve karşılaştırma yapılamamıştı. Ortalama SUVmax değeri ise 2.66 (aralık, 1.93-3.80) olarak gösterilmişti. Watanabe ve ark. tüm anterior mediasten tümörlerini dahil ettikleri çalışmada timik hiperplazi grubunda ortalama SUVmax değerinin 1.4 olduğunu ve tüm timik hiperplazilerin SUVmax değerinin 3'ten küçük olduğunu göstermişlerdir (125). Bizim çalışmamızda timik hiperplazide ortalama SUVmax: 3.1 olarak hesaplandı. Watanabe ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak 11 hastada SUVmax değeri 3'ün üzerindeydi. Ayrıca gerçek timik hiperplazisi bulunan hastalarda ortalama SUVmax değeri lenfoid foliküler hiperplazi grubuna göre daha düşüktü (2.8 vs 4.4). Priola ve ark. yaptığı çalışmada da lenfoid hiperplazi ile TET'te SUVmax değerlerinin iç içe geçebileceği ve klasik üçgen tarzı veya ters V şeklinde izlenen FDG tutulumunun bu hasta grubunda kaybolabileceği belirtilmiştir (126). Örnek vakalarında da timik lenfoid hiperplazide fokal ve asimetrik FDG tutulumu (SUVmax: 5.8) gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da lenfoid timik hiperplazi grubunda en yüksek SUVmax değeri 6.8 idi. Lococo ve ark. yaptığı çalışmada da benign ve malign timik lezyonları ayırmada sadece SUV parametresinin kullanılmasının bazı limitasyonlarının bulunduğunu her ne kadar negatif prediktif değeri oldukça yüksek olsa da yalancı pozitifliklerin de görülebileceğini vurgulamıştır (127). Timik hiperplazi ve timomayı ayırmada SUVmax parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlense de özellikle Masaoka Koga erken evre hastalıkta ve/veya timoma A ve AB tipleriyle benzer SUVmax değerleri timik hiperplazilerde de izlenebilmektedir (128). Timomalarda genellikle belirli bir alanda artmış FDG tutulumu izlenmekte iken timik hiperplazilerde tutulum patterni daha diffüzdür. Ancak bizim çalışmamızda da olduğu gibi bazı vakalarda fokal FDG tutulumlarının da olabileceği hatta klasik timik hiperplazi görünümünün olmadığı nodüler form almış yumuşak doku lezyonu şeklinde de prezente olabileceği 18F-FDG PET/CT görüntülemesini değerlendirirken akılda tutulmalıdır.

WHO histolojik sınıflandırma sistemindeki değişikle birlikte TET düşük gradlı (A, AB ve B1), yüksek gradlı timoma (B2 ve B3) ve TK olarak üç ayrı alt grupta incelenmektedir. Düşük gradlı timomalarda Masaoka-Koga evrelendirme sistemine göre %80-90 oranında erken evre hastalık görülmekte iken yüksek gradlı timomalarda bu oran %40-50'lere düşmektedir (65). TK'da ise vakaların %90'ından fazlasında tanı anında ileri evre hastalık izlenmektedir (129). Dolayısıyla ameliyat öncesi değerlendirmede bu üç grubun birbirinden ayrılması hasta yönetimi açısından önem arz etmektedir. WHO sınıflandırma sisteminin değişmesinden sonra yapılan çalışmalara baktığımızda Sung ve ark. yaptığı çalışmada TK grubunda düşük ve yüksek gradlı timomalara göre daha yüksek SUVmax değerleri gösterilmiştir (6). Düşük gradlı timomada ise yüksek gradlı timomaya göre daha düşük

SUVmax değerleri izlense de istatistiksel fark mevcut değildi. Kontrastlı BT görüntülerinde ise TK grubunda kitle kontürlerinde düzensizlik izlenmesi ve mediastinal yağlı planlara infiltrasyon bulguları istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla izlenmekteydi. Ayrıca bu çalışmada 18F-FDG PET/BT'nin plevral yayılımı ve lenf nodu metastazını predikte etmede ek faydası olduğu da belirtilmiştir (6). 2010 yılında Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise TET malignitelerinde 18F-FDG PET/BT ile vizüel derecelendirme ilk olarak kullanılmıştır (130). Bu çalışmadaki vizüel değerlendirme kriterleri içerisinde FDG tutulumu karaciğer ve beyindeki fizyolojik tutulumlara orantılanması, FDG tutulum paterni (homojen veya heterojen) ve kitle kontürlerinin değerlendirilmesi bulunmaktadır. TK grubunda heterojen FDG tutulum paterni, infiltratif kontür ve vizüel olarak da beyindeki fizyolojik tutulumdan fazla FDG tutulumu gösterilmiştir (130). Bizim çalışmamızda da VTS parametresi kullanılarak yapılan değerlendirmede düşük gradlı timomalarda %31 hastada VTS>2 iken bu oran yüksek gradlı timomalarda %75 ve TK grubunda %91 idi. Yapılan analizde düşük gradlı timomalar ile yüksek gradlı timoma+TK grubundan ayrımda VTS>2 parametresi kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Bu iki grubu ayırmada VTS>2 parametresinin sensitivitesi %79 ve pozitif prediktif değeri %82 olmakla birlikte spesifitesi %69 ve negatif prediktif değeri ise %64 idi. Sonuç olarak 4 parametre üzerinden hesaplanan VTS parametresi kullanıldığında 18F-FDG PET/BT görüntülemesinde yüksek VTS değerinin görülmesi yüksek sensitivite ile klinik gidiş açısından yüksek riskli olarak değerlendirilebilecek yüksek gradlı timoma ve TK grubunu düşük gradlı timomalardan ayırma açısından kullanılabilmektedir.

TET'lerde 18F-FDG PET/BT'nin rolünü inceleyen ilk kapsamlı derleme 1995-2011 yılları arasında yapılan toplam 13 çalışma dahil edilerek 2011 yılında Kaira ve ark. tarafından yapılmıştır (131). Yapılan değerlendirmeye göre SUV değeri için 5 eşik değer olarak alındığında TK grubu %90 spesifite ile timomadan ayrılabilir. Bizim çalışmamızda ise optimum eşik değer olarak SUVmax için 7.25 alındığında %91 sensitivite ve %74 spesifite ile TK grubu timomadan ayrılabilir. Ito ve ark. yaptığı çalışmada ise timoma grubunu TK grubundan ayırmada SUVmax için eşik değer 7.4 alındığında %84 sensitivite ve %73 spesifite gösterilmiştir (132). Derlemede incelenen 4 çalışmada yüksek gradlı timomayı TK grubundan ayırmada da 18F-FDG PET/BT'nin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da SUVmax için 9.7 eşik değer alındığında %73 sensitivite ve %86 spesifite ile bu iki grup ayrılabilir. Nakajo ve ark. (133) ve Sung ve ark. (6) yaptıkları çalışmalara göre düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timomadan ayırmada istatistiksel fark saptanmaz iken Luzzi ve ark. yaptığı çalışmada (134) ise 4.5 eşik değer alındığında %78 sensitivite ve %91 spesifite ile

sonrasında Bertolaccini ve ark. ise literatürde de farklı malignitelerde yaygın bir şekilde kullanılmasıyla birlikte MTV'ye ek olarak TLG değerini de TET'te incelemişlerdir (137). Bu çalışmada sadece timomalar dahil edilmiş ve MTV ve TLG değerleri bu çalışmada SUV eşik değeri %50 olarak belirlenmiştir. MTV ve TLG değerleri için Masaoka-Koga evreleme sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte bu çalışmada hasta sayısı oldukça düşüktü ve evre 4 hastalık sadece 1 hastada mevcuttu. WHO sınıflandırma sistemine göre ise MTV ve TLG değerleri için istatistiksel korelasyon mevcuttu ancak semikantitatif PET parametreleri içerisinde sadece TLG parametresinde 383 değeri yüksek gradlı timomayı ayırmada eşik değeri olarak gösterilebilmiştir. Yakın zamanda Han ve ark. tarafından TET'lerde semikantitatif PET parametrelerinin progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerindeki etkisini araştıran 114 hasta üzerinden yapılan çalışmada SUVmax değerinin progresyonsuz sağ kalımı göstermede bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (138). Bu çalışmada SUV sınır değeri olarak 2.5 alınarak hesaplanan MTV ve TLG değerleri düşük gradlı timoma grubunda yüksek gradlı timoma+TK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük değerlerdeydi. Ancak bu parametreler içerisinde ayırım gücü en yüksek parametre yine de SUVmax değeri idi. SUVmax için 4.1 eşik değeri alındığında %73 sensitivite ve %92 spesifite ile düşük gradlı timoma yüksek gradlı timoma+TK grubundan ayrılmakta idi. Timoma grubunu TK'dan ayırmada ise SUVmax oldukça yüksek ayırım gücüne (AUC: 0.94) sahipti. Eşik değeri olarak 6.4 alındığında da %96 gibi oldukça yüksek spesifite göstermekteydi. Morita ve ark. da 2016 yılındaki çalışmasında SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin TK grubunda timomaya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerlere sahip olduğunu göstermiş olmakla birlikte bu parametrelerin düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timomadan ayırmada istatistiksel fark oluşturmadığı saptanmıştır (139). Bu çalışmada ayrıca semikantitatif PET parametrelerinin mediastendeki benign tümörleri malign tümörlerden ayırmada da kullanılabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da MTV ve TLG çizimleri üç farklı eşik değeri kullanılarak yapılmakla birlikte literatürde en çok kullanılan ve kabul edilen 2.5 eşik değeri alınarak hesaplanan MTV2.5, TLG2.5 parametreleri üzerinden istatistiksel analiz yapılmıştır. Hem timoma grubunu TK'dan ayırmada hem de yüksek gradlı timomayı TK'dan ayırmada MTV ve TLG değerleri oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipti. Timoma grubunu TK'dan ayırmada sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla MTV için %82 ve %83 (AUC:0.79, (%95CI: 0.61-0.98), **p=0.002**); TLG için %82 ve %88 idi (AUC:0.82, (%95CI: 0.64-1.00), **p=0.001**). Yüksek gradlı timomayı TK'dan ayırmada da bu değerler sırasıyla MTV için %82 ve %80; TLG için ise %82 ve %83 idi. Ancak düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timomadan ayırmada herhangi bir optimum eşik değeri belirlenemedi.

Düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timoma+TK grubundan ayırmada da MTV ve TLG değerleri için istatistiksel olarak anlamlı, ayırım gücü yüksek optimum eşik değer mevcut değildi. Düşük gradlı timomada yüksek gradlı timoma+TK grubuna göre daha düşük MTV ($p=0.224$) ve TLG ($p=0.147$) değerleri olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamıştı. TK grubunda ise tüm timomalara göre (MTV: $p=0.002$; TLG: $p=0.001$) veya sadece yüksek gradlı timoma grubuna göre (MTV: $p=0.005$; TLG: $p=0.002$) MTV ve TLG değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Özetlemek gerekirse SUVmax'a benzer şekilde TK grubunda en yüksek, düşük gradlı timomada ise en düşük MTV ve TLG değerleri görülmektedir. Ancak aradaki fark TK grubunda timomalara göre oldukça belirgin olmakla birlikte düşük gradlı timomalar ile yüksek gradlı timomalar içerisinde benzer MTV ve TLG değerlerine sahip vakalar bulunmaktadır. Özellikle belirgin semptom vermeden yavaş seyirli oldukça büyük bir kitle şeklinde prezente olan vakalar da göz önüne alındığında düşük gradlı timomanın MTV'sinin yüksek, yüksek gradlı timomanın da MTV'sinin düşük olabileceği akılda tutulmalı ve sadece bu parametrelerle dışlama yapılmamalıdır. Genel olarak subgruplar arasında ayırım gücüne baktığımızda MTV ve TLG'nin özellikle TK grubunu diğer TET'lerden ayırmada oldukça yüksek ayırım gücüne sahip olan SUVmax'tan herhangi bir üstünlüğü bulunmamıştır.

Literatüre baktığımızda SUVmax parametresinin kan glukoz seviyesi, solunum hareketi gibi teknik faktörlere bağlı olarak etkilenebileceği ifade edilmektedir (140). SUVmax değerinin mediasten gibi tümör dışı bölgelerle orantılanmasının bu tümör dışı teknik faktörlere bağlı hataları azaltacağı düşünülmektedir (140). Çalışmamızda bu sebeple hem karaciğer hem de mediasten bölgesine orantılanarak elde edilen SUVmax/KC-SUVmean ve SUVmax/MED-SUVmean parametreleri ile yaptığımız değerlendirmede TET subgrupları arasındaki karşılaştırmada SUVmax değerine benzer sonuçlar elde ettik. Ancak düşük gradlı timoma ve yüksek gradlı timoma ayırımında SUVmax parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı halde SUVmax/KC-SUVmean değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Sonuç olarak hesaplanması açısından kolay ve ulaşılabilir parametreler olan SUVmax/KC-SUVmean ve SUVmax/MED-SUVmean değerleri de klinik açıdan şüpheli olan vakalarda SUVmax'a yardımcı olarak kullanılabilecek parametreler olarak değerlendirilebilir.

Agresif tümörlerde intratumoral hipoksi ve nekroz içermesi sebebiyle FDG tutulum patterninde heterojenite görülebilmektedir. Heterojenite indekslerini TET grubunda değerlendiren ilk çalışma Lee ve ark. tarafından 2016 yılında tekstür analizi üzerinden

çalışmaya toplam 47 hasta dahil edilerek yapılmıştır (141). Bu çalışmada tekstür analiziyle yapılan karşılaştırmada düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timoma+TK grubundan ve timomaları TK grubundan ayırmada elde edilen bazı parametrelerin kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu grupları ayırmada ROC analizi ile elde edilen AUC değerlerine baktığımızda düşük gradlı timomanın yüksek gradlı timoma+TK grubuyla karşılaştırılmasında ayırım gücü en yüksek parametre yine SUVmax idi. Timomaların TK grubuyla karşılaştırılmasında ise heterojenite parametrelerinden biri ile SUVmax'ın ayırım gücü birbirine oldukça yakındı. Araştırmacılar SUVmax ile bu parametrelerin birlikte kullanıldığında TET alt gruplarını ayırmada daha güçlü öngörü yapılabileceği sonucuna varmışlardır. Nakajo ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde SUVmax ve tekstür parametrelerinin birlikte kullanılmasında tanısal performansın daha yüksek olduğunu göstermiştir (107). Bu iki çalışmada kullanılan heterojenite parametrelerinin hesaplaması özel bir yazılım gerektirmektedir. Biz bu çalışmada hesaplaması nispeten daha kolay ve ulaşılabilir olan iki heterojenite parametresini kullandık (104). Literatürde mide, over ve pankreas kanseri gibi birçok malignitede preoperatif değerlendirmede yapılan 18F-FDG PET/BT üzerinden hesaplanan HI-1 ve HI-2 değerlerinin prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (104, 142, 143). Çalışmamızda, HI-1 ve HI-2 değerleri kullanılarak yapılan analizde her iki parametre de timoma ve TK ayırımında ve yüksek gradlı timoma ve TK ayırımında oldukça yüksek ayırım gücüne sahipti. Düşük gradlı timoma ile yüksek gradlı timoma ayırımında ise HI-1 değeri için istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük düzeyde ayırım saptanmakla birlikte HI-2 değeri için herhangi bir eşik değer mevcut değildi. Düşük gradlı timomaların yüksek gradlı timoma ve TK grubundan ayırımında ise HI-1 değeri için optimum eşik değer alındığında %71 sensitivite ve %67 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı ancak çok yüksek olmayan bir ayırım gücü mevcuttu (AUC: 0.70 (0.57-0.83), **p=0.009**). HI-2 değeri için ise herhangi bir eşik değer bulunmamaktaydı. HI değerlerini semikantitatif PET parametreleri ile karşılaştırdığımızda timoma ile TK grubunu ayırmada HI-2 değeri SUVmax ile benzer ayırım gücüne sahip olmakla birlikte HI-1 değeri (AUC:0.91) SUVmax'tan (AUC:0.86) daha yüksek ayırım gücüne sahipti. Yüksek gradlı timoma ile TK grubunu ayırmada da hem HI-1 hem de HI-2 değerleri semikantitatif PET parametrelerine göre daha yüksek ayırım gücüne sahipti. Sonuç olarak TET subgruplarını ayırmada TK grubunu timomalardan veya yüksek gradlı timomalardan ayırmada HI-1 ve HI-2 değerlerinin sensitivite ve spesifitesi SUVmax'a göre bir miktar daha yüksek olmakla birlikte genel olarak baktığımızda SUVmax değerine göre belirgin bir üstünlüğü saptanmamıştır. Çalışmamızın HI-1 ve HI-2 parametreleri kullanılarak

yapılan ilk çalışma olması sebebiyle verilerin prospektif yapılacak geniş ölçekli hasta grubuyla teyit edilmesi gerekmektedir.

Evrelemede SUV bazlı semikantitatif PET parametreleri kullanılarak yapılan çalışmalarda daha önce Masaoka-Koga evreleme sistemi kullanılırken Nakagawa ve ark. ilk kez TNM evreleme sistemini kullanmışlardır (135). Bu çalışmada SUVmax ile TNM evreleme sisteminde korelasyon gösterilmiş olsa da evre I hastalığın dağılımının oldukça yüksek olması çalışmanın limitasyonu olarak gösterilmiştir. Watanabe ve ark. yaptığı çalışmada Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalıkta daha yüksek SUVmax değerleri gösterilmiş fakat iki evreyi kesin olarak birbirinden ayıran bir eşik değer saptanamamıştır (125). Ito ve ark. da hem Masaoka-Koga hem de TNM evreleme sistemlerine göre yaptıkları analizde ileri evre hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek SUVmax değerleri göstermişlerdir (132). Bu çalışmada Masaoka-Koga evreleme sistemine göre SUVmax için 5.40 eşik değeri alındığında %85 sensitivite, %80 spesifite; TNM evreleme sistemine göre ise SUVmax için 5.60 eşik değeri alındığında %89 sensitivite ve %78 spesifite gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda optimum eşik değerler Ito ve ark. yaptığı çalışmaya göre biraz daha yüksek olarak hesaplanmıştır. SUVmax için eşik değer 6.34 alındığında Masaoka-Koga evreleme sistemine göre sensitivite %75 ve spesifite %84, TNM evreleme sistemine göre ise sensitivite %75 ve spesifite %78 hesaplanmıştır. SUVmax ile benzer şekilde semikantitatif PET parametrelerinden hem MTV hem de TLG ileri evre hastalığı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek ayırım gücüyle erken evre hastalıktan ayırabilmekteydi. Ayrıca ileri evre hastalık olan grupta %92 hastada VTS değeri 2'nin üzerindeydi. VTS>2 kullanıldığında %92 sensitivite ve %68 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ileri evre hastalık erken evre hastalıktan ayrılabilmekte idi. HI-1 ve HI-2 değerleri de AUC: 0.76-0.79 arasında değişen oranlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak ileri evre hastalığı ayırma gücüne sahipti. Çalışmamızda TK grubunda oldukça yüksek (%82) ileri evre hastalık bulunmakta iken düşük gradlı timomalarda ileri evre hastalık sadece %8 hastada mevcuttu. Bu sebeple tüm TET subgruplarının kendi içerisinde de VTS, semikantitatif PET parametreleri ve heterojenite indeksleri kullanılarak erken evre ve ileri evre hastalık ayrımı karşılaştırıldı. Her üç subgrup için de tüm TET'lerde olduğu gibi ileri evre hastalıkta VTS, SUVmax, MTV, TLG ve diğer semikantitatif PET parametreleri daha yüksekti. Li ve ark. timik SCC tanılı hastaları dahil ettiği çalışmada ileri evre hastalıkta bizim çalışmamıza benzer şekilde SUVmax değerinde ileri evre hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değer göstermiştir (144). Primer tümörün MTV ve TLG değerlerinde de ileri evre hastalıkta daha yüksek sonuçlar izlenmekle birlikte istatistiksel fark saptanamamıştı;

ancak hem primer tümör hem de metastatik lezyonların tümünü dahil ettikleri MTV ve TLG çizimlerinde ileri evre hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değerler saptanmıştı (144). Bizim çalışmamızda da TK grubunda Masaoka-Koga evreleme sistemine göre 2 hasta (%18) erken evredeydi. Erken evre hastalığı olan hastalarda SUVmax ileri evre hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü. Erken evre hastalıkta MTV ve TLG değerleri de düşük olarak tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşılammıştı. Sonuç olarak tüm TET hastalarında VTS, semikantitatif PET parametreleri ve heterojenite indeksleri kullanılarak ileri evre hastalığın öngörülmesi mümkün olduğu gibi subgrup analizinde de hem düşük gradlı hem de yüksek gradlı timomalarda ileri evre hastalık durumunda daha yüksek VTS, SUVmax, MTV ve TLG değerleri saptanmaktadır. Ameliyat öncesi yapılan 18F-FDG PET/BT görüntülemesi ile elde edilen VTS, SUVmax, MTV, TLG ve HI-1 ve HI-2 parametreleri ile hem Masaoka-Koga hem de TNM evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı yüksek sensitivite ve spesifite ile erken evre hastalıktan ayırmanın mümkün olduğu sonucuna varılmıştır.

Nakagawa ve ark. yaptığı çalışmada TET patolojisinin heterojen karakterde olabileceği ve biyopsi sonucu ile ameliyat sonrası rezeksiyon materyalindeki patolojik tanının farklı olabileceği vurgulanmıştır (135). Bu çalışmada 33 hastanın 18F-FDG PET/BT öncesi BT kılavuzluğunda biyopsisi yapılmış, bu grupta 6 hasta timoma tanısı almış ancak WHO histolojik subtipi tam olarak tanımlanamamıştı. Bu 6 hasta içerisinde 1 hastada rezeksiyon sonrası patoloji timomadan TK'ya değişmişti. 20 hastada biyopsi ve rezeksiyon patolojileri birbiri ile aynı iken 7 hastada biyopsi ile tanımlanan subtipin rezeksiyon sonrası değiştiği gösterilmişti. 2 hastanın son patolojisi B1'den B2'ye, 2 hastada B2'den AB'ye, 1 hastada B3'ten B1'e ve 2 hastada TK'dan B3'e değişmişti. Bizim çalışmamızda da 18F-FDG PET/BT çalışması öncesi biyopsi yapılan 16 hasta mevcuttu. Bu grupta 5 hastada hem biyopsi sonucunda hem de rezeksiyon sonrası histopatolojik tip uyumlu idi. 4 hastada ise patoloji sonucu farklı olmakla birlikte aynı subgrup içerisindeydi ancak toplam 7 hastada WHO histolojik alt tip değişmişti. 1 hastada B1'den B3'e, 1 hastada B1'den B2'ye, 1 hastada B3'ten TK'ya yükselmişti. 4 hastada ise tanısal olmayan biyopsi sonrasında 18F-FDG PET/BT görüntülemesi sonrası yapılan ameliyat sonucunda kesin tanı konmuştu. Şekil 11'de gösterilen olgu örneğinde tariflenen şekliyle biyopsi sonucu B1 veya timik hiperplazi ayrımı net olarak yapılamayan olguda 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılmıştır. 18F-FDG PET/BT'de yoğun FDG tutulumu gösteren kitle lezyon saptanması üzerine yapılan ameliyat sonucunda kesin tanısı B1 timoma ile uyumlu olarak gelmişti. TET'ler hem nadir hem de oldukça heterojen karakterde neoplazmlar olması sebebiyle yıllar boyunca farklı histopatolojik ve

evreleme sistemleri kullanılmıştır. Histopatolojik olarak da kitlenin doğru sınıflandırılması patologlar için oldukça zor olmuştur (145). Verghese ve ark. yaptığı çalışmada patologlar arasında yapılan karşılaştırmada tüm timoma subgrupları için oldukça düşük seviyede bir uyum saptanmış olup düşük gradlı timomaların yüksek gradlı timoma ve TK grubu ile karşılaştırılmasında ise okuyucular arasındaki uyum bir miktar yükselmiştir (145). Roden ve ark. yaptığı oldukça kapsamlı bir çalışmada da okuyucular arasında WHO histopatolojik sınıflandırma sistemine göre genel olarak %59.6 oranında uyum saptanmakla birlikte Masaoka-Koga sistemine göre %82.2, TNM evreleme sistemine göre ise %92 oranında bir uyum gösterilmiştir (146). Sonuç olarak oldukça heterojen bir tümör olan TET'lerde özellikle patolojinin ve kliniğin uyumsuz olduğu durumlarda ameliyat öncesi yapılacak 18F-FDG PET/BT görüntülemesinin hastanın tanısında ve takibinde ek katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Shinya ve ark. yaptığı TET'lerde geç görüntünün etkisini araştıran çalışmada 90.dk erken görüntü ve 120. dakikada alınan geç görüntüler üzerinden SUVmax/MED-SUVmean değeri ile yapılan analizde her iki görüntü için de sensitivite %88.9 iken spesifite geç görüntü kullanıldığında %73'ten %80.8'e yükseldiği gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ise bazı vakalarda geç görüntü bulunmakla birlikte çekim saatlerinin standart olmaması ve yeterli hasta sayısı bulunmaması sebebiyle geç görüntü üzerinden bir analiz yapılmamıştır.

MG ile semikantitatif PET parametrelerini karşılaştıran ilk çalışma Matsumoto ve ark. tarafından yapılmıştır (148). MG- grupta SUVmax değerinin (4.9 vs 3.0) MG tanılı hastalara göre yüksek olduğunu göstermiş ancak iki grup arasında istatistiksel fark saptamamıştı. Bizim çalışmamızda TK grubunda MG tanısı bulunmaması sebebiyle bu hasta grubu çıkarıldıktan sonra değerlendirme sadece timoma grubunda yapıldı. Matsumoto ve ark. yaptığı çalışmayla benzer şekilde MG- grupta hem düşük gradlı timomalarda hem de yüksek gradlı timomalarda ortalama SUVmax değerleri MG+ hastalara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. MG tanısı olan hastaların kortikosteroid ve immun sistemi baskılayıcı tedaviler kullandığı göz önüne alındığında SUVmax değerinde izlenen farkı yaratan sebebin kullanılan ilaçlar olduğu hipotezi öne sürülebilir. Ancak bunu kanıtlamak amacıyla hem ilaç kullanan hem ilaç kullanmayan MG hastalarının dahil edilebileceği geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Nakajima ve ark. geniş kapsamlı (n=2835) hasta serisi ile yaptığı çalışmada MG'nin erken evre hastalık, daha küçük boyutlu tümörler ve tip B timoma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). MG grubunda TK görülme insidansı %1 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MG grubunun %74'ünü

yüksek gradlı timoma, %26'sını ise düşük gradlı timoma oluşturmakta idi. MG- grupta semikantitatif PET parametrelerinin MG+ gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte ileri evre hastalık oranı literatürden farklı olarak MG+ grupta daha yüksek saptandı.

TET tanılı hastalarda %8-28 arasında değişen oranlarda sekonder malignite görülme riski mevcuttur (150). Filosso ve ark. yaptıkları çalışmada ileri evre hastalıkta ve yüksek gradlı timomalarda ikinci malignitenin görülme riskinin daha fazla, MG hastalığının ise ikinci malignite gelişmesinde koruyucu bir faktör olduğunu göstermişlerdir (150). Bizim çalışmamızda da preoperatif değerlendirmede 18F-FDG PET/BT çekilen hastalar içerisinde 3 hastada sekonder malignite olarak tiroid patolojisi mevcuttu. 2 hastada tiroid glandında izlenen insidental FDG tutulumlarının değerlendirilmesi sonucunda papiller tiroid karsinom tanısı konmuştu, 1 hastada ise TET tanısı öncesinde hastanın bilinen malignitesi ile uyumlu nüks hastalık izlenmişti.

Diğer malignitelerden farklı olarak TET'lerde Masaoka-Koga evreleme sistemine göre lenfojen metastaz olması ile uzak metastaz olması ayrı bir kategoride incelenmemekte olup her ikisi de evre IVB hastalık olarak tanımlanmaktadır (87, 88). Son yıllarda TET'ler için de TNM evreleme sisteminin kullanılmasıyla birlikte lenf nodu metastazları anterior peritimidik (N1) ve derin intratorasik veya servikal (N2) lenf nodu metastazları olmak üzere iki ayrı grupta incelenmekte ve hastalığın evresini değiştirmektedir. TNM evreleme sisteminde tanımlanan N1 lenf nodu metastazı bölgesi anterior peritimidik bölgede primer tümör ile oldukça yakın komşuluk göstermesi sebebiyle düzensiz sınırlı kitle lezyonlarda primer tümör ve lenf nodu ayrımı net olarak yapılamayabilmektedir. Ohno ve ark. yaptığı çalışmada okuyucular arasında oldukça yüksek uyum sağlanmakla birlikte tanısal karşılaştırmada PET/BT görüntülemesinde tanısal uyum düşük olarak gösterilmiştir (151). Ancak PET/MR ile yapılan görüntülemelerde T, N ve M evrelerinin üçünde de hem okuyucular arasında hem de tanısal anlamda oldukça yüksek uyum mevcuttu.

Lenf nodu metastazı insidansı timomalarda %1.8 iken TK grubunda %27 oranındadır (152). Bizim çalışmamızda da timoma grubunda ekstratorasik metastazı bulunan hasta bulunmaz iken TK grubunda 7/11 hastada (%64) ekstratorasik bölgede metastaz saptanmıştı. Özellikle servikal bölgede lenf nodu metastazı saptanan olgularda tanı amaçlı anterior mediastende primer kitleden yapılan biyopsiye göre daha kolay ulaşılabilir bir odak göstermesi açısından 18F-FDG PET/BT'nin önemi yüksektir. Bizim çalışmamızda da Şekil 13'te gösterilen hasta örneğinde olduğu gibi anterior mediastende kitle tespit edilen olguda

servikal bölgede tanımlanan FDG tutulumu gösteren lenf nodundan yapılan biyopsi ile tanı konmuştur.



6. LİMİTASYONLAR

TET patolojileri oldukça nadir ve heterojen neoplazmlar olması sebebiyle çalışma grubundaki hastalar sınırlı sayıda ve histopatolojik sınıflandırmaya göre dağılımı dengeli değildir. Retrospektif olarak düzenlenmiş bir çalışma olması nedeniyle hastaların hepsinin takip bilgilerinin bulunmaması sebebiyle 18F-FDG PET/BT parametrelerinin progresyonsuz sağ kalım veya genel sağ kalım ile ilişkisi incelenememiştir.



7. SONUÇLAR

- 1) Timik hiperplaziler genellikle homojen, kama tarzında, düzgün sınırlı yumuşak doku lezyonları olarak tanımlanmakla birlikte değişen oranlarda FDG tutulumu gösterebilmektedir. Özellikle lenfoid folliküler timik hiperplazi durumunda oldukça yüksek SUVmax değerleri görülebileceği gibi timomalar ile karışabilecek tarzda nodüler form almış yumuşak doku lezyonu olarak da prezente olabilir.
- 2) Vizüel değerlendirme ile elde edilen VTS değeri yüksek ($VTS > 2$) hasta sayısı yüksek gradlı timoma ve TK grubunda düşük gradlı timomaya göre daha fazladır. Ancak vizüel değerlendirme yapılırken sadece tek bir parametre üzerinden değerlendirmemek gerektiği ve bulguların hepsinin birlikte kullanıldığında anlamlı olduğu dikkate alınmalıdır. Düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timoma+TK grubundan ayırmada %79 sensitivite ve %69 spesifite ile ayırım mümkündür. Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre de ileri evre hastalık ile erken evre hastalık ayırımında $VTS > 2$ değeri oldukça yüksek sensitiviteye sahip olmakla birlikte spesifitesi düşüktür.
- 3) SUVmax başta olmak üzere MTV, TLG gibi semikantitatif PET parametreleri genel olarak TK grubunda en yüksek, düşük gradlı timomalarda ise en düşük ölçülmektedir. HI-1 ve HI-2 ise TK grubunda en düşük, düşük gradlı timomalarda ise en yüksek seviyedeydi. TK grubu ile timomalar arasında tanımlanan parametrelerde belirgin şekilde ayırım mümkün iken düşük gradlı timoma ve yüksek gradlı timoma ayırımında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.
- 4) Timomayı TK'lerden ayırmada veya yüksek gradlı timomaları TK grubundan ayırmada SUVmax başta olmak üzere tanımlanan parametrelerin ayırım gücü yüksek olmakla birlikte düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timomadan ayırım gücü düşüktü. Düşük gradlı timomayı yüksek gradlı timoma+TK grubundan ayırmada ise özellikle SUVmax ve HI-1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekle birlikte iki grubu ayırabilecek ayırım gücü yüksek optimum eşik değeri saptanmamıştı. Hem timomaların TK grubundan hem de yüksek gradlı timomaların TK grubundan ayırımında HI-1 ve HI-2 değerleri ise SUVmax da dahil olmak üzere diğer semikantitatif PET parametrelerinden daha yüksek ayırım gücüne sahiptir. Ancak SUVmax'ın yaygın şekilde ulaşılabilir olması ve kolay hesaplanabilmesi de göz önüne alındığında aradaki farkın çok belirgin olmadığı vurgulanmalıdır.
- 5) Masaoka-Koga ve TNM evreleme sistemlerine göre ileri evre hastalığı VTS, semikantitatif PET parametreleri ve heterojenite indeksleri oldukça yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırabilmektedir. SUVmax'ın ayırım gücü en yüksek olup sınır değeri

olarak 6.34 alındığında Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ileri evre hastalığı ayırmada sensitivitesi %75, spesifitesi ise %84'tür; TNM evreleme sistemine göre ise sırasıyla %75 ve %78 idi.

- 6) Hem düşük gradlı hem yüksek gradlı timoma grubunda MG tanılı hastalarda SUVmax başta olmak üzere semikantitatif PET parametreleri daha düşük düzeylerde dir.
- 7) Biyopsi ile kliniği uyumsuz vakalarda ameliyat öncesi yapılacak 18F-FDG PET/BT görüntülemesi klinisyene tümörün gradı veya hastalığın evresi ile ilgili prognostik bilgi verebilir.
- 8) Timik karsinomlarda timomalara göre ekstratorasik metastaz görülme insidansı oldukça yüksektir. Özellikle bu grupta hem hastalığın doğru evrelendirilmesi hem de kesin tanı açısından daha kolay ulaşılabilir odak göstermesi açısından 18F-FDG PET/BT'nin önemli yeri bulunmaktadır.
- 9) TET'lerde ikinci primer malignite görülme sıklığı artmıştır. Bizim çalışmamızda en sık tiroid malignitesi tespit edilmiş olup 18F-FDG PET/BT görüntülemesiyle hasta yönetimine ek katkı sağlanmıştır.

Sonuç olarak ameliyat öncesi yapılacak 18F-FDG PET/BT görüntülemesi, hem vizüel değerlendirme kriterleri kullanılarak hem de başta SUVmax olmak üzere hesaplanacak MTV ve TLG gibi semikantitatif PET parametreleri ve heterojenite indeks parametreleriyle elde edilecek bulgular ışığında primer tümörün gradı ve hastalığın evresinin tayin edilmesi açısından katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda 18F-FDG PET/BT hastaların güvenilir bir şekilde tanısının konulmasında ve tanı sonrasında klinisyen tarafından doğru bir hazırlık süreciyle birlikte operasyona alınması veya tedavi seçiminde klinisyene yol göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5(10): S260-S5.
2. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematology/oncology clinics of North America* 2008; 22(3): 509-26.
3. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26: v40-v55.
4. Toker A, Erus S, Kaba E, Tanju S, Ozkan B. Has there been a paradigm shift in mediastinal surgery from open to minimally invasive, and from magnetic resonance imaging (MRI) to positron emission tomography–computerized tomography (PET–CT) in the last decade? *Surgical endoscopy* 2014; 28(3): 861-5.
5. Liu R-S, Yeh S-H, Huang M-H, Wang L-S, Chu L-S, Chang C-P, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *European journal of nuclear medicine* 1995; 22(12): 1402-7.
6. Sung YM, Lee KS, Kim B-T, Choi JY, Shim YM, Chin AY. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *Journal of Nuclear Medicine* 2006; 47(10): 1628-34.
7. Safieddine N, Keshavjee S. Anatomy of the thymus gland. *Thoracic surgery clinics* 2011; 21(2): 191-5.
8. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age* 2014; 36(1): 313-51.
9. Cook MS, Roberts KP, Weinhaus AJ. Anatomy of the thoracic wall, pulmonary cavities, and mediastinum. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices* 2009: 33-58.
10. Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging. *Journal of clinical immunology* 2000; 20(4): 250-6.
11. Ghali W, Abdel-Rahman S, Nagib M, Mahran Z. Intrinsic innervation and vasculature of pre-and post-natal human thymus. *Cells Tissues Organs* 1980; 108(1): 115-23.
12. Palumbo C. Embryology and anatomy of the thymus gland. *Thymus Gland Pathology*. Springer; 2008: pp. 13-8.

13. Varga I, Galfiova P, Jablonska-Mestanova V, Polak S, Adamkov M. Some aspects of early development of the thymus: Embryological basis for ectopic thymus and thymopharyngeal duct cyst. *Rev Arg de Anat Clin* 2011; 3(1): 22-31.
14. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boisselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006; 26(2): 335-48.
15. Kraiushkin A, Aleksandrova L, Statsenko G. Anatomical variants of the rabbit thymus shape in the prenatal and postnatal ontogenesis. *Morfologiya* (Saint Petersburg, Russia) 2000; 118(5): 36-40.
16. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 109(4): 632-5.
17. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, Sempowski GD. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Seminars in immunology*. 2012 Elsevier; pp. 309-20.
18. Elmore SA. Enhanced histopathology of the thymus. *Toxicologic pathology* 2006; 34(5): 656-65.
19. Gay-Bellile V, Boumsell L, Caillou B, Bernard A. Phenotypic characterization of the thymus microenvironment study of the human thymus architecture. *Thymus* 1986; 8(4): 201-23.
20. Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nature Reviews Immunology* 2009; 9(12): 833-44.
21. Hengartner H, Odermat B, Schneider R, Schreyer M, Wälle G, MacDonald HR, et al. Deletion of self-reactive T cells before entry into the thymus medulla. *Nature* 1988; 336(6197): 388-90.
22. Priola S, Priola A, Cardinale L, Perotto F, Fava C. The anterior mediastinum: anatomy and imaging procedures. *La radiologia medica* 2006; 111(3): 295-311.
23. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ. Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993; 106(1): 67-72.
24. Saenz NC, Schnitzer JJ, Eraklis AE, Hendren WH, Grier HE, Macklis RM, et al. Posterior mediastinal masses. *Journal of pediatric surgery* 1993; 28(2): 172-6.
25. Silverman NA, Sabiston Jr DC. Mediastinal masses. *Surgical Clinics of North America* 1980; 60(4): 757-77.
26. Hamza A, Weissferdt A. Non-neoplastic and benign tumoral lesions of the thymic gland: a review and update. *Advances in anatomic pathology* 2019; 26(4): 257-69.

27. SELTZER RA, MILLS DS, BADDOCK SS, FELSON B. Mediastinal thymic cyst. *Diseases of the Chest* 1968; 53(2): 186-96.
28. Rastegar H, Arger P, Harken A. Evaluation and therapy of mediastinal thymic cyst. *The American surgeon* 1980; 46(4): 236-8.
29. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML. Tumors of the thymus. *Journal of thoracic imaging* 1999; 14(3): 152-71.
30. Sherer Y, Bardayan Y, Shoenfeld Y. Thymoma, thymic hyperplasia, thymectomy and autoimmune diseases. *International journal of oncology* 1997; 10(5): 939-43.
31. Budavari AI, Whitaker MD, Helmers RA. Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002 Elsevier; pp. 495-9.
32. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European journal of neurology* 2007; 14(12): 1403-4.
33. Chertoff J, Barth R, Dickerman J. Rebound thymic hyperplasia five years after chemotherapy for Wilms' tumor. *Pediatric radiology* 1991; 21(8): 596-7.
34. Sehbai AS, Tallaksen RJ, Bennett J, Abraham J. Thymic hyperplasia after adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of thoracic imaging* 2006; 21(1): 43-6.
35. RIZK G, CUETO L, AMPLATZ K. Rebound enlargement of the thymus after successful corrective surgery for transposition of the great vessels. *American Journal of Roentgenology* 1972; 116(3): 528-30.
36. Ricci C, Pescarmona E, Rendina E, Venuta F, Ruco L, Baroni C. True thymic hyperplasia: a clinicopathological study. *The Annals of thoracic surgery* 1989; 47(5): 741-5.
37. Judd R, Welch S. Myoid cell differentiation in true thymic hyperplasia and lymphoid hyperplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1988; 112(11): 1140-4.
38. Bogot NR, Quint LE. Imaging of thymic disorders. *Cancer Imaging* 2005; 5(1): 139.
39. Lamesch A. Massive thymic hyperplasia in infants. *Zeitschrift für Kinderchirurgie* 1983; 38(01): 16-8.
40. Linegar AG, Odell JA, Fennell WP, Close PM, De Groot MK, Casserly DR, et al. Massive thymic hyperplasia. *The Annals of thoracic surgery* 1993; 55(5): 1197-201.
41. Khan MA, Anjum F. Thymic Hyperplasia. *StatPearls [Internet]* 2020.
42. Moraitis SD, Agrafiotis AC, Kapranou A, Constantinou M, Kanakakis K, Hountis P. Occurrence of thymic pathology in two families. Is familial screening justified? *Monaldi Archives for Chest Disease* 2018; 88(3).

43. Rosado-de-Christenson ML, Pugatch RD, Moran CA, Galobardes J. Thymolipoma: analysis of 27 cases. *Radiology* 1994; 193(1): 121-6.
44. Moran CA, Rosado-de-Christenson M, Suster S. Thymolipoma: clinicopathologic review of 33 cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1995; 8(7): 741-4.
45. Otto H, Loening T, Lachenmayer L, Ch. Janzen R, Gürtler K, Fischer K. Thymolipoma in association with myasthenia gravis. *Cancer* 1982; 50(8): 1623-8.
46. Benton C, Gerard P. Thymolipoma in a patient with Graves' disease: case report and review of the literature. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1966; 51(3): 428-33.
47. Damadoglu E, Salturk C, Takir HB, Ertugrul M, Yilmaz A, Atasalihi A, et al. Mediastinal thymolipoma: an analysis of 10 cases. *Respirology* 2007; 12(6): 924-7.
48. Weissferdt A, Kalhor N, Moran C. Primary thymic cholesteroloma: a clinicopathological correlation of four cases of an unusual benign lesion. *Virchows Archiv* 2015; 467(5): 609-11.
49. Weissferdt A, Kalhor N, Moran CA. Sebaceous lymphadenoma of the thymus: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 2 cases. *Human pathology* 2016; 56: 189-93.
50. Lee S-K, Kim D-H, Son BS. Castleman's disease with myasthenia gravis. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012; 45(3): 199.
51. Meneshian A, Giaccone G, Olivier KR, Lilenbaum RC, Schild SE, Vallières E. Clinical presentation and management of thymoma and thymic carcinoma. *UptoDate com* 2019; 4.
52. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9(9): S143-S7.
53. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation* 2006; 116(11): 2843-54.
54. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2004; 29(4): 484-505.
55. Romi F, Gilhus N, Varhaug J, Myking A, Aarli J. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia gravis: a long- term observation study. *European Journal of Neurology* 2003; 10(6): 701-6.

56. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; 59(12): 1844-50.
57. NAMBA T, BRUNNER NG, GROB D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 1978; 57(5): 411-34.
58. Means Jr RT. Pure red cell aplasia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2016; 128(21): 2504-9.
59. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50- year single- institution experience. *British journal of haematology* 2006; 135(3): 405-7.
60. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1961; 42(4): 424-44.
61. Kirchner T, Müller-Hermelink HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Progress in surgical pathology*. Springer; 1989: pp. 167-89.
62. Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma: a novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *American journal of clinical pathology* 1999; 111(6): 826-33.
63. Marx A, Chan JK, Coindre J-M, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(10): 1383-95.
64. Rosai J. International histological classification of tumours. WHO istorogical Classification of Tumours 1999.
65. Weis C-A, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(2): 367-72.
66. Kawakita N, Kondo K, Toba H, Yoneda A, Takizawa H, Tangoku A. A case of atypical type a thymoma with vascular invasion and lung metastasis. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2018; 66(4): 239-42.
67. Bürger T, Schaefer IM, Küffer S, Bohnenberger H, Reuter- Jessen K, Chan JKC, et al. Metastatic type A thymoma: morphological and genetic correlation. *Histopathology* 2017; 70(5): 704-10.
68. Çakir E, DEMİRAĞ F, Findik G, Kaya S. Lenfoid Stroma İçeren Mikronodüler Timoma: Olgu Sunumu. *Turkish Journal of Pathology* 2009; 25(3).

69. Liu B, Rao Q, Zhu Y, Yu B, Zhu H-y, Zhou X-j. Metaplastic thymoma of the mediastinum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *American journal of clinical pathology* 2012; 137(2): 261-9.
70. Fukuhara M, Higuchi M, Owada Y, Inoue T, Watanabe Y, Yamaura T, et al. Clinical and pathological aspects of microscopic thymoma with myasthenia gravis and review of published reports. *Journal of thoracic disease* 2017; 9(6): 1592.
71. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 22 cases. *The American journal of surgical pathology* 1996; 20(12): 1469-80.
72. Roden AC, Szolkowska M. Common and rare carcinomas of the thymus. *Virchows Archiv* 2021; 478(1): 111-28.
73. Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *The Annals of thoracic surgery* 2002; 74(5): 1733-40.
74. Gibril F, Chen Y-J, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(3): 1066-81.
75. Lausi PO, Refai M, Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Guerrera F, et al. Thymic neuroendocrine tumors. *Thoracic surgery clinics* 2014; 24(3): 327-32.
76. Savage KJ, Gaulard P. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Extranodal Lymphomas*. CRC Press; 2008: pp. 196-211.
77. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(15): 1408-16.
78. Piña-Oviedo S, Moran CA. Primary mediastinal classical Hodgkin lymphoma. *Advances in anatomic pathology* 2016; 23(5): 285-309.
79. Hirokawa Y, Fujikawa R, Arai Y, Otsuki Y, Nakamura T. Primary thymic MALT lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome and multiple lung cysts: a case report. *Surgical case reports* 2019; 5(1): 1-6.
80. Xu D, Wang L, Zhu H, Liang J, Li J, Xu W. Primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: 7 clinical cases report and a review of the literature. *Zhonghua xue ye xue za zhi= Zhonghua Xueyexue Zazhi* 2020; 41(1): 54-8.
81. Sung M-T, Ko S-F, Hsieh M-J, Chen Y-J, Chen W-J, Huang H-Y. Thymoliposarcoma. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 76(6): 2082-5.

82. Alhames S, Ghabally M. Enbloc resection of the largest thymic liposarcoma: A case report with literature review. *Annals of Medicine and Surgery* 2020; 59: 204-6.
83. Zheng C, Zhang F, Tu S, Zhang X, Zhao C. Cavernous hemangioma of the thymus: a case report and review of the literature. *Medicine* 2018; 97(30).
84. Calabrese F, Fortarezza F, Pezzuto F, Lunardi F, Comacchio G, Sbaraglia M, et al. The Rarest of Rare Thymic Lesions: A 10-Year Surgical Pathology Experience. *Cancers* 2021; 13(16): 4056.
85. Vogel J, Lin L, Litzky L, Berman A, Simone II C. Predicted rate of secondary malignancies following adjuvant proton versus photon radiation therapy for thymoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2017; 99(2): 427-33.
86. Welsh JS, Thurman SA, Howard SP. Thymoma and multiple malignancies: a case of five synchronous neoplasms and literature review. *Clinical Medicine & Research* 2003; 1(3): 227-32.
87. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow- up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48(11): 2485-92.
88. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non- invasive thymoma. *Pathology international* 1994; 44(5): 359-67.
89. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9(9): S65-S72.
90. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6(7): S1710-S6.
91. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, Godoy MC, Groot PMd, Truong MT, et al. IASLC/ITMIG staging system and lymph node map for thymic epithelial neoplasms. *Radiographics* 2017; 37(3): 758-76.
92. Liang G, Gu Z, Li Y, Fu J, Shen Y, Wei Y, et al. Comparison of the Masaoka-Koga staging and the International Association for the Study of Lung Cancer/the International Thymic Malignancies Interest Group proposal for the TNM staging systems based on the Chinese Alliance for Research in Thymomas retrospective database. *Journal of thoracic disease* 2016; 8(4): 727.

93. Ahmad U. The eighth edition TNM stage classification for thymic tumors: What do I need to know? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2021; 161(4): 1524-9.
94. Sadohara J, Fujimoto K, Müller NL, Kato S, Takamori S, Ohkuma K, et al. Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. *European journal of radiology* 2006; 60(1): 70-9.
95. Rosado-de-Christenson ML, Strollo DC, Marom EM. Imaging of thymic epithelial neoplasms. *Hematology/oncology clinics of North America* 2008; 22(3): 409-31.
96. Kuriyama S, Imai K, Ishiyama K, Takashima S, Atari M, Matsuo T, et al. Using CT to evaluate mediastinal great vein invasion by thymic epithelial tumors: measurement of the interface between the tumor and neighboring structures. *European Radiology* 2021: 1-11.
97. Priola AM, Priola SM, Giraudo MT, Gned D, Fornari A, Ferrero B, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of thymoma: ability of the Apparent Diffusion Coefficient in predicting the World Health Organization (WHO) classification and the Masaoka-Koga staging system and its prognostic significance on disease-free survival. *European radiology* 2016; 26(7): 2126-38.
98. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42(2): 328-54.
99. Maurer AH. COMBINED IMAGING MODALITIES: PET/CT AND SPECT/CT. *Health physics* 2008; 95(5): 571-6.
100. Kim JY, Kim HO, Kim JS, Moon DH, Kim YH, Kim DK, et al. 18 F-FDG PET/CT is useful for pretreatment assessment of the histopathologic type of thymic epithelial tumors. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2010; 44(3): 177-84.
101. Kwee TC, Cheng G, Lam MG, Basu S, Alavi A. SUV max of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *Springer*, 2013: 1475-7.
102. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; 49(3): 480-508.
103. Park SY, Cho A, Bae MK, Lee CY, Kim DJ, Chung KY. Value of 18F-FDG PET/CT for predicting the World Health Organization malignant grade of thymic epithelial tumors: focused in volume-dependent parameters. *Clinical nuclear medicine* 2016; 41(1): 15-20.
104. Kim Y-i, Kim YJ, Paeng JC, Cheon GJ, Lee DS, Chung J-K, et al. Heterogeneity index evaluated by slope of linear regression on 18 F-FDG PET/CT as a prognostic marker

for predicting tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2017; 44(12): 1995-2003.

105. Kimura M, Kato I, Ishibashi K, Shibata A, Nishiwaki S, Fukumura M, et al. The prognostic significance of intratumoral heterogeneity of 18F-FDG uptake in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *European journal of radiology* 2019; 114: 99-104.

106. Lee HS, Oh JS, Park YS, Jang SJ, Choi IS, Ryu J-S. Differentiating the grades of thymic epithelial tumor malignancy using textural features of intratumoral heterogeneity via 18 F-FDG PET/CT. *Annals of nuclear medicine* 2016; 30(4): 309-19.

107. Nakajo M, Jinguji M, Shinaji T, Nakajo M, Aoki M, Tani A, et al. Texture analysis of 18F-FDG PET/CT for grading thymic epithelial tumours: usefulness of combining SUV and texture parameters. *The British journal of radiology* 2018; 90(xxxx): 20170546.

108. Yasaka K, Akai H, Nojima M, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Nakajima J, et al. Quantitative computed tomography texture analysis for estimating histological subtypes of thymic epithelial tumors. *European journal of radiology* 2017; 92: 84-92.

109. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, et al. Neuroendocrine tumor diagnosis and management: 68Ga-DOTATATE PET/CT. *American Journal of Roentgenology* 2018; 211(2): 267-77.

110. Hephzibah J, Shanthly N, Oommen R. Diagnostic utility of PET CT in thymic tumours with emphasis on 68Ga-DOTATATE PET CT in thymic neuroendocrine tumour-experience at a tertiary level hospital in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2014; 8(9): QC01.

111. Ettinger DS WD, Aisner DL. Thymomas and thymic carcinomas. Version 1.2021. In: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. . 2021.

112. Yokoi K, Kondo K, Fujimoto K, Hara M, Kadota Y, Kawaguchi K, et al. JLCS medical practice guidelines for thymic tumors: summary of recommendations. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2017; 47(12): 1119-22.

113. Venuta F, Rendina EA, Anile M, de Giacomo T, Vitolo D, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2012; 60(1): 1-12.

114. Kalhor N, Moran CA. Thymoma and thymic carcinoma: a perspective on the NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Mediastinum* 2018; 2: 49.

115. Kirzinger L, Boy S, Marienhagen J, Schuierer G, Neu R, Ried M, et al. Octreotide LAR and prednisone as neoadjuvant treatment in patients with primary or locally recurrent unresectable thymic tumors: a phase II study. *Plos one* 2016; 11(12): e0168215.

116. Hamaji M, Sozu T, Machida R, Watanabe S-I, Yoshida K, Toyooka S, et al. Mortality from extrathymic malignancy after thymic tumour resections: incidences and risk factors. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2019; 29(5): 729-36.
117. El-Bawab HY, Abouzied MM, Rafay MA, Hajjar WM, Saleh WM, Alkattan KM. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography in thymoma recurrence. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2010; 11(4): 395-9.
118. Luo T, Zhao H, Zhou X. The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; 11(1): 1-7.
119. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *Journal of nuclear medicine* 1994; 35(11): 1771-6.
120. Jeong YJ, Lee KS, Kim J, Shim YM, Han J, Kwon OJ. Does CT of thymic epithelial tumors enable us to differentiate histologic subtypes and predict prognosis? *American Journal of Roentgenology* 2004; 183(2): 283-9.
121. Tomiyama N, Johkoh T, Mihara N, Honda O, Kozuka T, Koyama M, et al. Using the World Health Organization classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. *American Journal of Roentgenology* 2002; 179(4): 881-6.
122. Liu Y. Characterization of thymic lesions with F-18 FDG PET-CT: an emphasis on epithelial tumors. *Nuclear medicine communications* 2011; 32(7): 554-62.
123. Conti P, Strauss L. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 623-48.
124. Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, Hatabu H, Nishino M. Imaging characteristics of pathologically proven thymic hyperplasia: identifying features that can differentiate true from lymphoid hyperplasia. *AJR American journal of roentgenology* 2014; 202(3): 471.
125. Watanabe T, Shimomura H, Mutoh T, Saito R, Goto R, Yamada T, et al. Positron emission tomography/computed tomography as a clinical diagnostic tool for anterior mediastinal tumors. *Surgery today* 2019; 49(2): 143-9.
126. Priola A, Priola S. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clinical radiology* 2014; 69(5): e230-e45.
127. Lococo F, Chiappetta M, Triumbari EKA, Evangelista J, Congedo MT, Pizzuto DA, et al. Current Roles of PET/CT in Thymic Epithelial Tumours: Which Evidences and Which Prospects? A Pictorial Review. *Cancers* 2021; 13(23): 6091.

128. El-Bawab H, Al-Sugair AA, Rafay M, Hajjar W, Mahdy M, Al-Kattan K. Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2007; 31(4): 731-6.
129. Vladislav T, Jain RK, Alvarez R, Mehta RJ, Gökmen-Polar Y, Kesler KA, et al. Extrathoracic metastases of thymic origin: a review of 35 cases. *Modern Pathology* 2012; 25(3): 370-7.
130. Kim JY, Kim HO, Kim JS, Moon DH, Kim YH, Kim DK, et al. 18F-FDG PET/CT is useful for pretreatment assessment of the histopathologic type of thymic epithelial tumors. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2010; 44(3): 177-84.
131. Kaira K, Sunaga N, Ishizuka T, Shimizu K, Yamamoto N. The role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *Cancer Imaging* 2011; 11(1): 195.
132. Ito T, Suzuki H, Sakairi Y, Wada H, Nakajima T, Yoshino I. 18F-FDG-PET/CT predicts grade of malignancy and invasive potential of thymic epithelial tumors. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021; 69(2): 274-81.
133. Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Yoneda S, Shirahama H, Higashi M, et al. 18FDG PET for grading malignancy in thymic epithelial tumors: significant differences in 18FDG uptake and expression of glucose transporter-1 and hexokinase II between low and high-risk tumors: preliminary study. *European journal of radiology* 2012; 81(1): 146-51.
134. Luzzi L, Campione A, Gorla A, Vassallo G, Bianchi A, Biggi A, et al. Role of fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in preoperative assessment of anterior mediastinal masses. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2009; 36(3): 475-9.
135. Nakagawa K, Takahashi S, Endo M, Ohde Y, Kurihara H, Terauchi T. Can 18F-FDG PET predict the grade of malignancy in thymic epithelial tumors? An evaluation of only resected tumors. *Cancer Management and Research* 2017; 9: 761.
136. Benveniste MF, Moran CA, Mawlawi O, Fox PS, Swisher SG, Munden RF, et al. FDG PET-CT aids in the preoperative assessment of patients with newly diagnosed thymic epithelial malignancies. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8(4): 502-10.
137. Bertolaccini L, Viti A, Lanzi E, Fortunato M, Chauvie S, Bianchi A, et al. 18Fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography total glycolytic volume in thymic epithelial neoplasms evaluation: A reproducible image biomarker. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 62(4): 228-33.

138. Han S, Kim Y-i, Oh JS, Seo SY, Park M-J, Lee GD, et al. Diagnostic and prognostic values of 2-[18F] FDG PET/CT in resectable thymic epithelial tumour. *European Radiology* 2021; 1-11.
139. Morita T, Tatsumi M, Ishibashi M, Isohashi K, Kato H, Honda O, et al. Assessment of mediastinal tumors using suvmax and volumetric parameters on FDG-PET/CT. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology* 2017; 5(1): 22.
140. Viti A, Bertolaccini L, Cavallo A, Fortunato M, Bianchi A, Terzi A. 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the pretreatment evaluation of thymic epithelial neoplasms: a metabolic biopsy confirmed by Ki-67 expression. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014; 46(3): 369-74.
141. Lee HS, Oh JS, Park YS, Jang SJ, Choi IS, Ryu J-S. Differentiating the grades of thymic epithelial tumor malignancy using textural features of intratumoral heterogeneity via 18F-FDG PET/CT. *Annals of nuclear medicine* 2016; 30(4): 309-19.
142. Liu G, Yin H, Cheng X, Wang Y, Hu Y, Liu T, et al. Intra-tumor metabolic heterogeneity of gastric cancer on 18F-FDG PETCT indicates patient survival outcomes. *Clinical and Experimental Medicine* 2021; 21(1): 129-38.
143. Lee M, Lee H, Cheon GJ, Kim HS, Chung HH, Kim J-W, et al. Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in patients with epithelial ovarian cancer. *European radiology* 2017; 27(1): 16-23.
144. Li Y, Li Y, Huang Y, Wu X, Yang Z, Wu C, et al. Usefulness of 18F-FDG PET/CT in treatment-naïve patients with thymic squamous cell carcinoma. *Annals of Nuclear Medicine* 2021; 35(9): 1048-57.
145. Verghese E, Den Bakker M, Campbell A, Hussein A, Nicholson A, Rice A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours—a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008; 53(2): 218-23.
146. Roden AC, Eunhee SY, Jenkins SM, Edwards KK, Donovan JL, Lewis JE, et al. Reproducibility of 3 histologic classifications and 3 staging systems for thymic epithelial neoplasms and its effect on prognosis. *The American journal of surgical pathology* 2015; 39(4): 427-41.
147. Shinya T, Tanaka T, Soh J, Matsushita T, Sato S, Toyooka S, et al. Diagnostic value of dual-time-point F-18 FDG PET/CT and chest CT for the prediction of thymic epithelial neoplasms. *Acta Medica Okayama* 2017; 71(2): 105-12.

148. Matsumoto I, Oda M, Takizawa M, Waseda R, Nakajima K, Kawano M, et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in management strategy for thymic epithelial tumors. *The Annals of thoracic surgery* 2013; 95(1): 305-10.
149. Nakajima J, Thymus JAfRo, Okumura M, Thymus JAfRo, Yano M, Thymus JAfRo, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2015; 49(5): 1510-5.
150. Filosso PL, Galassi C, Ruffini E, Margaritora S, Bertolaccini L, Casadio C, et al. Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44(2): 219-24.
151. Ohno Y, Kishida Y, Seki S, Koyama H, Yui M, Aoyagi K, et al. Comparison of Interobserver Agreement and Diagnostic Accuracy for IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumor Staging Among Co-registered FDG-PET/MRI, Whole-body MRI, Integrated FDG-PET/CT, and Conventional Imaging Examination with and without Contrast Media Administrations. *Academic Radiology* 2018.
152. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 76(6): 1859-64.