

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

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin HALAÇ

**FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEMEDE İNSİDENTAL
FOKAL TİROİD UPTAKE’NİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ferahnaz ÇINARAL

(Uzmanlık tezi)

**İSTANBUL
2009**

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörü ile paylaşmış olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu olmak üzere tüm değerli hocalarım Prof. Dr. Çetin Önsel, Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu, Prof. Dr. Levent Kabasakal, Prof. Dr. Haluk Sayman, Doç. Dr. Bedii Kanmaz ve Prof. Dr. Mustafa Demir'e saygı ve minnettarlığımı sunarım.

Tez konusunun seçiminde ve hazırlık safhasında bilgi, tecrübe ve hoşgörüsü ile beni yönlendiren ve bana sabırla zaman ayıran değerli hocam Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a ayrıca içtenlikle teşekkür ederim.

Tezin istatistik çalışmaları bölümünde bana sabırla zaman ayırarak yardımcı olan Sayın Ömer Uysal' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Daima bana inanmış olan, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda hissettiğim çok sevgili ve değerli aileme sonsuz teşekkür ve minnetimi sunarım.

Dr. Ferahnaz ÇINARAL

İstanbul-2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FDG PET/BT	3
2.2 PET’de İnsidentaloma Tanımı	8
2.3 PET’de Tiroit İnsidentaloması Tanımı.....	9
2.4 Tiroit Hastalıkları Sınıflandırılması	10
2.5 Tiroit karsinomu.....	12
2.5.1 Epidemiyolojisi	12
2.5.2 Tiroit Kanseri Histolojisi ve Diğer Tümör Özellikleri.....	12
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	15
3.1 Hasta Popülasyonu	15
3.2. FDG PET/BT Çekimi.....	17
3.3. FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....	17
3.4. Ultrasonografik Değerlendirme	18
3.5. Tiroit Sintigrafisi.....	18
3.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	18
3.7. İstatiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	39
9. KAYNAKLAR	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

18-F-Fluorodeksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) günümüzde malin hastalıkların tanısı, evrelemesi, takibi vb amaçlarla her geçen gün yaygınlaşarak kullanılmakta olan bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yönteminin temeli malin lezyonların büyük bir çoğunluğunun glikozu normal dokuya oranla daha fazla metabolize etmesi gerçeğine dayanmaktadır (1,2).

Normal tiroisitlerde de glikoz taşıyıcıları bulunmaktadır ve glikozu konsantre etme ve fosforilleme özelliğine sahiptir. Ancak, tiroit kanserlerinin çoğunda GLUT1 (glikoz taşıyıcısı 1) geni ekspresyonu artmıştır (3,4). Tiroidektomi ve I^{131} ablasyonu sonrasında tiroglobulin seviyesinde yükselme izlenen ancak I^{131} tüm vücut sintigrafisinde odak saptanmayan iyi diferansiye tiroit kanserlerinin takibinde FDG PET/BT'nin rolü giderek kabul görmektedir (5). Tiroit kanserleri takibinde FDG PET'in en çok, I^{131} tüm vücut sintigrafisi negatif olan hastalardaki servikal lenf nodu, akciğer, mediastinal ve kemik metastazlarını tespit etmede yararlı olduğu gösterilmiştir (6). Hsu ve arkadaşları ise FDG PET'in dediferansiye lezyonların tespitinde faydalı olduğunu ve rezidü servikal-mediastinal lezyonlar ile küçük akciğer metastazlarının saptanmasında, I^{131} tüm vücut sintigrafisinden daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (7). Lind ve arkadaşlarının FDG PET'in gerçek pozitif bulguları ile artmış tiroglobulin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada, 10µg/L üzerindeki tiroglobulin seviyelerinde FDG PET'in sıklıkla pozitif sonuç verdiğini bildirilmişlerdir (8). Wang ve arkadaşları, FDG PET'i de rutin takiplerine ilave ettikleri ve 125 tiroit kanser vakasını 41 ay boyunca izledikleri çalışmalarında; 45'in üzerindeki hasta yaşı, uzak metastaz varlığı, pozitif PET sonucu, yüksek FDG tutulum derecesi ve büyük boyutlu (>125ml) FDG tutulumu mevcudiyetinde sağ kalım oranının düştüğünü belirtmişlerdir (55).

Tiroit nodüllerinin FDG PET ile preoperatif değerlendirmelerinde ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bloom ve arkadaşları tiroit nodüllerinin preoperatif değerlendirmesinde FDG PET'i kullandıkları 19 hastayı içeren çalışmalarında, SUDmax değeri kullanılarak malin ve benin lezyonların ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir (9). Bu durumun aksine Kim ve arkadaşları, 1cm'den daha büyük boyutlu tiroit nodülü olan ve sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almış 46

hastayı içeren çalışmalarında, benin folliküler nodüllerin de malin nodüller kadar FDG tutabildiğini, bu nedenle de FDG PET'in folliküler neoplazi tanılı olgulardaki operasyon kararında sınırlı bir rolü olduğunu bildirmişlerdir (10).

Tiroit kanserlerinin takibi ve tiroit nodüllerinin preoperatif değerlendirmeleri dışında FDG PET görüntüleme-tiroit patolojileri hakkında diğer bir durum da tiroit insidentalomalarıdır. Tiroit insidentalomaları, tiroit dışı hastalıklar nedeniyle yapılan USG, BT ve MR gibi incelemeler sırasında tesadüfen saptanan tiroit lezyonları olarak tanımlanmaktadır (11). Bazen PET incelemelerinde de tiroit glandında insidental olarak fokal ya da diffüz FDG tutulumları izlenebilmektedir (12). Ishimori ve arkadaşları, değişik endikasyonlar nedeniyle FDG PET/BT yapılan 1912 hastadaki sekonder malinite görülme insidansını araştırmışlardır. Bu retrospektif çalışmada, olguların %4.1'inde (79 hasta) artmış FDG tutulumu gösteren, beklenmedik şüpheli lezyonlar saptamışlardır. Bu lezyonların %27.8'inin (22 hasta) malin olduğu patolojik olarak doğrulanmıştır. Söz konusu çalışmada şüpheli tiroit lezyonlarının insidansı %0.57 olarak bulunmuş olup, bu lezyonlardan %54.5'nun patolojik incelemelerde malin olduğu doğrulanmıştır (13).

Normal tiroit dokusunun tipik olarak düşük oranda FDG tuttuğu ya da hiç tutulum göstermediği bilinmektedir. Birçok yayında tiroit glandındaki diffüz FDG uptake'inin Hashimoto tiroiditi ile, fokal FDG uptake'inin ise malinite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14, 15). Karantantis ve arkadaşları, FDG PET/BT yapılan 4732 hastayı içeren çalışmalarında, olguların %2.9 oranında diffüz tiroit tutulumu gördüklerini, bunların %47.3'nün önceden hipotiroidizm ya da otoimmün tiroidit tanısı almış olduklarını bildirmişlerdir (16).

Tiroit kanseri FDG PET taramaları sırasında en sık rastlanan insidental kanserlerden biridir. Değişik endikasyonlar nedeniyle yapılan PET incelemeleri sırasında insidental olarak tanı alan tiroit kanserleriyle ilgili değişik yayınlar mevcuttur (15,17). Bu çalışmada kendi hasta popülasyonumuzda FDG PET görüntülemelerinde tiroit glandında insidental olarak saptanan fokal FDG tutulumlarının sıklığını ve bu lezyonların klinik anlamını araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FDG PET/BT

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların invivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir Nükleer Tıp yöntemidir. Nükleer Tıp'ta kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi PET görüntülemesinde de radyonüklidler tek başlarına veya bazı biyolojik moleküllere bağlanarak kullanılırlar. PET görüntülemesinde vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi (emisyon görüntüleme) amaçlanır. Konvansiyonel sintigrafik yöntemlerden farklı olarak PET uygulamalarında pozitron yayıcı radyonüklidler ve özel deteksiyon sistemleri kullanılır. Sonuçta kullanılan radyofarmasötik izlemiş olduğu biyokimyasal-metabolik olayın görüntüsü elde edilmiş olur. Kullanılan radyonüklidler genellikle metabolik olayları izlediğinden PET görüntüleme yöntemine metabolik görüntüleme adı da verilmektedir.

1970'li yılların sonlarından itibaren bilinen ve önceleri daha çok beyin ve kardiyak görüntüleme amacıyla ancak belirli merkezlerde araştırma amacıyla kullanılan PET'in bazı tümörleri görüntülemedeki başarısının ortaya konması ile birlikte 1990'lı yılların başından itibaren onkolojik kullanımı önemli ölçüde artış göstermiştir. Dünyada bölgesel siklotron merkezlerinin yaygınlaşarak siklotron olmadan PET görüntüleme merkezi işletmenin olası hale gelmesi ve sağlık sigorta sistemlerinin onkolojik PET uygulamalarını kabullenmesiyle birlikte PET günümüzde özellikle modern onkolojik görüntülemede her geçen gün yaygınlaşarak kullanılmaya devam etmektedir.

PET'de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir. Çekirdekten yayılan pozitron ($+$) ise ortamda çok kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun gerçek (negatif yüklü) bir elektronu ile çarpışır. Bu çarpışma neticesinde iki parçacık enerjiye dönüşerek yok olur "Pozitron yok olması" ve birbirine zıt doğrultularda

hareket eden 511 keV sabit enerjide iki gama ışını “Çift oluşumu” meydana gelir. Oluşan yüksek enerjili bu foton çiftleri “koinsidans (eş zamanlı) deteksiyon” yapabilen PET kameraları tarafından tespit edilirler.

Pozitron yayan radyonüklidler, siklotron adı verilen aygıtlarda yüklü parçacıkların hızlandırılması sonucunda elde edilirler. Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15 insanda en yaygın kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidlerdir. Pozitron yayıcı radyonüklidler çoğunlukla nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü oldukları için, PET görüntüleme merkezlerin aynı zamanda siklotron bulundurma zorunlulukları doğmaktadır. Sadece F-18 nispeten uzun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle siklotron merkezlerinden birkaç saatlik mesafelerdeki PET görüntüleme birimlerine dağıtılabilmektedir.

PET kameralarının deteksiyon (gantri) ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları deteksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO) ve Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir. Konvansiyonel gama kameralarda detektör yüzeyini kaplayan düzlem kristal yerine, PET kameralarda küçük kübik yapıdaki kristaller hastanın içinden geçeceği, halkasal bir boşluk oluşturacak şekilde sıralanmışlardır. Görüş alanını arttırmak için gantri içerisinde birbirine bitişik birkaç sıra detektör halkası yan yana yerleştirilmiştir. Modern PET kameralarının yatak pozisyonu olarak da adlandırılan aksiyel görüş alanı 15–16 cm uzunluktadır. Bu görüş alanında beyin ve kalp gibi organlar bir kerede görüntülenebilirken, daha uzun vücut bölümlerini taramak için bilgisayar kontrolünde hasta yatağı kaydırılarak birkaç kerede görüntüleme yapılır.

PET tarayıcılarında hasta vücudundan gelen sinyallerin oluşturduğu emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapılabilmektedir. Transmisyon görüntülemenin amacı, atenüasyon olarak tanımlanan hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın hesaplanmasıdır. Eski sistem PET kameralarında transmisyon görüntüleme, detektör içine yerleştirilmiş olan ve gama ışınımı yapan nokta (^{137}Cs) veya çubuk (^{68}Ge) şeklindeki radyoaktif

kaynaklar vasıtasıyla yapılır. Normalde özel tungsten zırhlar içerisinde gizlenen bu radyoaktif kaynaklar transmisyon görüntüleme esnasında zırhlarından çıkar ve bunlardan yayılan ışınların görüntü alanındaki her kesite denk gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıp ölçülerek sisteme kaydedilir. Emisyon görüntülerinin işlenmesi aşamasında aynı pozisyondaki transmisyon özelliklerine göre atenüasyon düzeltme yapılır. Böylece PET görüntülerinde birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun doğru ve mutlak ölçümü mümkün olur. Günümüzdeki PET kameralarında ise transmisyon görüntüleme yapmak için genellikle detektör içerisine nokta kaynaklar yerine X-ışın tüpü yerleştirilmektedir. Böylece çok daha kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltmesi yapılabilirken, aynı anda X-ışın transmisyon tomografi (BT) görüntülemesi yapılmış olmaktadır. Kombine PET/BT olarak da adlandırılan bu sistemlerde emisyon görüntülerindeki atenüasyon hesaplama işleminin doğruluğu artarken, aynı zamanda ve aynı pozisyonda yüksek rezolüsyonlu morfolojik (transmisyon) görüntüleme de yapılmış olur. Aynı bilgisayar ekranında emisyon ve transmisyon görüntülerinin üst üste çakıştırılması “füzyon” ile PET teknolojisindeki anatomik bilgi eksikliği giderilebilmekte ve böylece PET görüntülerinde izlenen lezyonların lokalizasyonu çok daha etkin bir biçimde yapılabilmektedir. Ayrıca bu sistemlerde transmisyon süresi çok kısaldığı için toplam görüntüleme süresi konvansiyonel PET kameralara göre belirgin olarak azalmaktadır. Netice olarak gelişmiş entegre PET/BT sistemleri sayesinde anatomik görüntülerle fonksiyonel görüntüler birleştirilerek değerlendirilebilmektedir. Böylelikle daha iyi anatomik lokalizasyon yapılabilmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır (18). Bu özellikleriyle FDG PET/BT, morfolojik değişikliklere dayanarak tümör tespiti yapan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden ayrılmaktadır (19, 20).

Kullanılan radyofarmasötikğin özelliğine göre, PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre *invivo* olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glikoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glikoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiği kullanılmaktadır (21). PET

uygulamalarının yaklaşık %90'ını FDG çalışmaları oluşturmakta olup onkolojik endikasyonlarla FDG-PET kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (22). Ayrıca ülkemizde şu anda üretilen tek PET radyofarmasötiği FDG'dir. Tümörlerde glikoz kullanımının arttığı ilk kez 1930 yılından itibaren bilinmekte olup membran transport proteinlerinin artışı sorumlu tutulmaktadır (23).

Onkolojik uygulamalarda bilinen kitlelerde benin-malin ayırıcı tanısı, evreleme, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, rekürrens tespiti vb amaçlarla FDG-PET görüntülemesi kullanılmaktadır. FDG bir glikoz analogu olması nedeniyle hücre içine girmek için glikoz ile yarışır. Glikoz transport proteinleri aracılığıyla hücre içerisine girer, heksokinaz II enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür ancak daha fazla metabolize edilemez. Birçok kanser hücresinde glikoz taşıyıcıları ile glikoz fosforillenmesinin artmış olması ve fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması bu hücrelerdeki FDG'nin yüksek oranlarda birikimine neden olur. Ancak bu FDG birikimi maliniteye özgül olmayıp enflamatuvar lezyonlarda da glikoz metabolizması artmıştır (24).

Yaşayan bütün hücreler glikoz kullanacağı için FDG-PET imajlarında normal doku tutulumları olacaktır. Onkolojik amaçlı FDG-PET görüntülerinin değerlendirilebilmesi için vücuttaki normal FDG dağılımının ve bazı fizyolojik koşullarda olabilecek varyasyonların iyi bilinmesi gerekmektedir. FDG enjeksiyonundan 1-2 saat sonra elde edilen tipik bir FDG tüm vücut görüntüsünde beyin, kalp ve üriner kanal en bariz aktivite tutan yerler olarak göze çarpar. Beyin glikoz metabolizmasına bağımlı olduğu için serebral kortekste, bazal gangliyonlarda, talamusta ve serebellumda FDG birikim göstermektedir. Miyokart açlık durumunda serbest yağ asitlerini primer substrat olarak kullanmasına rağmen, toklukta insülinin antilipolitik etkisi nedeniyle glikozu daha çok kullanmaya başlar. FDG glomerüler filtrata geçtiği ve glikozun aksine tübüllerden tekrar emilime uğramadığı için intrarenal toplayıcı sistemlerde, üreterlerde ve mesanede de yoğun aktivite görülebilmektedir. Üriner kanal uptake'i hidrasyon, diürez ve mesane kateterinin olup olmasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Mediasten kan havuzu aktivitesinden dolayı her zaman gözüktür. Akciğerlerdeki FDG tutulumu çok düşüktür. Karaciğer, dalak ve böbrek aktiviteleri kan havuzundan daha fazladır ve kolayca ayırt edilirler. Pankreas normalde ayırt edilemez. Sindirim sisteminde

değişik seviyelerde tutulum görülebilir. Özellikle sağ hemikolonda bazen yoğun birikimler izlenebilmektedir. Kemik iliği tutulumu kan havuzundan düşük, ancak genellikle ayırt edilebilir durumdadır. Bu nedenle aktif kemik iliği içeren kemiklerin (vertebra, pelvis, kalça ve sternum) silüetleri ayırt edilir. Boyundaki lenfoid doku ve palatin tonsillerin FDG afinitesi yüksektir ve daima gözüktürler. Boyundaki larengeal kaslar ve tiroit dokusu sıklıkla görülebilir. Memedeki glandüler doku, özellikle genç bayanlarda düşük yoğunluklu ve diffüz olarak gözüktür. Granülosit uyarıcı faktör tedavisi alan hastalarda kemik iliğinde artmış aktivite tutulumu görülebilmektedir (25).

Onkolojik endikasyonlarla yapılan PET uygulamalarında kafa tabanından uyluk üst kısma kadar olan alan tarama için genellikle yeterli olmaktadır. Beyin görüntüleme çoğu merkezde rutin olarak yapılmamaktadır. Bunun nedeni beyindeki yoğun fizyolojik tutulumdan ötürü beyin metastazlarının gösterilmesinde FDG-PET'in duyarlılığının düşük olmasıdır. Malin melanomlarda veya şüphe olması durumunda diğer kanserlerde de alt ekstremiteler taramaya dâhil edilmektedir.

Hasta vücudundan gelen tüm sinyaller bilgisayara kaydedildikten sonra çeşitli rekonstrüksiyon algoritmaları ve filtrelerden geçirilerek üç farklı uzaysal düzlemde kesitsel görüntüler oluşturulur. Rekonstrüksiyon sonucunda üç düzlemde elde edilen kesitsel görüntüler değerlendirilir. Görüntülerde fizyolojik FDG dağılımları dışındaki artmış tutulum gösteren odaksal alanlar ilk planda araştırılır. Hastanın öyküsü ve morfolojik görüntüleme bulguları eşliğinde şüpheli alanlar daha dikkatle gözden geçirilir.

PET görüntülerde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmeler de mümkündür. PET teknolojisinde radyoaktivitenin mutlak konsantrasyonu ölçülebildiği için birim doku başına glikoz kullanım hızının mutlak değerleri hesap edilebilir. Ancak bu işlem için detaylı matematiksel modellemeler ve hesaplar gerekir. Bu nedenle rutin uygulamada yeri yoktur. Bunun yerine birim dokudaki FDG tutulum yoğunluğunu vücut içerisindeki ortalama yoğunluğa oranlayan ve semi kantitatif bir parametre olan standart uptake değeri (SUD) kullanılmaktadır. Bu indeks birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi ile hesaplanır.

2.2 PET’de İnsidentaloma Tanımı

FDG PET/BT’nin onkolojideki majör avantajlarından biri de beklenmedik tümöral lezyonların da tespit edilebilmesidir. Bu lezyonlar, hastanın bilinen malinitelerine göre beklenmedik bir metastatik proses ya da rastlantısal olarak, primer tümör dışında başka bir FDG tutan tutan malignite olarak ortaya çıkabilir. FDG PET/BT ikinci primer malinitelerin gösterilmesinde ilk, bazen de tek görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmiştir (26, 27, 28). Bu insidental tümörler PET görüntülemelerinde genellikle bilinen tümörün metastazı ile uyumlu olmayan bir lokalizasyonda ve hekim tarafından fizyolojik olarak kabul edilmeyen fokal bir FDG tutulum odağının görülmesiyle tanı almaktadır (26).

Sapir ve arkadaşları insidental lezyonların FDG PET/BT’deki görünümünü dört grupta incelemişlerdir. İlk grup, bilinen primer maliniteye göre atipik bir alanda tespit edilen metastatik lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Tiroit, kolon, meme, renal korteks, iskelet kası, üreter, mesane, parotis ve ciltte tespit edilen lezyonlar bu gruba dâhil edilmiştir. İkinci grup, FDG tutmayan ancak eşdeğer BT kesitlerinde görülebilen lezyonları da içeren bilinen primer tümör ile arasında FDG tutulum farkı olan lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Bu grupta, bronkioloalveolar karsinom, RCC, lobuler tip meme karsinomu, prostatın osteoblastik metastazları ve glioblastoma yer almıştır. Üçüncü grup, PET/BT ile takip edilirken tedaviye cevabının farklı olması nedeniyle tespit edilen lezyonlar olarak tarif edilmiş olup, akciğer dışı bir tümör nedeniyle takip edilirken akciğerdeki lezyondan küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı alan bir hasta bu duruma örnek olarak verilmiştir. Dördüncü grup, hastalıksız uzun bir dönemin ardından yeni bir alanda görülen lezyonlar olarak ifade edilmiştir (29).

Literatürde ayrıca, iki ayrı tümörün eş zamanlı olduğu ya da klinik takip sırasında fark edildiği durumlar tanımlanmıştır. Örneğin baş-boyun tümörlü hastaların %4-18’inde PET’de ikincil bir primer tümörün bulunduğu bildirilmiştir (28, 30). Sapir ve arkadaşları insidental malinitelerin tespit edilme olasılığının PET/BT kullanımı ile arttığını belirtmişler ve insidental lezyonları sıklık sırasına göre tiroit, kolorektal, uterin, parotis, pankreas, lenfadenopati, kas, böbrek, mesane-

üreter, prostat, baş-boyun, meme, cilt, safra kesesi ve retroperitoneal olarak tanımlamışlardır (29).

Agress ve arkadaşları ise FDG PET/BT çalışmasında insidental lezyon görülme prevalansını %1.7 olarak bildirmişlerdir. İnsidental lezyon tespit ettikleri 42 hastada histopatolojik incelemeye gidebilmişler ve hastaların 25 tanesinde toplam 30 adet malin-premalin lezyon saptamışlardır. Bu lezyonlardan 18'nin kolon adenomu, 3'nün kolon adenokarsinomu, 2'sinin meme karsinomu, 2'sinin larengeal skuamöz hücreli karsinom, 1'nin safra kesesi karsinomu, 1'nin endometrial adenokarsinom, 1'nin over adenokarsinomu, 1'nin tuba uterina adenokarsinomu ve 1'nin de papiller tiroit karsinomu olduğunu bildirmişlerdir (26).

2.3 PET'de Tiroit İnsidentaloması Tanımı

Farklı onkolojik endikasyonlar nedeniyle yapılan tüm vücut PET çalışmalarında zaman zaman tiroit glandında insidental olarak artmış FDG tutulumları görülebilmektedir. PET görüntülemelerinde tiroit insidentalomaları, bilinen tiroit hastalığı hikâyesi olmayan kişilerde tiroit glandının tümünü kaplamayan, fokal FDG tutan tiroit lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Değişik nedenlerle FDG PET görüntülemesi yapılan hastaların %1.2-4.3'ünde tiroit glandında fokal artmış FDG tutulumu gösteren insidental lezyon tanımlanmıştır (17, 31, 32, 33). Bu olgulardaki malignite insidansı ise %14 ile %47 arasında bildirilmiştir (17, 31, 32, 33). Çalışmaların bir kısmında, FDG PET saptanan bu tiroit insidentalomalarında malignite insidansının yüksek olduğu ve bu hastaların ileri tetkik ile incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (32). Diğer bazı çalışmalarda ise, FDG PET'de görülen bu tiroit lezyonlarının çoğunlukla benin etiyolojiye bağlı olduğunu ve bu durumdaki tüm hastalara ileri tetkik yapılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (17). Burada anlatılanlardan da anlaşılacağı gibi FDG PET görüntülemelerinde saptanan tiroit insidentalomalarının hangilerinde ileri tetkik yapılması gerekliliği netlik kazanmamıştır. Bu hastaların tümüne tiroit glandına yönelik ileri tetkik yapmak, gereksiz maliyete ve incelemelere mal olabilmektedir. Konuyla ilgili yayınların yetersiz oluşu ile bu yayınlardaki hasta sayısının az olması, malignite prevalansının belirlenmesinde ve bu tür hastalarda güvenilir bir tanısal

algoritma oluşturulmasında güçlük oluşturmaktadır (34).

Çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda tiroit glandında artmış FDG birikimi izlenebilmektedir. Tiroit glandında bilateral diffüz artmış FDG tutulumu genellikle kronik tiroidit ile ilişkilendirilmiştir. Yasuda ve arkadaşları tiroitteki bu diffüz tutulumun, glanddaki artmış lenfositik infiltrasyona bağı olabileceğini belirtmişlerdir (14). Ancak Karantanis ve arkadaşları, bu tür tiroit lezyonlarındaki artmış FDG tutulumlarının lenfositik infiltrasyondan ziyade, aktif fibrozis oluşumu gibi başka bir intratiroidal prosese bağı olabileceğini bildirmişlerdir (16). Graves hastalığında da tiroit glandında diffüz artmış FDG tutulumu görülebileceğini bildirilmiştir. Boerner ve arkadaşları Graves hastalığındaki FDG tutulumunun glikoz metabolizmasındaki ve kullanımındaki artışa bağı olduğunu söylemişlerdir (35). Kresnik ve arkadaşları ise, tiroit glandındaki fokal FDG tutulumunun tiroit adenomlarındaki artmış mitokondri sayısı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (36).

2.4 Tiroit Hastalıkları Sınıflandırılması

Amerikan Tiroit Cemiyeti (ATA) tarafından 1969 yılında tiroit hastalıkları hakkında kapsamlı bir sınıflama yapılmış ve guatr, tiroit glandının boyutundaki artış göz önünde bulundurulmaksızın, toksik ve nontoksik olarak gruplandırılmıştır. Ancak günümüzde, tiroit fonksiyon bozuklukları hedef doku düzeyinde ayırt edilebilmekte ve reseptör - post reseptör patofizyolojisi bilinmektedir (37). Tiroit hastalıklarının zaman içerisindeki fonksiyonel değişimleri ve klinik seyirleri bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında Monaco tarafından tiroit hastalıklarının ayrı bir sınıflaması yapmıştır (Tablo 1) (38).

- I. Ötiroidizm
 - A. Ötiroit (basit) guatr
 - 1. Diffüz (kronik)
 - 2. Nodüler (kronik)
 - 3. Diffüz (transient)
 - B. TürB. Tümörler
 - 1. Benin (tek nodül)
 - 2. Malin
 - a. Diferansiye (papiller ve folliküler)
 - b. İndiferansiye (anaplastik)
 - c. Medüller
 - C. Tiroiditler
 - 1. Akut tiroidit
 - 2. Subakut tiroidit (De Quervain)
 - 3. Kronik otoimmün tiroidit veya Hashimoto tiroiditi
 - 4. Postpartum ve sessiz tiroidit
 - 5. Riedel tiroidit
- II. Hipertiroidizm (Tiroit glandı hiperfonksiyonu)
 - A. Hiperfonksiyone tiroit glandı
 - 1. Basedow-Graves hastalığı
 - 2. Multinodüler hipertiroidi ya da Plummer hastalığı
 - 3. Otonom nodül (hipertiroid)
 - 4. Nadir formlar: Aşırı egzojen iyot alımı, Hashitoksikosis, postpartum tiroidit, tiroit hormonlarına karşı hipofizer direnç, TSH salgılayan hipofiz adenomu, korionik gonadotropin-sekrete eden tümör, tiroit adenomu ya da folliküler tiroit karsinomu
 - B. Tirotoksikoz (Tiroit glandı hiperfonksiyonu olmaksızın)
 - 1. Aşırı egzojen tiroit hormon alımı (tirotoksikosis factitia ve iatrojenik)
 - 2. Postenflamatuar ya da tiroit destrüksiyonu sonucu
 - 3. Amiodaron kullanımı
 - C. Geçici hipertiroidizm
- III. Hipotiroidizm
 - A. Tiroit gland hipofonksiyonu
 - 1. Primer hipotiroidizm
 - a. Yetişkinde (iatrojenik, cerrahi, ¹³¹I tedavisi, eksternal radyoterapi), kronik otoimmün tiroidit (hipotiroid faz), Graves hastalığı (son-evre), diffüz ve nodüler guatr, iyot eksikliği
 - b. Neonatal konjenital (ektopi, agenezi, dishormonogenezi)
 - 2. Sekonder: hipotalamik-hipofizer hipotiroidizm
 - 3. Dishormonogenetik konjenital guatr
 - B. Hipotiroidizm olmaksızın
 - 1. Tiroit hormonlarına karşı generalize ve periferel direnç (reseptör ve post reseptör defektleri)
 - C. Geçici hipotiroidizm
- IV. Tiroit ilişkili oftalmopati
- V. Tiroit hastalığı olmaksızın anormal tiroit parametreleri (tiroit dışı hastalık, TBG. eksikliği,vb.)

Tablo-1: Monaco tarafından önerilen tiroit hastalıkları sınıflaması.

2.5 Tiroit karsinomu

2.5.1 Epidemiyolojisi

Tiroit kanseri insidansı, yılda 100000’de 4 ile 12 vaka arasında değişmekle birlikte giderek artış göstermektedir (8, 39). Radyasyona maruziyetin risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın ele alınışı ve takibi ile ilgili birçok konu halen tartışılmaktadır. Tiroit kanserlerinde FDG PET’in kullanımı, ilave bir tartışma konusu olmakla birlikte; hastalığın takibindeki rolü giderek kabul görmektedir. Tedaviye rağmen, hastaların %20’nde, sıklıkla tanıdan sonra 10 yıl içerisinde rekürrens görülmektedir (40). Tiroit kanserlerinde ölüm nedenleri solunum yetmezliği (%43), dolaşım yetmezliği (%15), hemoraji (%15) ve hava yolu tıkanıklığı (%13) şeklinde sıralanmaktadır. Solunum yetmezliği bulky pulmoner metastazlara, masif hemorajilere ve hava yolu tıkanıklıklarına ya da boyun ve mediastendeki tümörlerin aşırı büyümesine bağlanmaktadır. Dolaşım yetmezliği ise mediastinal ve sternal metastazların vena kavaya bası yapmasına bağlanmıştır (41). Tiroit kanserlerinin kadınlardaki insidansı daha yüksektir ve kadın:erkek insidans oranı 1.5:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (42).

2.5.2 Tiroit Kanseri Histolojisi ve Diğer Tümör Özellikleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tiroit kanserlerinin histopatolojik bir sınıflaması yapılmıştır (Tablo-5). Papiller karsinom karsinom (PTC) tiroit maliniteleri içinde en çok görülenidir. Vakaların 1/3-1/2’de psammoma cisimcikleri adı verilen lamine kalsifik yapılar mevcuttur. Tüm tiroit kanserlerinin %80’nini oluşturur (43). Papiller tiroit karsinomu tiroglobulin sekrete eden foliküler hücrelerden köken almaktadır ve tiroit karsinomunun en sık izlenen formu olup genellikle iyi prognoza sahiptir. Daha çok bölgesel lenf nodlarına ve akciğere metastaz yapmaktadır. Kemiklere, santral sinir sistemine ve diğer bölgelere de hematojen yayılım yapabilmektedir. Papiller tiroit karsinomunun çeşitli varyantları vardır. Folliküler varyantı en sık rastlanılan formudur ve prognozu klasik papiller karsinom ile aynıdır (44). Diffüz sklerozan varyant ise fibrozisin eşlik ettiği diffüz

guatr şeklinde görüldüğü ve antitiroit antikor pozitifliği ile birlikte olduğu için sıklıkla Hashimoto tiroiditi ile karıştırılmaktadır. Ancak büyük tümör ve birçok lenf nodu metastazı ile ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte prognozu klasik papiller karsinom ile aynıdır (45). Ogzifilik (Hürthle hücreli) varyant ise klasik papiller karsinomaya oranla daha agresiftir. Tall cell varyant ise daha ileri yaştaki hastalarda ortaya çıkar, metastatiktir ve I-131'i konsantre etme özelliği zayıftır. Prognozu kötüdür.

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Benin
—Foliküler adenom
—Papiller adenom malin
—Foliküler karsinom
—Papiller karsinom
—Skumöz hücreli karsinom
—İndiferansiye (anaplastik) karsinom
—Medüller karsinom
NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
Benin
Malin
—Fibrosarkoma
—Diğerleri
NADİR GÖRÜLENLER
Karsinosarkom
Malin hemangioma
Lenfoma
Teratomlar
SEKONDER TÜMÖRLER
SINIFLANDIRILAMAYANLAR
TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

Tablo-5: Tiroit kanserlerinde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği histopatolojik sınıflama

Foliküler tiroit karsinomu papiller tipten daha agresiftir. Daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Patolojik olarak tümör kapsülüne penetre olması ve damarları invaze etmesi ile tanınır (46). Hürthle hücreli (Onkositik) karsinom ise tümörün >75 'i Hürthle hücrelerinden oluşuyorsa söz konusudur. Prognozu folliküler karsinomdan daha kötüdür. Bir çalışmada, Hürthle hücreli karsinom için 10 yıllık kanser mortalite oranı %25, folliküler tip için ise %10' olarak bildirilmiştir (47).

Anaplastik karsinom bilinen en malin tümörlerden biridir. Hızlı büyüme, erken invazyon ve bilinen tedavilere bütünüyle dirençli oluşu ile karakterizedir (48). Tanıdan sonra 3 ile 5 ay içerisinde ölüme sebebiyet vermektedir (49).

Medüller tiroit karsinomu, parafoliküler C hücrelerinin malin lezyonu olup tüm tiroit malinitelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Herediter ve sporadik olmak üzere iki ayrı klinik tabloda izlenir. Herediter formu, multipl endokrin neoplazi tip II sendromunun bir parçası (MEN-2) olabileceği gibi MEN ile ilişkisiz şekilde ailevi olabilir (50). Hastalardaki yüksek serum kalsitonin düzeyi hem tanıyı doğrulamak hem de rekürrensin anlaşılması amacıyla takipte kullanılır. Hastaların %10-15'de tanı esnasında metastaz mevcuttur. En sık metastaz bölgeler mediasten, karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Prognoz çok kötü olmayıp hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı %75-85'dir. Hastalık tiroit glandı ile sınırlı ise bu oran %95.6'dır. Ancak uzak metastaz mevcut ise bu oran %40'a düşmektedir (51).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popölasyonu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Faköltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT Ünitesine Ocak 2005- Ağustos 2008 tarihleri arasında tiroit dışı malin hastalıkların değeriendirilmesi amacıyla bölümümüze sevk edilen ve tüm vücut incelemesi yapılan 14262 hasta (10792 ilk kez, 3470 birden fazla PET/BT) gözden geçirildi. Bu hastaların içerisinde tiroit ca tanısı ile takip edilen hastalar ile birden fazla PET/BT yapılan hastaların tekrar incelemeleri (toplam 3470 PET/BT incelemesi) çalışmadan çıkartıldı. Bu hasta grubundan daha önceden primer tiroit patolojisi bilinmeyen ve tekrar PET/BT çalışmalarının dâhil edilmediğı toplam 10792 inceleme çalışmaya dâhil edildi. 10792 hastanın 326 tanesinde (%3.02) tiroit glandında fokal/multifokal FDG tutulumu izlendi. Bu 326 hastanın 116'sında ileri incelemelere gidilebildi. Geri kalan 210 hasta, kendilerine ulaşamadığı ya da genel sağlık durumları stabil olmadığı için değeriendirilemedi. Değeriendirilmeye alınan 116 hastanın FDG PET/BT çekim endikasyonları tablo-6'da belirtilmiştir. Hastaların 6'sının tiroit glandında multifokal, 110'unda ise unifokal FDG tutulumu mevcut idi. Hastaların tümüne tiroit USG yapıldı. USG' de tiroit glandında 10mm nodül görölen 91 hastaya (51 kadın, 40 erkek) korelatif tiroit sintigrafisi çekildi. PET/BT'de tiroit glandındaki fokal FDG tutulumu saptanan ve tiroit sintigrafisinde hipoaktif nodül izlenen 47'si kadın, 36'sı erkek; toplam 79 hastaya İİAB uygulandı. Tiroit sintigrafisinde hiperaktif nodül izlenen 12 hastadan 4 tanesine de USG bulgularının malignite şüphesi taşıması nedeniyle İİAB uygulandı.

FDG PET/BT çekim endikasyonları	Hasta sayısı
Meme ca	27
Primer malinite araştırması	21
Akciğer ca	20
Kolon-rektum ca	8
Over ca	5
Non Hodgkin Lenfoma	4
Soliter pulmoner nodül	3
Pankreas ca	3
GIST	3
Kemik tm	3
Baş-boyun tm	2
Böbrek tm.	2
Serviks ca	2
Endometrium ca	1
Vajen ca	1
Mesane ca	1
Penil sarkom	1
Testis tm	1
Retroperitoneal tm	1
Hodgkin lenfoma	1
Malin melanom	1
Mide ca	1
Özefagus ca	1
Karaciğer adeno ca	1
Kolon ca+Akciğer ca	1
Nedeni bilinmeyen ateş	1

Tablo-6: Tiroit glandında fokal FDG tutulumu saptanan ve ileri incelemelere gidilebilen 116 hastanın PET/BT çekim endikasyonları.

3.2. FDG PET/BT Çekimi

FDG PET/BT çalışmaları anabilim dalımızda bulunan 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET/BT, Illinois, ABD) yapıldı. Hastalar çekim öncesinde en az 4 saatlik açlık periyodunda ve hidrate edilmiş hastalarda FDG enjeksiyonu öncesinde parmaktan kan şekeri ölçümü yapıldı. Glikoz düzeyi 150mg/dl'nin altında olan hastalara 296-703 MBq (8-19mCi) FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Hastalar enjeksiyon sonrasında FDG'nin vücuttaki biyodağılımını tamamlaması için yaklaşık 60 dakika süreyle sakin ve rahat bir ortamda bekletildi. Hastalar bekleme süresi sonunda mesanelerini boşalttıktan sonra çekim odasına alındılar. Hastalar sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. IV kontrast kullanılmadan yapılan düşük doz BT taramasını takiben genellikle karatabanı-uyluk proksimalini içeren tüm vücut PET görüntüleri alındı. Klinik gereklilik durumlarında ise bazı hastalarda verteks-uyluk proksimalini içeren tüm vücut PET görüntüleri, diğer bazı hastalarda ise verteks-ayakucu gerçek tüm vücut PET görüntüleri alındı. PET görüntüleri gövde için her biri 3-5'er dakikalık 7-8 yatak pozisyonunda, alt ekstremité için 5-7 yatak pozisyonunda her biri 2-3 dakikalık görüntüler alındı.

3.3. FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Atenüasyon düzeltme yapılmış PET görüntüleri değerlendirildi. Ayrıca kontrastsız BT görüntüleri de gözden geçirildi. Gerektiği durumlarda atenüasyon düzeltmesi uygulanmamış görüntüler de incelendi. FDG'nin tiroit glandındaki anormal tutulum tarzına göre lezyonlar fokal ve diffüz olarak gruplandırıldı. Tiroit glandının bir lobundan daha küçük boyuttaki odaksal tutulumlar "fokal" olarak tanımlanırken; tüm glandın tutulumu "diffüz" olarak tanımlandı. Bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve "maksimum standart uptake değeri (SUD)" olarak bilinen semi kantitatif parametreden yararlanıldı.

3.4. Ultrasonografik Değerlendirme

FDG PET/BT’de tiroit glandında tutulum görülen 116 hastanın tamamına lineer prob ile tiroit glandına yönelik USG (Siemens Sonoline Sienna7.5MHz) incelemesi yapıldı. USG bulgularındaki anormallikler tiroit parankim dokusundaki değişikliklere göre değerlendirildi. Morfolojik farklılıklar, parankim eko yapısı ve nodül tespit edilen olgularda nodül boyutları ölçülerek kaydedildi.

3.5. Tiroit Sintigrafisi

USG incelemesinde tiroit glandında 10mm boyutunda nodüler lezyon saptanan hastalara tiroit sintigrafisi çekildi. Hastaya IV yoldan 185-370MBq (5-10mCi) ^{99m}Tc perteknetat verildi. IV enjeksiyonu takiben 15-25 dakika içerisinde paralel hol tiroit kolimatörü kullanılarak (Mediso Nucline TH-22 Gamma Kamera) tiroit sintigrafisi (200.000 sayım) çekildi.

3.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB, PET/BT’de tiroit glandın fokal FDG tutulumu izlenen, USG’de 10mm boyutunda nodüler lezyon saptanan ve sintigrafide hipoaktif nodül izlenen hastalara ve sintigrafide hiperaktif olarak izlenmesine rağmen USG bulguları malignite şüpheli olan olgulara uygulandı. İİAB, USG eşliğinde 10ml’lik enjektör ve 22 goj iğne kullanılarak yapıldı. USG biyopsi esnasında, hücre örneği alınmak istenen tiroit nodülünde iğnenin yerini doğrulamak için kullanıldı. Her bir nodülden 2-3’er kez aspirasyon yapıldı. Aspirat lamlara yayıldı ve incelenmek üzere patoloji anabilim dalına gönderildi.

3.7. İstatiksel Analiz

PET/BT çalışmasında tiroitte insidental olarak fokal FDG tutulumu gösteren nodüler lezyon saptanan olgularda SUDmax değeri ile malin sonuç ilişkisi, nodül

boyutu ile malin sonuç ilişkisi ve yaş ile malin sonuç ilişkisinin değeriendirilmesi amacıyla t-testi uygulandı. Hasta cinsiyeti ile malin sonuç ilişkisinin belirlenmesi amacıyla χ^2 **testi** uygulandı. Ayrıca tüm parametrelerin (SUDmax değeri, yaş, cinsiyet ve nodül boyutu) tümünün birlikte, malin sonuç ile ilişkisinin değeriendirildiğı **lojistik regresyon analizi** yapıldı.

4. BULGULAR

Daha önceden primer tiroit patolojisi bilinmeyen ve tekrar PET/BT çalışmalarının dâhil edilmediği toplam 10792 olgunun 326 tanesinde (%3.02) tiroit glandında fokal/multifokal FDG tutulumu izlendi. Bu olgulardan 116 tanesinde (69 kadın, 47 erkek) tiroit USG ileri incelemeye gidilebildi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3,0 ile 46,9 (ortalama 9.40, $\pm$ 6.30) arasında idi. 116 olgudaki fokal FDG tutulumlarının tiroit glandı içerisindeki dağılımları 63 sağ lob, 37 sol lob, 6 istmus, 10 tanesinde ise her iki lobda fokal FDG tutulumu görüldü. 116 olgunun tamamına tiroit USG yapıldı. USG’de hastalardan 91 tanesinde $\geq$ 1 cm nodül tespit edildi ve bu hastalara korelatif ve sintigrafi çekildi. USG’de hastaların 10 tanesinde ise tiroit parankimi normal olarak değerlendirildi. Hastaların 12 tanesinde tiroit parankimi heterojen olarak izlendi ve tiroidit olarak kabul edildi. Geriye kalan 3 hastada tiroitte milimetrik boyutlu nodül izlendi ve bu hastalarda da ilave incelemeler yapılmadı.

Tiroit sintigrafisi yapılan 91 hastanın 79’unda (%86.81) hipoaktif, 12 hastada (%13.19) ise hiperaktif nodül tespit edildi. Tiroit sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanan 79 hastaya İİAB uygulandı. Ayrıca tiroit sintigrafisinde hiperaktif nodül izlenmesine rağmen USG’de malignite şüphesi uyandıran bulguların (mikrokalsifikasyon, hipoekojen yapı ve düzensiz sınır) izlendiği 4 hastaya da İİAB yapıldı. İİAB yapılan 79’u sintigrafide hipoaktif, 4’ü sintigrafide hiperaktif olan toplam 83 hastayla ilgili bilgiler ve sonuçlar tablo 7’de özetlenmiştir.

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	SUDmax	USG'de Nodül çapı (mm)	Patoloji Sonucu
1	53/K	46,9	22	AOT
2	60/K	10,3	19	AOT
3	62/K	9,0	9	AOT
4	29/K	8,2	10	AOT
5	58/K	7,9	12	AOT
6	56/K	7,6	13	AOT
7	60/K	5,9	18	AOT
8	64/K	9,8	16	AOT
9	55/K	23,5	18,4	AOT
10	46K	6,6	26	AOT
11	36/K	12,1	12	AOT
12	61/K	5,5	13	AOT
13	52/K	4,8	12,7	AOT
14	52/K	7,9	17,8	AOT
15	67/K	7,0	14,4	AOT
16	60/K	6,2	17	AOT
17	53/K	11,1	24,3	AOT
18	54/K	5,2	17,2	AOT
19	64/E	4,5	11	AOT
20	75/E	4,5	12,5	AOT
21	40/E	7,0	17	AOT
22	73/E	36,2	23,3	AOT
23	60/E	3,7	14	AOT
24	49/E	9,9	26,3	AOT
25	39/E***,#	3,5	18	Adenomatöz Hiperplazi
26	51/E	25,4	18,4	AOT
27	61/E	24,5	20,6	AOT
28	75/E	7,5	25	AOT
29	68/E	9,7	15	AOT
30	43/E	4,9	15,7	AOT
31	66/E	4,5	20	AOT
32	45/E	3,0	15,4	AOT
33	48/K	5,0	15	Papiller tiroit ca
34	57/K	9,4	16	Papiller tiroit ca
35	73/K**	12,8	15,6	Papiller tiroit ca
36	69/K	10,5	17	Papiller tiroit ca
37	80/K	6,9	23,5	Papiller tiroit ca
38	60/K**	14,4	36,5	Papiller tiroit ca
39	62/E**	15,2	12	Papiller tiroit ca
40	49/E	10	23	Papiller tiroit ca
41	61/E	8,6	16	Papiller tiroit ca
42	60/E	11,1	18,7	Papiller tiroit ca
43	61/E	17,4	32,8	Papiller tiroit ca
44	62/E	24,9	28,7	Papiller tiroit ca
45	53/E	5,5	35,3	Papiller tiroit ca
46	61/K***,#	14,6	20	Hürthle hücreli tiroit ca
47	74/K***,#	5,8	38	Minimal invaziv folliküler tiroit ca
48	54/K*	9,2	21	AOT
49	73/E*	10,6	38,5	AOT

50	67/E*	12,6	22,5	AOT
51	58/K	5,8	14	Kronik Tiroidit
52	65/K	4,9	13,5	Kronik Tiroidit
53	55/K	13,2	28	AOT
54	69/K	15	16	AOT
55	43/K	4,3	10,4	AOT
56	46/K	8,9	24	AOT
57	53/E	5,7	11	AOT
58	68/E	10,8	15	AOT
59	65/E	5,6	24,4	AOT
60	72/E	9,0	21,4	AOT
61	70/E	6,5	27,5	AOT
62	65/E	5,9	23,5	AOT
63	39/K	15,2	20	Meme ca metastazı
64	57/E**	12,7	20	Akciğer ca metastazı
65	62/K**	7,7	23	Papiller tiroit ca
66	57/K**	7,4	31	Papiller tiroit ca
67	60/K	7,7	29	Papiller tiroit ca
68	58/K**	5,2	32,5	Papiller tiroit ca
69	63/K	9,8	19,8	Papiller tiroit ca
70	61/E	3,3	18	Az differansiye tiroit ca
71	47/E*	10,4	25	AOT
72	59/K	7,4	15	Kronik Tiroidit
73	63/K	6,3	9	Kronik Tiroidit
74	60/K	14,1	21,2	Kronik Tiroidit
75	68/E	11	18,2	Kronik Tiroidit
76	56/K	3,9	20,7	AOT
77	58/K	7,1	14	AOT
78	62/K	10,6	17	Kronik Tiroidit
79	43/K	6,1	13,8	Kronik Tiroidit
80	60/K	7,3	22,6	AOT
81	57/E	11	30	AOT
82	65/E	8,3	30	Papiller tiroit ca
83	56/E	6,6	19,6	Kronik Tiroidit

Tablo-7: İİAB yapılan 83 hastanın yaş, cinsiyet, SUDmax, USG ve İİAB verileri.

AOT Atipik olmayan tiroisitler

* Hiperaktif nodülü olan hastalar

** Tiroidektomi yapılmış olan hastalar

***# İİAB sonucu şüpheli gelip, opere edilen hastalar

İİAB uygulanan toplam 83 hastanın 22 tanesinde (%26.50) malignite saptandı. 3 hastanın (%3.61) ise İİAB'si şüpheli gelmesi üzerine total tiroidektomi uygulandı. Patoloji sonucu ise 1 hastada Adenomatöz hiperplazi, 1 hastada Hürthle hücreli tiroit ca, 1 hastada ise minimal invaziv folliküler tiroit ca olarak geldi. Netice olarak

patolojik inceleme yapılabilen toplam 83 hastanın 24 tanesinde (%28.91) primer (22 hasta) veya sekonder (1 meme ca metastazı, 1 akciğer ca metastazı) tiroit malinitesi saptandı. Korelatif sintigrafide hipoaktif nodül saptanan ve patolojik inceleme yapılabilen 79 hastadaki malignite saptanma oranı ise %30.38 olarak bulundu. Tiroit USG ile ileri değerlendirmeye gidilebilen toplam 116 hastada ise malignite oranı %20.68 olarak hesaplandı. USG’de 1 cm nodül tespit edilen 91 hastada ise malignite oranı %26.37 olarak hesaplandı.

Patoloji sonucu malin gelen 14’ü kadın, 10’u erkek 24 hastadaki dağılım 19 papiller ca, 1 Hürthle hücreli karsinom, 1 minimal invaziv folliküler karsinom, 1 az differansiye tiroit karsinomu, 1 meme karsinom metastazı ve 1 akciğer karsinom metastazı şeklinde idi. Patoloji sonucu malin gelen hastalardaki tiroit nodüllerinin USG’de ölçülen çapları 12mm ile 38 mm (ortalama 23.98 mm, $\pm$ 7.83) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.3 ile 24.9 (ortalama 10.39, $\pm$ 4.88) arasında idi.

USG’de ≥ 1 cm nodül tespit edilen ve korelatif sintigrafide hipoaktif nodül saptanan 79 hastada ise malinite oranı %30.38 olarak hesaplandı. Korelatif sintigrafide hiperaktif nodül saptanan ve USG bulgularının şüphe uyandırması nedeniyle İİAB uygulanan 4 hastadan hiçbirinde malignite saptanmadı.

PET görüntülerinde fokal FDG tutulumu izlenen, USG’de ≥ 1 cm nodül tespit edilen ve korelatif ve sintigrafide hipoaktif nodül görülerek patolojik inceleme yapılabilen 79 hastanın 9 tanesinde (%11.39) sitopatoloji sonucu tiroidit, 46 tanesinde ise sitopatoloji sonucu atipik olmayan tirosit olarak tanımlandı.

Patoloji sonucu benin gelen hastalardaki tiroit nodüllerinin USG’deki ölçülen çapları 8.8 mm ile 46 mm (ortalama 18.32 mm, $\pm$ 5.84) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.2 ile 46.9 (ortalama 9.73, $\pm$ 7.65) arasında idi. İİAB sonucu tiroidit gelen 9 hastadaki tiroit lezyonlarındaki FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 4.9 ile 14.1 (ortalama 8.09, $\pm$ 3.08) arasında idi.

Tiroit sintigrafisinde hiperaktif nodül izlenen 12 hastadaki tiroit nodüllerinin USG’deki ölçülen çapları 17mm ile 46mm (ortalama 26,74mm, $\pm$ 8.49) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 4.9 ile 22.7 (ortalama 11.1, $\pm$ 5.38) arasında idi. Tiroit sintigrafisinde hiperaktif olarak

izlenmesine rağmen USG’de malignite şüphesi uyandıran bulguların görülmesi nedeniyle İİAB uygulanan ve sitopatoloji sonucu atipik olmayan tiroisitler olarak tanımlanan 4 hastadaki lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 9.2 ile 12.6 (ortalama 10.7, $\pm$ 1.41) arasında idi.

Tiroit glandında fokal FDG tutulumu izlenen ve USG ile ileri incelemeye gidilebilen 116 hastanın 33 tanesinde ise İİAB uygulanmadı. İİAB uygulanmayan bu 33 hastanın 10 tanesinde USG’de nodül saptanmadı ve parankim ekojenitesinde de belirgin özellik ayırt edilmedi. 12 hastada ise belirgin bir nodüler oluşum izlenmemekle birlikte tiroit parankimi ileri derecede heterojen görünümde idi ve tiroidit lehine değerlendirildi. 8 hastada ise ≥ 1 cm boyutunda USG görünümü açısından malignite şüphesi uyandırmayan ve Tc-99m tiroit sintigrafisinde hiperaktif olarak izlenen nodül mevcuttu. 3 hastada ise USG’de milimetrik boyutlu nodül mevcuttu. İİAB yapılmayan bu 33 hastalık gruba ait veriler tablo 8’de özetlenmiştir.

Yaş/ Cinsiyet	SUDmax	USG Bulguları	Sintigrafi
38/K	11,7	Normal parankim	-
58/K	7,9	Normal parankim	-
54/E	3,5	Normal parankim	-
63/K	9,8	Heterojen parankim	-
59/K	10	Sağ lobda 5mm nodül	-
73/K	7,8	Sağ lobda 4,5mm nodül	-
58/K	5,2	Heterojen parankim	-
56/K	3,2	Heterojen parankim	-
53/E	6,1	Sağ lobda 6,5mm nodül	-
60/E	4,9	Heterojen parankim	-
76/E	6,5	Sağ lobda 32mm nodül	Hiperaktif
60/K	5,8	Normal parankim	-
56/K	10,5	Sol lobda 17mm nodül	Hiperaktif
78/K	12	Sol lobda 20,6mm nodül	Hiperaktif
68/E	5,5	Normal parankim	-
54/E	4,8	Normal parankim	-
60/E	4,7	Normal parankim	-
64/E	9,2	Normal parankim	-
49/K	11,2	Heterojen parankim	-
53/K	6,7	Heterojen parankim	-
63/K	6,2	Heterojen parankim	-
53/K	7,9	Heterojen parankim	-
74/E	5,9	Sol lobda 21mm nodül	Hiperaktif
46/E	22,7	Sol lobda 26mm nodül	Hiperaktif
60/E	20	Sol lobda 46mm nodül	Hiperaktif
66/K	5,6	Normal parankim	-
77/K	4,9	Istmusta 30,6mm nodül	Hiperaktif

60/K	8,7	Normal parankim	-
66/K	7,9	Sağ lobda 17,6mm, Sol lobda 29,8mm nodül	Hiperaktif
74/E	5,7	Heterojen parankim	-
30/E	8,7	Heterojen parankim	-
52/E	9,3	Heterojen parankim	-
45/E	7,1	Heterojen parankim	-

Tablo-8: İİAB yapılmamış olan hastaların verileri.

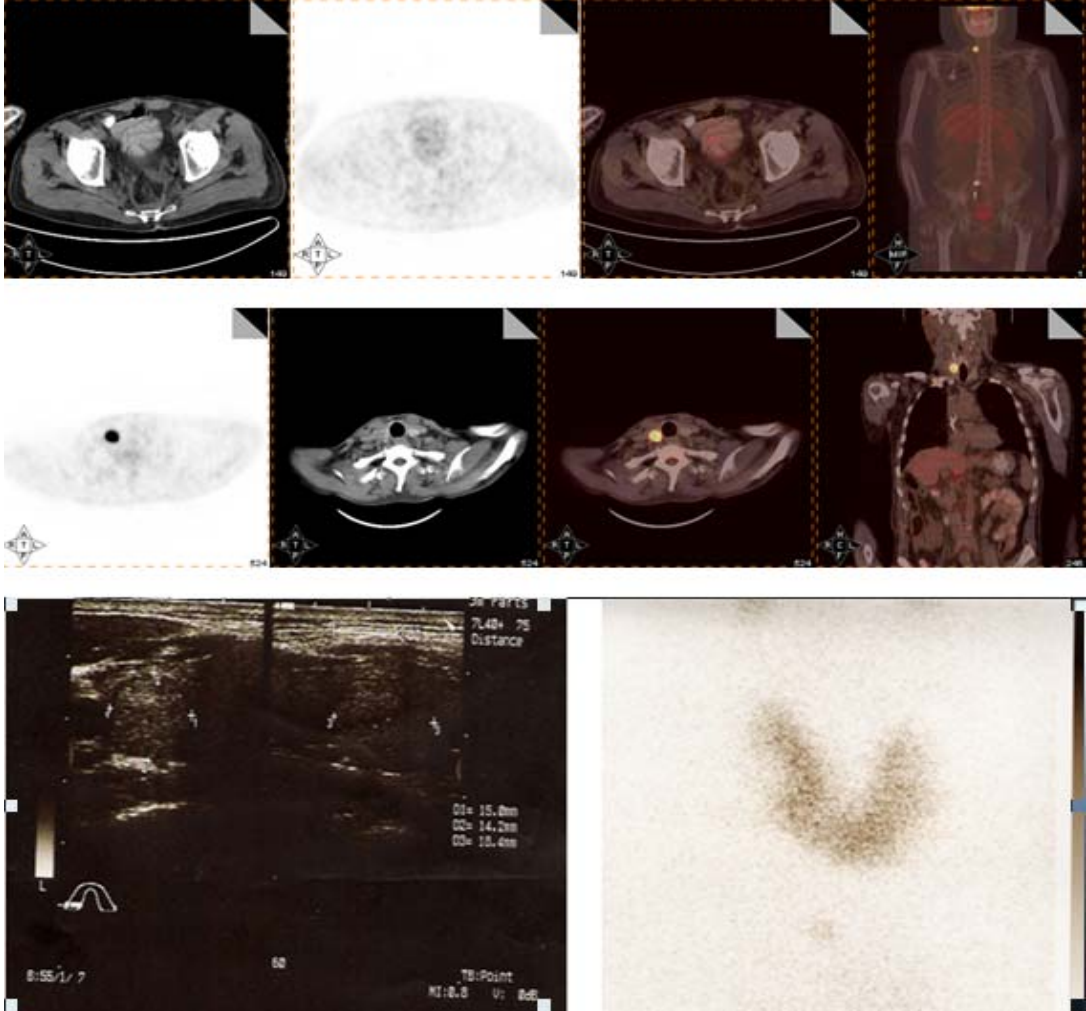
PET/BT çalışmasında tiroitte insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların SUDmax değeri ile patoloji sonucunun benin veya malin olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla t-testi uygulandı. Neticede aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.696$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi). Hasta yaşı ile malin sonuç arasında da t-testi uygulandığında anlamlı bir sonuç izlenmedi ($p=0.222$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi). PET/BT çalışmasında tiroitte insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların USG'deki nodül boyutları ile patoloji sonucunun benin veya malin olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla da t-testi uygulandı. Sonuçta nodül çapı ile malignite olasılığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu (tablo-9).

	P
SUDmax	.696
YAŞ	.222
USG	.003

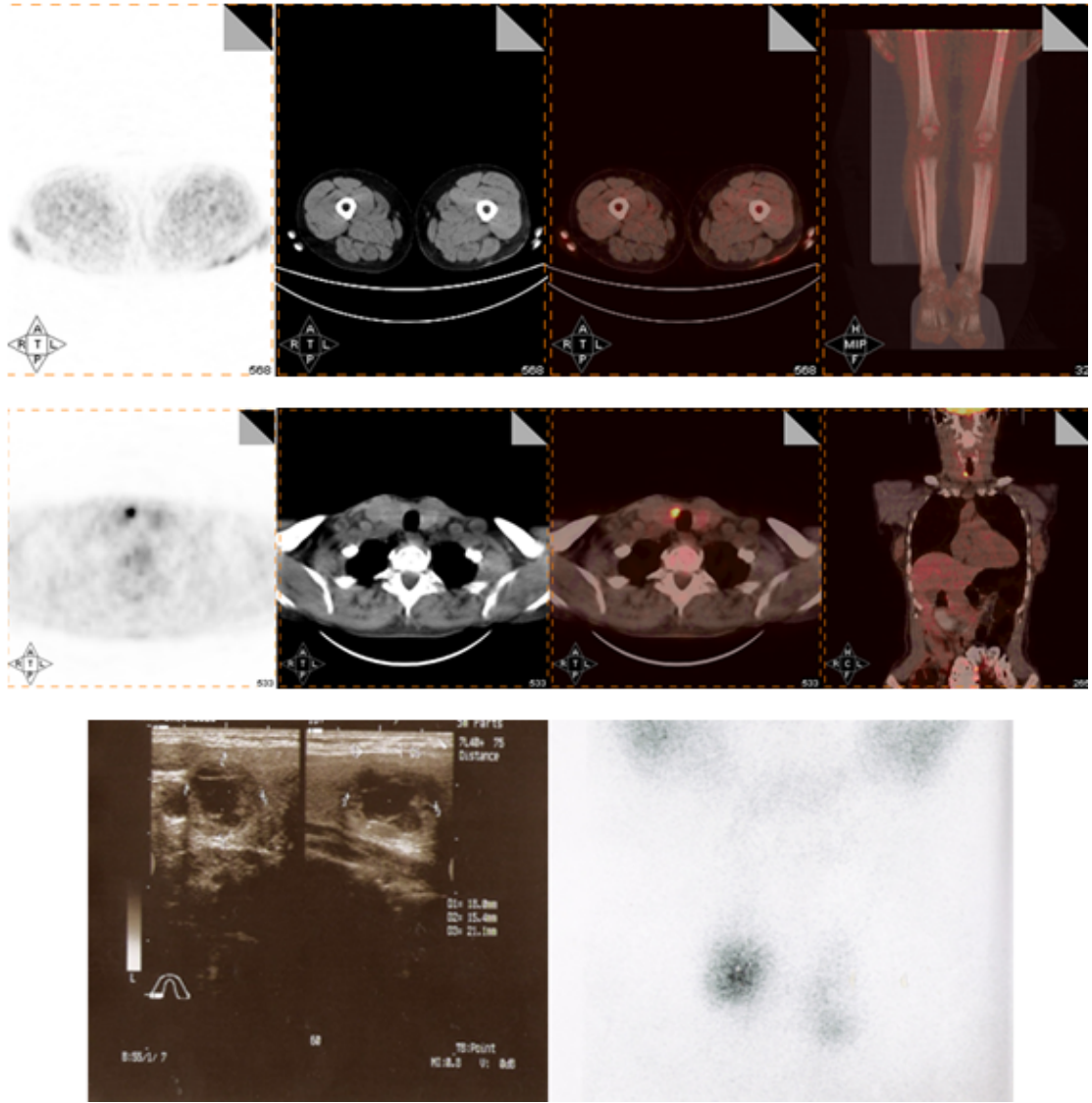
Tablo-9: SUDmax ile malin sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.693$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi). Yaş ile malin sonuç arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0.222$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi). Fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların USG'deki nodül boyutları ile malin sonuç arasındaki ilişkinin ise anlamlı olduğu saptandı ($p=0.003$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi).

Yapılan ki χ^2 **testi** sonucunda ise; cinsiyet ve malin sonuç arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.841$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi). Parametrelerin (SUDmax, yaş, cinsiyet ve USG'de izlenen nodül çapları) tümünün birden aynı anda malin sonuç ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla da lojistik regresyon analizi uygulandı. Bunun sonucunda da yine SUDmax, yaş ve cinsiyet ile malin sonuç

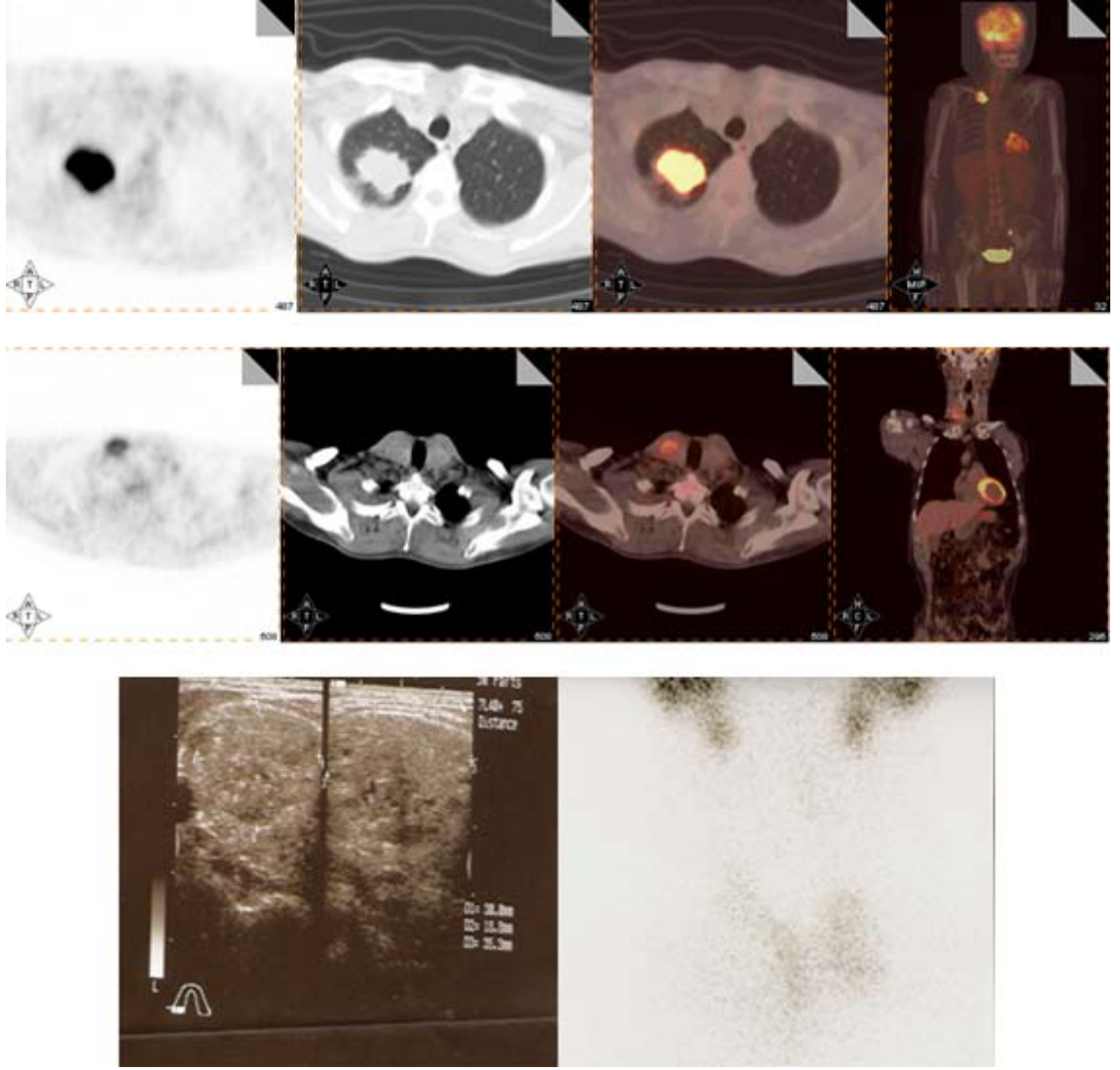
arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; USG’de izlenen nodül çapları ile malin sonuç arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı ($p=0.03$, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi).



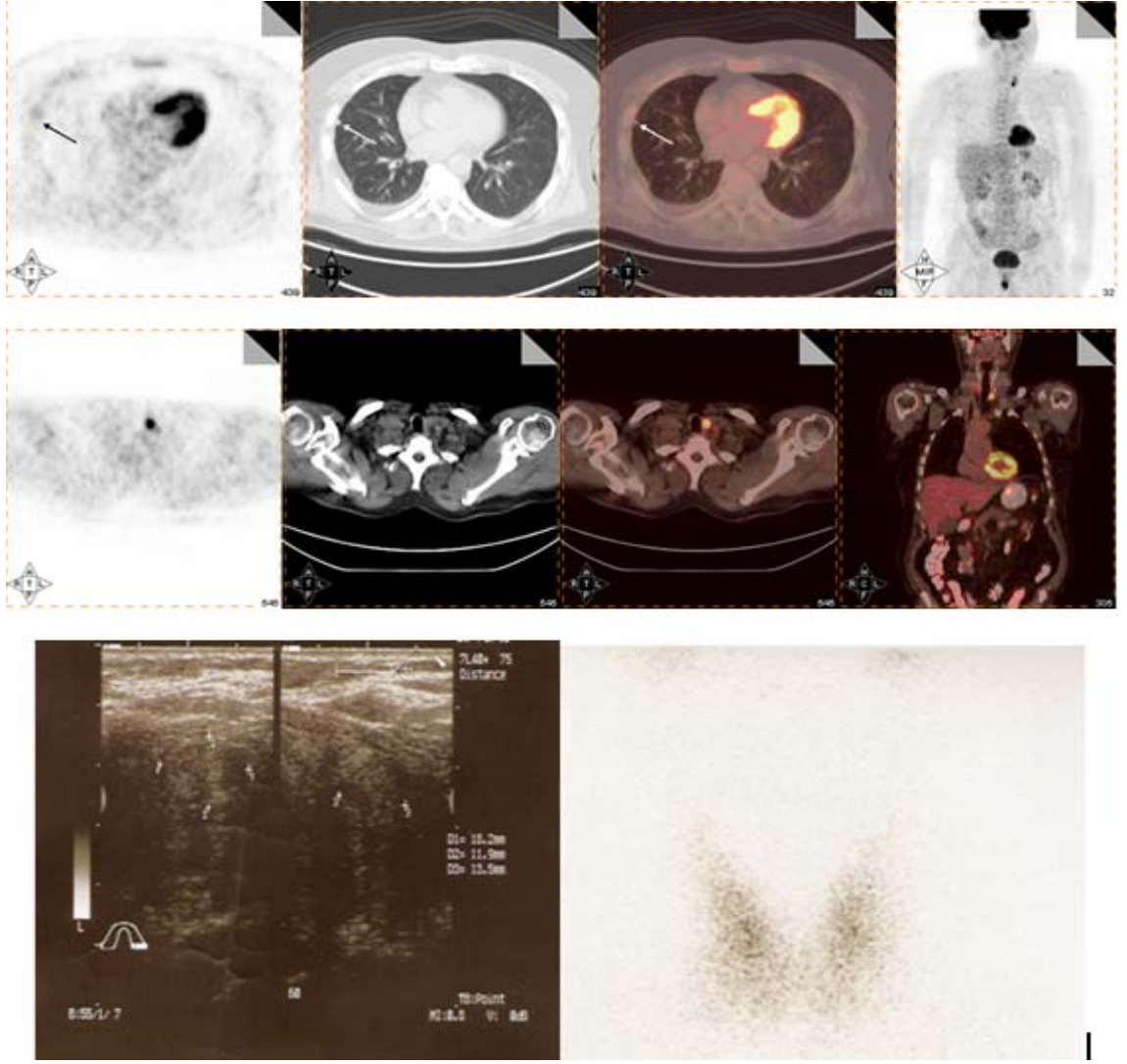
Şekil-1 (Tablo 7, hasta no 26). Takipte metastatik rektum ca tanılı 51 yaşındaki erkek hastaya nüks/metastaz araştırması amacıyla PET/BT yapıldı. Rektum lojunda ve inceleme alanına giren tüm vücudun diğer kısımlarında patolojik sayılabilecek FDG tutulum odağı izlenmedi (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP füzyon imajları). Ancak tiroit glandı sağ lobunda yoğun FDG tutan (SUDmax= 25.4) nodül saptandı (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). Aynı hastanın korelasyon amacıyla yapılan tiroit USG incelemesinde (alt sıra, sol) tiroit glandı sağ lobda izoekojen yapıda, 18.4mm boyutlarında solid nodül izlendi. Ardından yapılan Tc-99m tiroit sintigrafisinde (alt sıra, sağ) bu nodül hipoaktif olarak değerlendirildi. Hastaya yapılan İİAB sonucu “atipik olmayan tirositler” olarak gelmiştir.



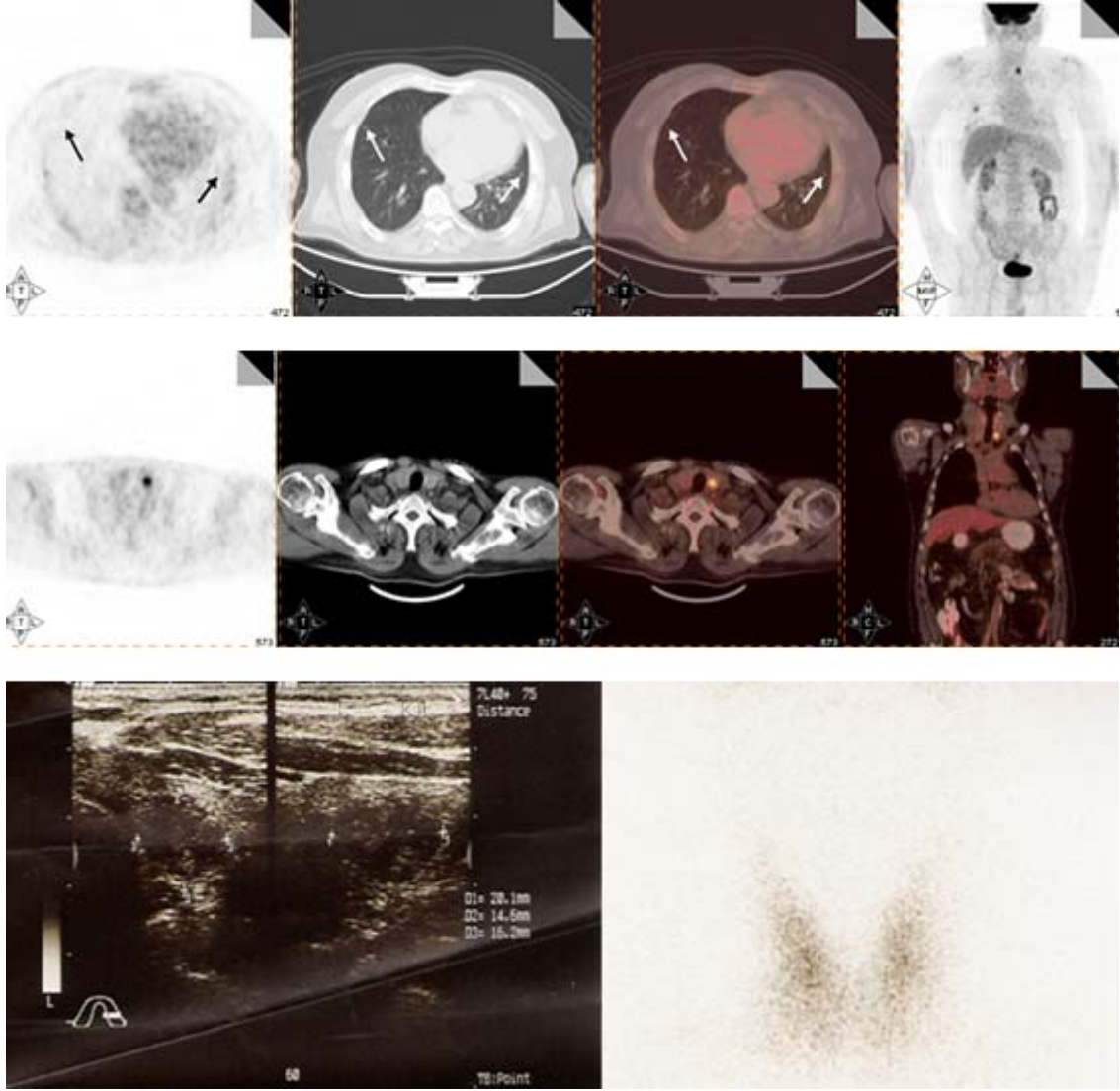
Şekil-2 (Tablo 7, hasta no 48). Takipte sol uyluk hemanjiyoendotelyoma tanılı 54 yaşındaki kadın hastaya evreleme amacıyla PET/BT yapıldı. Sol uyluk proksimalinde posteriorda, cilt-cilt altı yumuşak doku yerleşimli, nüks-rezidiv tümör şüpheli minimal hipermetabolik lezyon (2,5) izlendi (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP füzyon imajları). Ayrıca tiroit glandı sağ lobunda artmış FDG tutulumu gösteren (SUDmax= 9.2) nodül saptandı (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). Aynı hastanın korelasyon amacıyla yapılan tiroit USG incelemesinde (alt sıra, sol) tiroit glandı sağ lobda miks eko yapısında, 21mm boyutlarında nodül izlendi. Ardından yapılan Tc-99m tiroit sintigrafisinde (alt sıra, sağ) bu nodül hiperaktif olarak değerlendirildi. USG’de malignite şüphesi uyandıran bulguların izlenmesi üzerine; hastaya İİAB yapıldı. Sonuç “atipik olmayan tiroisitler” olarak geldi.



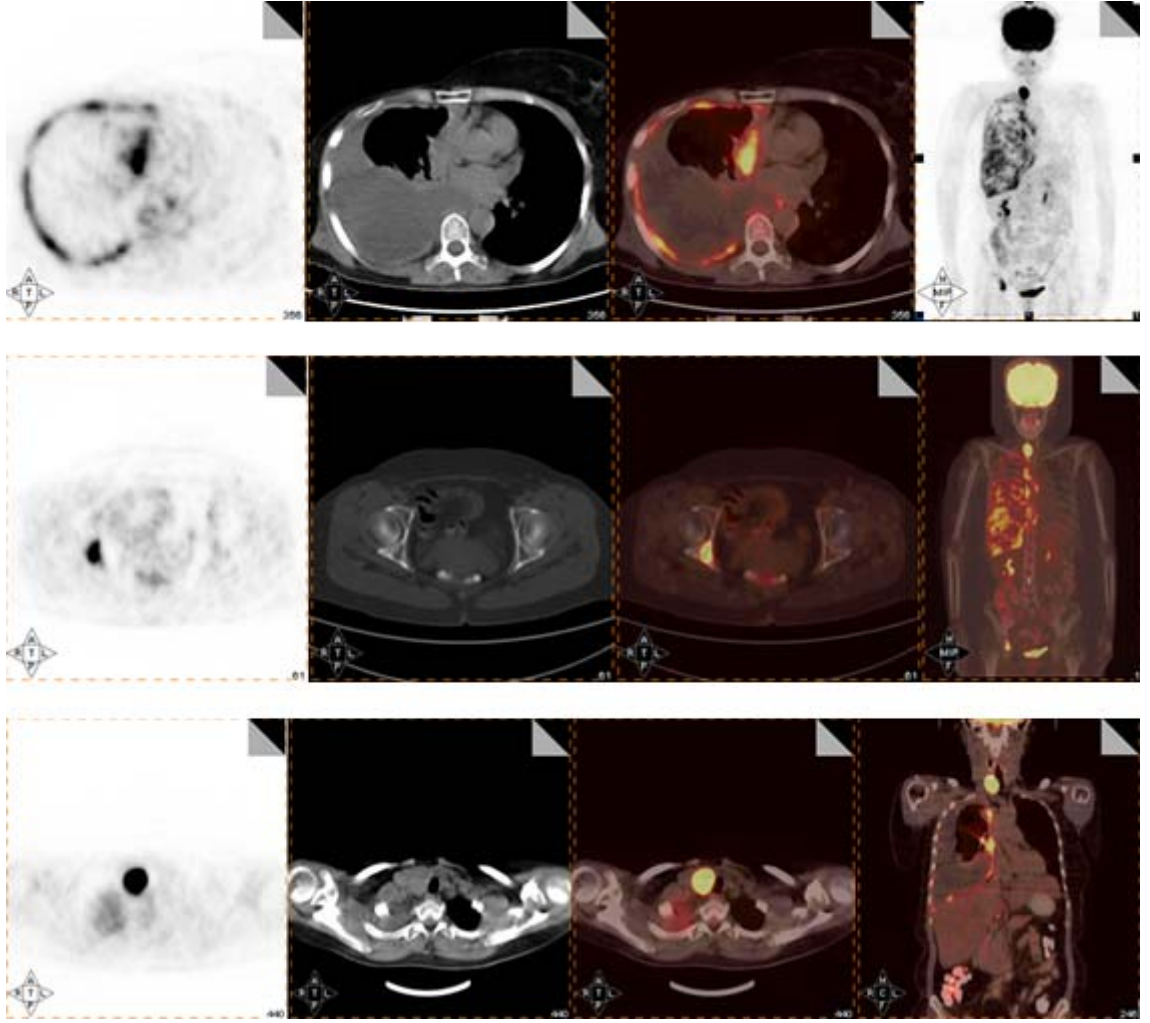
Şekil-3 (Tablo 7, hasta no 45). Akciğer ca tanılı 53 yaşında erkek hastada evreleme amacıyla PET/BT yapıldı. Sağ akciğer üst lob apikoposterior segmentte yerleşimli bilinen malin kitlede, yoğun FDG tutulumu (SUDmax=16,9) görüldü (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP füzyon imajları). Ayrıca tiroit glandı sağ lobunda artmış FDG tutulumu gösteren (SUDmax= 5.5) nodül saptandı (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). Aynı hastanın korelasyon amacıyla yapılan tiroit USG incelemesinde (alt sıra, sol) tiroit glandı sağ lobda izoekojen yapıda, 35.3mm boyutlarında solid nodül izlendi. Ardından yapılan Tc-99m tiroit sintigrafisinde (alt sıra, sağ) bu nodül hipoaktif olarak değerlendirildi. Hastaya yapılan İİAB sonucu “tiroit papiller ca” olarak geldi.



Şekil-4 (Tablo 7, hasta no 75). Toraks BT’de sağ akciğerde subsantimetrik boyutlu soliter pulmoner nodül tespit edilen 68 yaşında erkek hastaya metabolik aktivite araştırması amacıyla PET/BT yapıldı. Sağ akciğerdeki küçük nodül PET imajlarında vizualize olmadı (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP PET imajları). Ancak tiroit glandı sol lobunda yoğun FDG tutulum (SUDmax= 11) odağı saptandı (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). Aynı hastanın korelasyon amacıyla yapılan tiroit USG incelemesinde (alt sıra, sol) tiroit glandı eko yapısı hafif heterojen olarak izlendi. Bu zeminde sol lob inferior kesimde düzensiz sınırlı, 18.2mm boyutlu şüpheli nodüler lezyon görüldü. Ardından yapılan Tc-99m tiroit sintigrafisinde (alt sıra, sağ) bu lezyon hipoaktif olarak değerlendirildi. Hastaya yapılan İİAB sonucu “tiroidit ile uyumlu” olarak geldi. Daha sonra yapılan serum Anti Tg değeri >1000 ve Anti TPO değeri >1000 olarak ölçüldü.



Şekil-5 (Tablo 7, hasta no 64). Takipte opere akciğer ca tanılı 57 yaşında erkek hastada nüks-metastaz araştırması amacıyla PET/BT yapıldı. Sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte ve sol akciğer alt lob anterobazal segmentte BT kesitlerinde izlenen milimetrik boyutlu nodüller FDG afiniteleri ve/veya rezolüsyon sınırı nedeniyle PET imajlarında vizualize olmadı (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP PET imajları). Ancak tiroit glandı sol lobunda yoğun FDG tutulumu gösteren (SUDmax= 12.7) nodül saptandı (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). Aynı hastanın korelasyon amacıyla yapılan tiroit USG incelemesinde (alt sıra, sol) tiroit glandı sol lobda miks ekojen yapıda, 20mm boyutlarında nodül izlendi. Ardından yapılan Tc-99m tiroit sintigrafisinde (alt sıra, sağ) bu nodül hipoaktif olarak değerlendirildi. İİAB’de “atipik hücreler” görülmesi üzerine total tiroidektomi uygulanan hastanın patoloji sonucu “akciğer karsinom metastazı” olarak geldi.



Şekil-6 (Tablo 7, hasta no 1). Takipte opere meme ca tanılı 53 yaşında kadın hastada nüks-metastaz araştırması amacıyla PET/BT yapıldı. Sağ hemitoraksta efüzyonun eşlik ettiği plevral yüzeylerde metastaz düşündürülen yoğun hipermetabolik kalınlaşmalar (SUDmax= 11.9) izlendi (üst sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP PET imajları). Ayrıca Pelviste sağ iskiumda metastazla uyumlu yoğun hipermetabolik lezyon görüldü (orta sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve MIP füzyon imajları). Ayrıca tiroit glandı sağ lobunda çok yoğun FDG tutulumu gösteren (SUDmax= 46.5) nodül saptandı (alt sıra: axial PET, axial BT, axial füzyon ve coronal füzyon imajları). İİAB sonucu “atipik olmayan tirositler” olarak geldi.

5. TARTIŞMA

FDG PET görüntüleme endikasyonları ve uygulama imkânı son yıllarda giderek artmıştır. Bunun sonucunda beklenmeyen ikinci primer maliniteler görülebilmektedir. Malin olduğu doğrulanan insidental FDG PET lezyonlarının %27-44'ü tiroit glandından kaynaklanmaktadır (52,13). FDG PET'in kullanımının her geçen gün yaygınlaşması ile birlikte insidental tiroit lezyonları ile daha sık olarak karşılaşmakta olup, bu durum giderek artan bir klinik problem haline gelmektedir. FDG PET incelemelerinde tiroit insidentaloması görülme sıklığı %1.2-%4.3 arasında bildirilmiştir (17, 31, 32, 33). Çalışmamızda ise tiroit insidentaloması görülme sıklığı %3.02 olarak hesaplandı. Tiroit insidentolamalarında malin lezyon saptanma sıklığı %14 ile %47 arasında bildirilmiştir. Malin lezyon saptanma sıklığı açısından konvansiyonel PET kameralarının kullanıldığı çalışmalar ile PET/BT kameralarının kullanıldığı çalışmalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (12, 17, 31, 32, 33, 53).

Are C. ve arkadaşları, FDG PET/BT'de karşılaşılan ve ileri tetkikler sonucunda malin lezyon saptanan tiroit insidentalomalarının agresif histolojik alt grupları gösterebileceğini belirtmişlerdir (34). Bizim çalışmamızda sadece 10 hastaya tiroidektomi uygulandığı ve bunlardan 9 tanesinde malin lezyon izlendiği (6 hastada papiller tiroit ca, 1 hastada Hürthle hücreli tiroit ca, 1 hastada minimal invaziv folliküler tiroit ca ve 1 hastada küçük hücreli akciğer ca metastazı) için histolojik alt gruba yönelik ayrıntılı bir değerlendirme yapılamamıştır. Benzer şekilde, bilinen tiroit ca tanılı hastalarda PET/BT görüntülemesinde neoplastik tiroit lezyonunda FDG tutulum derecesi ile radyoaktif iyot tedavisine muhtemel cevap arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. FDG tutulumu yoğun olan iyi diferansiye tiroit karsinomalı olgularda, I¹³¹ tedavisinin yeterince etkili olmadığı ve bu hastaların sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (54, 55).

USG ve BT'den farklı olarak FDG PET/BT, tiroit insidentalomalarının lokalizasyonu yanı sıra, biyolojik aktivitesi ve agresifliği konusunda da bilgi verebilmektedir (10, 34, 56). FDG PET/BT'de tespit edilen tiroit insidentalomaları, USG veya BT'de tespit edilenlere oranla daha fazla malignite şüphesi taşımaktadır. Ancak PET/BT'de tiroit glandında FDG tutulumu malignite dışında çeşitli benin,

enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda da görülebilmektedir (22). Benin durumların başında Graves hastalığı, multinodüler guatr, tiroidit ve Hürthle hücreli adenomlar gelmektedir (10).

Tiroit insidentalomalarındaki SUDmax değeri ile malignite riski arasındaki ilişki halen tartışma konusudur. Are ve arkadaşlarının çalışmasında 8800 hastanın %1.15'inde (101 hasta) fokal tiroit insidentaloması ile karşılaşmışlar, İİAB yaptıkları 57 hastanın %42'sinde (24 hasta) malignite saptamışlar. Lezyonların SUDmax değerleri ile malignite olasılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır (p-değeri 0.7) (34). Benzer şekilde Bogsrud ve arkadaşlarının çalışmasında 7347 hastanın %1.1'inde (79 hasta) fokal tiroit insidentaloması ile karşılaşmışlar, yeterli takip edebildikleri 48 hastanın %31.3'ünde (15 hasta) malignite saptamışlar ve lezyonların SUDmax değerleri ile malignite olasılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır (p-değeri 0.12) (53). Bizim çalışmamızda ise 10792 hastanın %3.02'sinde (326 hasta) fokal tiroit insidentaloması ile karşılaştık. Patolojik incelemeye gidebildiğimiz 83 hastanın, %28.91'inde tiroit malinitesi saptadık. Lezyonların SUDmax değerleri ile malignite olasılığı arasında biz de anlamlı bir ilişki bulamadık (p-değeri 0.69). Bizim çalışmamız da lezyonun SUDmax değeri ile tiroit malinitesinin öngörülemediğini göstermektedir. Çalışmamızda 1 hastada oldukça yüksek SUDmax değeri (46.9) hesaplandı. Ancak patolojik inceleme sonucu “atipik olmayan tiroisitler” olarak gelmişti. Buna karşın Cohen ve ark. Kang ve ark. ile Bloom ve arkadaşlarının çalışmalarında tiroit insidentalomalarının SUDmax değerleri ile malignite saptanması arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (9, 32, 33).

Kang ve ark. malin lezyonların SUDmax değerinin, benin lezyonlarınkinden daha yüksek olabildiğini ve SUDmax değerinin malin-benin ayrımı yapmakta kullanılabileceğini belirtmişlerdir (33). Bununla birlikte, malin ve benin grupların SUDmax değerleri arasında büyük oranda örtüşme olduğunu, bu nedenle FDG tutan tüm tiroit nodüllerinin malignite potansiyeli taşıdığını ve opere edilmeleri gerektiğini bildiren araştırmacılar da vardır (56).

Tiroit insidentalomalarındaki SUDmax değeri ile ilgili bu tartışmalar, bazı benin lezyonlarda da artmış FDG tutulumunun izlenebilmesinden kaynaklanmaktadır. Kim TY ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tiroit insidentalomalarında SUD değeri ile malin-benin ayrımına gidilememesini üç şekilde açıklamışlardır. Birincisi,

küçük papiller karsinomlarda parsiyel volüm etkisi nedeniyle SUDmax değerinin olduğundan düşük hesaplanabileceği ihtimali. İkincisi, çalışmalarda sitolojik tanısı benin gelen lezyonlarda histolojik doğrulama yapılamaması ve bu lezyonlarda da halen malignite ihtimalinin bulunması. Üçüncüsü ise, Hürthle hücreli adenomlarda da FDG'nin yoğun olarak tutulabilmesi ve yüksek SUDmax değerlerinin tespit edilebilmesidir. Hürthle hücreli adenomlardaki yüksek SUDmax değerlerinin, bu adenomlardaki yüksek mitokondri sayısına bağlı olabileceği belirtilmiştir (12, 36, 57).

Tiroit glandında fokal FDG tutulumu olan hastalarda, diffüz tutulum görülenlere göre daha fazla malignite riski mevcuttur. Bu hastalara yaklaşım netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte, tiroit glandında diffüz artmış FDG tutulumu izlenen olgularda da malin tiroit lezyonu bildirilmiştir (1). Tiroit glandında diffüz FDG tutulumu olan hastanın primer kanseri kontrol altına alındıktan sonra USG ve ileri tetkik yapılması önerilmektedir (22). Çalışmamıza tüm vücut FDG PET görüntülerinde tiroid glandında fokal/multifokal FDG tutulumu izlenen hastalar dahil edildiğinden, diffüz FDG tutulumları hakkında her hangi bir değerlendirmede bulunulamamıştır.

FDG PET/BT'de tespit edilen insidental malin tiroit lezyonlarının çoğunluğunu papiller ya da folliküler tiroit karsinomları oluşturmaktadır. Klinik olarak, tiroit glandına metastazın saptanması ise nadirdir ve kötü prognozu göstermektedir. Buna karşılık ileri evredeki kanser hastalarında, otopside tiroit glandında mikroskobik metastaz saptanması da genel bir bulgudur (53, 58, 59). Çalışmamızda bir hastada akciğer ca, diğer bir hastada ise meme ca metastazı olmak üzere toplam iki hastada sekonder tiroit malignitesi saptandı.

FDG PET/BT'deki tiroit insidentalomalarında kanser tespit edilme oranının nispeten yüksek oluşu iki şekilde açıklanmaktadır. Birincisi, artmış glikoliz ve glikoz uptake'i nedeniyle PET çalışmalarında malin lezyonlar artmış FDG tutulumu izlenir. Glikoz transport proteinlerinden birisi olan GLUT 1'in ekspresyonu birçok kanserde artmıştır. Diferansiye tiroit karsinomlarında ve anaplastik tiroit karsinomunda immün boyama ile GLUT 1 ekspresyonu genellikle tespit edilebilmektedir. Ancak normal tiroit glandında ve benin nodüllerde tespit edilememektedir (60). Lazar ve ark. tiroit adenomlarının 1/24'ünde, tiroit karsinomlarının ise 8/43'ünde GLUT 1 mRNA seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (3). İkincisi, olguların çoğunun kanser

evrelemesi, tümörün tedavi yanıtı veya radyoterapi planlaması gibi nedenlerle gönderilen kanser hastaları olmasıdır. Bu hastalarda ikinci bir tümör görülme olasılığının, yani test öncesi hastalık ihtimalinin yüksek olmasıdır (19).

Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, meme ca'lı hastalarda tiroid kanseri gelişiminde ve tiroid ca'lı hastalarda meme ca gelişiminde artış olduğu bildirilmiştir (61). Tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle, meme ca ve tiroid ca olgularının 5 yıllık sağ kalım oranlarında iyileşme söz konusudur. Bu nedenle, ikincil primer ca gelişiminde artış gözlenebilmektedir (62). Kadınlarda multipl primer tümörlerin beklenenden daha yüksek oranda görülebileceğini ve bu sebeple meme ca ve tiroid ca gelişiminin ilişkilendirilebileceği bildirmiştir (63). Genetik ve hormonal faktörlerin bu durumun etyolojisinde rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir. İyonize radyasyona maruz kalmanın hem meme ca, hem de tiroid ca gelişiminde bilinen bir risk faktörü olduğu ve primer kanserin tedavisinde kullanılan radyoterapinin de ikincil malinitelerin gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (64). Meme dokusunun NIS (Na iyot simporter) mekanizması ile I-131'i konsantre ettiği ve laktasyondaki sağlıklı meme dokusu ile meme tümörlerine iyotun bu yolla taşındığı bilinmektedir (65). Ayrıca, tiroid karsinomunun, adenomların ve adenomatöz hiperplazinin de meme karsinomu riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (66). Bununla birlikte meme ca ve tiroid ca arasındaki bu ilişkinin daha büyük hasta sayılarını içeren çalışma gruplarında araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (67). Çalışmamızdaki patoloji sonucu malin gelen 24 hasta tüm vücut PET çekim endikasyonlarına göre irdelendiğinde primeri bilinmeyen (5/21 hasta), meme ca (4/27 hasta) ve akciğer ca (4/20 hasta) şeklinde sıralanmaktadır. Muhtemelen patoloji sonucu malin gelen hasta sayısının az olması nedeniyle tüm vücut PET endikasyonu ile tiroid insidentolaması saptanma sıklığı hakkında yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktör, çalışmanın retrospektif olması idi. PET/BT'de tiroit glandında fokal FDG tutulumu olan 326 hastanın 210 tanesi takip edilemedi. Takip edilemeyen hasta grubu genel olarak ileri evre ve yaygın metastazlı olgulardan oluşmakta idi. Eğer tiroit glandında fokal FDG izlenen olguların tamamının ileri incelemeleri yapılabilse idi muhtemelen daha çok sayıda sekonder tiroit malinitesi ile karşılaşılabilirdi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak PET/BT incelemelerinde tiroit glandında insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen hastaların %28.91'inde primer veya sekonder malin lezyonun varlığı doğrulandı. Benin ve malin tiroit lezyonların SUDmax değerleri arasında anlamlı bir farklılık görmedik. Bu bulgu SUDmax değeri ile tiroit malinitesinin öngörülebileceği düşüncesini desteklememektedir. Bununla birlikte tiroit insidentolamalarında malin lezyon saptanma olasılığı nispeten yüksektir. Her ne kadar FDG tutulumlarına göre bu lezyonlarda malin-benin ayırıcı tanısını kesin olarak yapmak mümkün değilse de FDG PET/BT çalışmalarında saptanan tiroit insidentolomalarının USG ve sintigrafi ile korelasyon yapılması, sintigrafide hipoaktif nodül saptanan olguların İİAB ile verifiye edilmesi gerekmektedir.

7.ÖZET

Dr. Ferahnaz Çınaral, FDG PET/BT Görüntülemeye İnsidental Fokal Tiroit Uptake'inin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul 2009.

FDG PET/BT görüntüleme yöntemi günümüzde birçok malin hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiroit maliniteleri dışındaki endikasyonlarla FDG PET/BT çekilen ve daha önce bilinen tiroit lezyonu olmayan hastaların bir kısmında, insidental olarak tiroit glandında fokal FDG tutulumu görülebilmektedir. Bu çalışmada PET/BT incelemelerinde tiroitte insidental olarak saptanan fokal FDG tutulumlarının klinik önemini araştırmak istedik. Bu amaçla Ocak 2005 – Ağustos 2008 tarihleri arasında tiroit dışı malin hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla bölümümüze gönderilen, daha önceden primer tiroit patolojisi bilinmeyen ve tekrar PET/BT çalışmalarının dâhil edilmediği toplam 10792 inceleme çalışmaya dâhil edildi. 10792 olgunun 326 tanesinde (%3.02) tiroit glandında fokal/multifokal FDG tutulumu izlendi. Bu gruptan 116 hastada olası tiroit patolojilerini araştırmak amacıyla ileri incelemelere gidilebildi. Bu 116 hastanın tümüne tiroit USG yapıldı. USG'de tiroit glandında 10mm nodül görülen 91 hastaya (51 kadın, 40 erkek) korelatif tiroit sintigrafisi çekildi. PET/BT'de tiroit glandındaki fokal FDG tutulumu saptanan ve korelatif tiroit sintigrafisinde hipoaktif nodül izlenen 47'si kadın, 36'sı erkek, toplam 79 hastaya İİAB uygulandı. Korelatif tiroit sintigrafisinde hiperaktif nodül izlenen 12 hastadan 4 tanesine de USG bulgularının malignite şüphesi taşıması nedeniyle İİAB yapıldı. İİAB uygulanan toplam 83 hastanın 24 tanesinde (%28.91) primer (22 hasta) veya sekonder (1 meme ca metastazı, 1 akciğer ca metastazı) tiroit malinitesi saptandı. Korelatif sintigrafide hipoaktif nodül saptanan ve patolojik inceleme yapılabilen 79 hastadaki malignite saptanma oranı ise %30.38 olarak bulundu. Tiroit USG ile ileri değerlendirmeye gidilebilen toplam 116 hastada ise malignite oranı %20.68 olarak hesaplandı. USG'de 1 cm nodül tespit edilen 91 hastada ise malignite oranı %26.37 olarak hesaplandı.

Hastalar, İİAB sonucu malin gelenler ve İİAB sonucu benin olarak kabul edilenler olarak iki grup olarak ele alındı. Patoloji sonucu malin gelen hastalardaki tiroit nodüllerinin USG'de ölçülen çapları 12mm ile 38 mm (ortalama 23.98 mm, ±

7.83) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.3 ile 24.9 (ortalama 10.39, $\pm$ 4.88) arasında idi.

Patoloji sonucu benin gelen hastalardaki tiroit nodüllerinin USG'deki ölçülen çapları 8.8 mm ile 46 mm (ortalama 18.32 mm, $\pm$ 5.84) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.2 ile 46.9 (ortalama 9.73, $\pm$ 7.65) arasında idi.

PET/BT çalışmasında tiroitte insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların SUDmax değeri ile patoloji sonucu benin veya malin olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. PET/BT çalışmasında tiroitte insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların USG'deki nodül boyutları ile patoloji sonucunun benin veya malin olması arasındaki ilişki ise anlamlı bulundu.

Sonuç olarak tiroit insidentolomalarında malin lezyon saptanma olasılığı nispeten yüksektir. Her ne kadar FDG tutulumlarına göre bu lezyonlarda malin-benin ayırıcı tanısını kesin olarak yapmak mümkün değilse de FDG PET/BT çalışmalarında saptanan tiroit insidentolomalarının USG ve sintigrafi ile korelasyon yapılması, sintigrafide hipoaktif nodül saptanan olguların İİAB ile verifiye edilmesi gerekmektedir.

8.ABSTRACT

Dr. Ferahnaz Çınaral, Evaluation of Incidental Focal Thyroid Uptake on FDG PET/CT. İstanbul University, Cerrahpaşa School of Medicine. Nuclear Medicine Department. İstanbul 2009.

FDG PET/CT is now widely being used for the evaluation of malignant diseases. Incidental focal thyroid uptake is seen in some patients who don't have a history of any thyroid disease, referred to FDG PET/CT for some other indication. In our study we aimed to investigate the clinical meaning of incidental focal FDG uptake in the thyroid gland on PET/CT scan. The study included 10792 patients with various malignancies other than thyroid carcinoma and without any previous history of any thyroid disease, referred to our unit for PET/CT between January 2005 – August 2008 (repeated PET/CT scans for the same patients were excluded from the study). In 326 of the patients (3.02%) focal/multifocal FDG uptake in the thyroid gland were observed. 116 Patients from this group could be investigated for the possible thyroid diseases with further examinations. USG examination was performed in all of the 116 patients. Thyroid scintigraphy was done to the 91 patients (51 female, 40 male) with thyroid nodule ≥ 10 mm. FNAB (fine needle aspiration biopsy) was performed in 79 patients (47 female, 36 male) with focal thyroid gland uptake on FDG PET/CT which was found to be consistent with hypofunctioning nodule on thyroid scintigraphy. FNAB was also performed in 4 of the 12 patients with nodules having suspicious findings for malignancy on USG and found out to be hyperfunctioning on thyroid scintigraphy. As a result, FNAB was performed in 83 patients. In 24 (28.91%) primary (22 patients) or secondary (1 breast ca metastases, 1 lung ca metastases) thyroid malignancies were detected. The pathological examinations revealed a malignancy rate of 30.38% in 79 patients with hypofunctioning nodule on thyroid scans. Malignancy rate was 20.6% in all of the 116 patients which were examined by USG. Malignancy rate was 26.37% in 91 patients with the nodules ≥ 1 cm in size.

Patients were grouped as the malignant and as the benign group referring to their FNAB results. The malignant group's thyroid nodule sizes were between 12mm

and 38mm (23.98mm average, SD $\pm$ 7.83) on USG examination. These nodules have SUVmax values between 3.3 and 24.9 (average 10.39, SD $\pm$ 4.88).

Benign group's thyroid nodule sizes were between 8.8 mm and 46 mm (average 18.32 mm, SD $\pm$ 5.84) on USG examination. SUVmax values of these lesions were between 3.2 and 46.9 (average 9.73, SD $\pm$ 7.65).

There was no significant correlation between SUVmax of the incidental focal thyroid lesions seen on FDG PET/CT and FNAB results. On the other hand a difference found between the nodule sizes of the malignant group and the benign group.

As a conclusion there's a relatively high possibility of a malignant lesion in thyroid incidentolamas. FDG uptake of these lesions is not a useful tool in absolute discrimination between malignancy and benignity. But, we suggest that the thyroid incidentalomas detected on FDG PET/CT should be further examined with USG and scintigraphy. If a hypofunctioning nodule is detected on scintigraphy; FNAB should be performed.

9.KAYNAKLAR

1. Kurata S, Ishibashi M, Hiromatsu Y ve ark. Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditi. *Ann Nucl Med*. 2007 Aug;21(6):325-30. Epub 2007 Aug 27.
2. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol*. 2001 Mar;2(3):157-64. Review.
3. Lazar V, Bidart JM, Caillou B ve ark. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228-34.
4. Schönberger J, Rüschhoff J, Grimm D ve ark. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid*. 2002 Sep;12(9):747-54.
5. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP ve ark. 18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I. *Nuklearmedizin*. 1995 Aug;34(4):127-34.
6. Chung JK, So Y, Lee JS ve ark. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. *J Nucl Med*. 1999 Jun;40(6):986-92.
7. Hsu CH, Wu CH, Chu JS. Metastatic cancer in thyroid detected by FDG PET. *Clin Nucl Med*. 2006 Jan;31(1):51-2.
8. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2006 Jul;36(3):194-205.
9. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery*. 1993 Oct;114(4):728-34; discussion 734-5.
10. Kim JM, Ryu JS, Kim TY ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1630-4.

11. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997 Feb 1;126(3):226-31.
12. Kim TY, Kim WB, Ryu JS ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope.* 2005 Jun;115(6):1074-8.
13. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med.* 2005 May;46(5):752-7.
14. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M ve ark. Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* 1998;207:775–8.
15. Ramos CD, Chisin R, Yeung HW, et al. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. *Clin Nucl Med* 2001;26:193–7.
16. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA ve ark. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med.* 2007 Jun;48(6):896-901.
17. Chen YK, Ding HJ, Chen KT ve ark. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. *Anticancer Res* 2005;25:1421–6.
18. Choi JY, Lee KS, Kim HJ ve ark. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med.* 2006 Apr;47(4):609-15.
19. Van den Bruel A, Maes A, De Potter T ve ark. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1517-20.
20. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Dec;169(6):1675-80.

21. Hung JC. Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for (18)F-FDG injection. *J Nucl Med.* 2002 Nov;43(11):1495-506.
22. Katz SC, Shaha A. PET-Associated Incidental Neoplasms of the Thyroid. *J Am Coll Surg.* 2008 Aug;207(2):259-64.
23. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D ve ark. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 21:670-675, 1980.
24. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002 Jan;32(1):47-59. Review.
25. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R ve ark. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics.* 2004 Sep-Oct;24(5):1411-31.
26. Agress H Jr, Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. *Radiology* 2004;230: 417–422)
27. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K ve ark. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:202–207
28. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:2370–2377.
29. Even-Sapir E, Lerman H, Gutman M ve ark. The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 May;33(5):541-52.
30. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F ve ark. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003;113:888–891.

31. Yi JG, Marom EM, Munden RF, et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2005;236:271–275.
32. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F ve ark. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery*. 2001 Dec;130(6):941-6.
33. Kang KW, Kim SK, Kang HS, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4100–4104.
34. Are C, Hsu JF, Schoder H ve ark. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):239-47.
35. Boerner AR, Voth E, Theissen P ve ark. Glucose metabolism of the thyroid in Graves disease measured by F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *Thyroid*. 1998 Sep;8(9):765-72.
36. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P ve ark. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery*. 2003 Mar;133(3):294-9.
37. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*. 1994 Summer;4(2):225-32.
38. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1428-32.
39. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H ve ark. European consensus on the management of patients with differentiated carcinoma of the thyroid from follicular epithelium. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2008;167(1):52-6.
40. Lerch H, Schober O, Kuwert T ve ark. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2067-75.
41. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M ve ark. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: Clinicopathological analysis of 161 fatal diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4043-4049.

42. Halnan K E. Thyroid. In: Price P, Sikora K (eds) Treatment of Cancer. London: Chapman and Hall, 1995:358-389
43. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical Anatomy and Technique, a pocket manual. New York: Springer - Verlag. Pp: 11 - 97, 1995.
44. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ ve ark. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Surgery. 2003 Dec;134(6):1005-12; discussion 1012.
45. Chow SM, Chan JK, Law SC ve ark. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma-clinical features and outcome. Eur J Surg Oncol 2003; 29(5): 446-449.
46. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH ve ark. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. Cancer 2004; 100(6):1123-1129.
47. Ferlay J, Bray F, Pisani P ve ark. GLOBCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide Ver.1.0. JARC Pres, 2001. Last updated on 03/02/2001. <http://www-dep.iarc.fr/globocan.html> (1.0).2001.
48. Zhu W, Ou Y, Li Y ve ark. A Small Molecule Triptolide Suppresses Angiogenesis and Invasion of Human Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells via Down-regulation of NF- κ B Pathway. Mol Pharmacol. 2009 Jan 21.
49. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF ve ark. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. Surgery 2001; 130(6):1028-1034.
50. Kaplan LE. Thyroid and parathyroid. in: Schwartz SI, ed. Principles of Surgery, 4th ed. New York: McGraw Hill Book Comp. Pp: 1574 - 7,1984.
51. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. Oncologist. 2008 May;13(5):539-47.
52. Kojima S, Zhou B, Teramukai S ve ark. Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study. Eur J Cancer. 2007 Aug;43(12):1842-8.
53. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA ve ark. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. Nucl Med Commun. 2007 May;28(5):373-81.

54. Wang W, Larson SM, Tuttle RM ve ark. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001 Dec;11(12):1169-75.
55. Wang W, Larson SM, Fazzari M ve ark. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1107-13.
56. Are C, Hsu JF, Ghossein RA ve ark. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2007 Nov;14(11):3210-5.
57. Sobrinho-Simões MA, Nesland JM, Holm R ve ark. Hürthle cell and mitochondrion-rich papillary carcinomas of the thyroid gland: an ultrastructural and immunocytochemical study. *Ultrastruct Pathol*. 1985;8(2-3):131-42.
58. Haugen BR, Nawaz S, Cohn A ve ark. Secondary malignancy of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 1994 Fall;4(3):297-300.
59. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR ve ark. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer*. 1997 Feb 1;79(3):574-8.
60. Haber RS, Weiser KR, Pritsker A ve ark. GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 1997 Jun;7(3):363-7.
61. Murakami R, Hiyama T, Hanai A ve ark. Second primary cancers following female breast cancer in Osaka, Japan--a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 1987 Dec;17(4):293-302.
62. Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A ve ark. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1309-17.
63. Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H ve ark. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population. *Jpn J Cancer Res*. 2001 Jan;92(1):1-8.

64. UNSCEAR 2000. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Health Phys. 2000 Sep;79(3):314. No abstract available.
65. Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O ve ark. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. Nat Med. 2000 Aug;6(8):871-8.
66. Nio Y, Iguchi C, Itakura M ve ark. High Incidence of Synchronous or Metachronous Breast Cancer in Patients with Malignant and Benign Thyroid Tumor or Tumor-like Disorders. Anticancer Res. 2009 May;29(5):1607-10.
67. Chen AY, Levy L, Goepfert H ve ark. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. Cancer. 2001 Jul 15;92(2):225-31.