

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD DIŞI BİR NEDENLE ÇEKİLEN 18-F-FLORODEOKSİ
GLUKOZ POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ/
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMEDE
SAPTANAN TİROİD TUTULUMLARININ KLİNİK ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Naziyet KÖSE

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

**ANKARA
2011**

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörü ile paylaşmış olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Murat Turgay olmak üzere tüm değerli hocalarıma 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. Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan'a,

Hasta seçimi ve hastaların toplanması safhasında, benden yardımlarını esirgemeyen, Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülseren Aras'a, Prof. Dr. Özlem Küçük'e ve Uzm. Dr. Elgin Özkan Kanık'a,

Hastaların ultrasonografik incelemelerini ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerini gerçekleştiren sevgili Uzm. Dr. Özgür Demir, Uzm. Dr. Uğur Ünlütürk ve Uzm. Dr. Kemal Ağbaht'a,

Tezin istatistik çalışmaları bölümünde bana sabırla zaman ayırarak yardımcı olan Sn. Doç. Dr. Yasemin Genç'e teşekkürlerimle.

Ayrıca, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve

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

Dr. Naziyet Köse

Ankara-2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.FDG PET/BT	4
2.2. PET’de İnsidentaloma Tanımı	9
2.3. PET’de Tiroid İnsidentaloması Tanımı	10
2.4.Tiroid Hastalıkları Sınıflandırılması	10
2.5. Tiroid Kanseri	12
2.5.1. Epidemiyolojisi	12
2.5.2. Tiroid Kanseri Histolojisi ve Diğer Tümör Özellikleri	12
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Popülasyonu	16
3.2.FDG PET/BT Görüntüleme	17
3.3. FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi	18
3.4.Hormonal ve Serolojik Testlerin Değerlendirilmesi	19
3.5. Ultrasonografik Değerlendirme	19
3.6. Tiroid Sintigrafisi	20
3.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	21
3.8. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
7. ÖZET	40
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	42
9. KAYNAKLAR	44
10. EKLER	
Ek 1 Etik Kurul Onay Belgesi	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo-2.1: Monaco tarafından önerilen tiroid hastalıkları sınıflaması	11
Tablo-2.2: Tiroid kanserlerinde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği histopatolojik sınıflama	14
Tablo-3.1: 18-F-FDG PET/BT 'de tiroid bezinde fokal veya diffüz aktivite saptanan ve ileri incelemelere gidilebilen 52 hastanın PET/BT görüntüleme endikasyonları	17
Tablo 4.1: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 34 hastanın yaş, cinsiyet, maksimum standart uptake değeri, ultrasonografi ve sitoloji verileri	25
Tablo-4.2: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılmamış olan hastaların verileri	27
Tablo-4.3: 18-F-Florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografide (18-F-FDG PET/BT) insidental olarak saptanan benign ve malign tiroid lezyonlarının karşılaştırması	28
Tablo-4.4: Primer kanser tipine göre, benign ve malign tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sitoloji sonuçlarının dağılımı	28
Tablo-4.5: Ultrasonografideki nodül çapı, sonografik açıdan şüpheli nodül varlığı ve nodüllerin elastisite skoru açısından benign ve malign sitoloji sonuçlarının karşılaştırması.....	31
Tablo-4.6: Pozitron emisyon tomografideki tiroid tutulumu ile sintigrafik tiroid tutulumunun karşılaştırması	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil-2.1: Pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografide fizyolojik 18-F-florodeoksi glukoz birikimleri: FDG PET (sol), BT (orta) ve PET/BT (sağ) görüntüleri	7
Şekil-3.1: 18-F-FDG PET/BT’de tiroidde fokal ve diffüz aktivite örnekleri a) tiroidde fokal artmış aktivite b) tiroidde diffüz artmış aktivite.....	18
Şekil-3.2: Tiroid nodüllerinde elastografi skorları ve ultrasonografide nodül görüntüleri	20
Şekil-4.1: ROC eğrisi	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti- TPO	: Anti-tiroid Peroksidaz
Anti-Tg	: Anti-tiroglobulin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kanser
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
Eko	: Ekojenite
GLUT 1	: Glukoz Taşıyıcısı 1
I-131	: İyot 131
İV	: İntravenöz
MAP	: Mitojen Aktive Eden Protein
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MR	: Manyetik Rezonans
NIS	: Sodyum İyot Transporter
p53	: Protein 53
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RCC	: Renal Hücreli Kanser
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tetraiyyodotironin
SUDmax	: Standart Uptake Değeri-Maksimum
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TRab	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör Antikoru
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
18-F-FDG	: 18-F-Florodeoksi Glukoz
99m Tc	: 99m Teknesyum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm vücut taramasında veya tanı almış malignitelerde metastaz değerlendirmesi sırasında 18-F-Florodeoksi glukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisine (PET) olan ihtiyaç artış göstermektedir (1). Bu görüntüleme yönteminin temeli, malign lezyonların büyük çoğunluğunun glukozu normal dokuya göre daha fazla metabolize etmesi gerçeğine dayanmaktadır (2,3).

Normal tirositlerde de glukoz taşıyıcıları bulunmaktadır ve glukozu konsantre etme ve fosforilleme özelliğine sahiptirler. Tiroid kanserlerinin çoğunda GLUT 1 (glukoz taşıyıcısı 1) geni ekspresyonu artmıştır (4,5). Tiroidektomi ve I-131 ablasyonu sonrasında tiroglobulin seviyesinde yükselme izlenen ancak I-131 tüm vücut sintigrafisinde odak saptanmayan iyi diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde FDG PET/BT'nin rolü sınırlı da olsa kabul görmektedir (6-10).

Tiroid nodüllerinin FDG PET ile preoperatif değerlendirmelerinde ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bloom ve arkadaşları tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirmesinde FDG PET'i kullandıkları, sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almış 19 hastayı içeren çalışmalarında, SUDmax değeri kullanılarak malign ve benign lezyonların ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir (11). Aksine Kim ve arkadaşları, 1cm'den daha büyük boyutlu tiroid nodülü olan ve sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almış 46 hastayı içeren çalışmalarında, benign folliküler nodüllerin de malign nodüller kadar FDG tutabildiğini, bu nedenle de FDG PET'in folliküler neoplazi tanılı olgulardaki operasyon kararında sınırlı bir rolü olduğunu bildirmişlerdir (12).

Tiroid kanserlerinin takibi ve tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirmeleri dışında, tiroid dışı hastalıklar nedeniyle yapılan FDG-PET çekimleri sırasında da rastlantısal tiroid tutulumları % 1.2-4.3 oranında saptanabilmektedir (1,13,14,15,16). Bu aktivite, diffüz veya fokal tutulum şeklinde olabilir. Normal tiroid dokusunun tipik olarak düşük oranda FDG tuttuğu ya da hiç tutulum göstermediği bilinmektedir.

Bazı yazarlar, tiroid bezinde diffüz tutulumun normalin bir varyantı olduğunu ya da kronik tiroidit ile ilişkilendirilebileceğini düşünmektedir (1,14-15,17-20). Graves hastalığında da timus ve iskelet kası tutulumu ile birlikte tiroide diffüz tutulum görülebilmektedir (21). Literatürde bulabildiğimiz, FDG-PET'te tiroide diffüz tutulum bulunan yalnızca iki vakada malignite bildirilmiştir (20,22). FDG-PET görüntülerinde tiroide fokal tutulum saptanan olgularda ise tiroid maligniteleri % 14-47 arasında bildirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır (20,22-25). Tiroideki yüksek aktivitenin doğrulanması ve doku morfolojisinin değerlendirilmesi için tiroid fonksiyon testlerinin, tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi ve ultrasonografik inceleme ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması gerekmektedir (26-28).

Ishimori ve arkadaşları, değişik endikasyonlar nedeniyle FDG PET/BT yapılan 1912 hastadaki sekonder malignite 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) malign olduğu patolojik olarak doğrulanmıştır. Söz konusu çalışmada, şüpheli tiroid lezyonlarının insidansı % 0.57 olarak bulunmuş olup, bu lezyonlardan % 54.5'inin patolojik incelemelerde malign olduğu doğrulanmıştır (29).

Yapılan bazı çalışmalarda, malign tiroid lezyonlarının SUDmax değerlerinin, benign lezyonlara göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek SUDmax'a sahip fokal tiroid lezyonlarında malignite eğilimi daha fazla olmakla birlikte, düşük SUDmax değeri maligniteyi ekarte ettirmemektedir (14,17,20,27,30). Ayrıca malign lezyonları benign lezyonlardan ayıran kesin bir SUDmax sınır değeri bulunmamaktadır. FDG PET/BT ile saptanan bir tiroid insidentaloması için, eğer hastanın hayat beklentisi varsa, sitolojik inceleme yapılması, sıklıkla SUDmax değerinden bağımsız olarak önerilmektedir (87).

Yine yapılan birçok çalışmada, tiroid insidentalomalarının değerlendirilmesinde sonografik özelliklerin analizinin önemi vurgulanmıştır. FDG-PET'te tanımlanan

lezyonların sonografik olarak olası benign kabul edilenlerinde sadece % 13.2 oranında malign lezyon saptanırken; sonografik olarak malignite şüpheli olarak kabul edilen nodüllerin % 75.5 'inin malign olduğu gösterilmiştir (17).

Yayınlarda, tek başına PET incelemesine BT incelemesinin eklenmesinin, tiroid lezyonlarının lokalizasyonuna katkıda bulunduğu ancak tanısal sürece etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17).

FDG-PET'te saptanan tiroid insidentalomalarda yayınlanmış malignitelerin çoğunluğunu iyi diferansiye papiller karsinomalar oluşturmaktadır (20,23,30). Tiroid lenfoması ve metastazlar ise nadir rastlanan diğer malignitelerdir (30).

Tiroid kanseri, FDG PET taramaları sırasında en sık rastlanan insidental kanserlerden biridir (21,22).

Bu çalışmada amaç, tiroid dışı bir nedenle çekilen FDG-PET/BT'de saptanan diffüz veya fokal tiroid tutulumlarının klinik öneminin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 18-F-FDG PET/BT

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların invivo olarak ölçüldüğü ve eş zamanlı tomografik olarak görüntülendiği 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.

Günümüzdeki PET kameralarında transmisyon görüntüleme yapmak için genellikle detektör içerisine X-ışını tüpü yerleştirilmektedir. Böylece çok daha kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltilmesi 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 (30). Bu özellikleriyle FDG PET/BT, morfolojik değişikliklere dayanarak tümör tespiti yapan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden ayrılmaktadır (31,32).

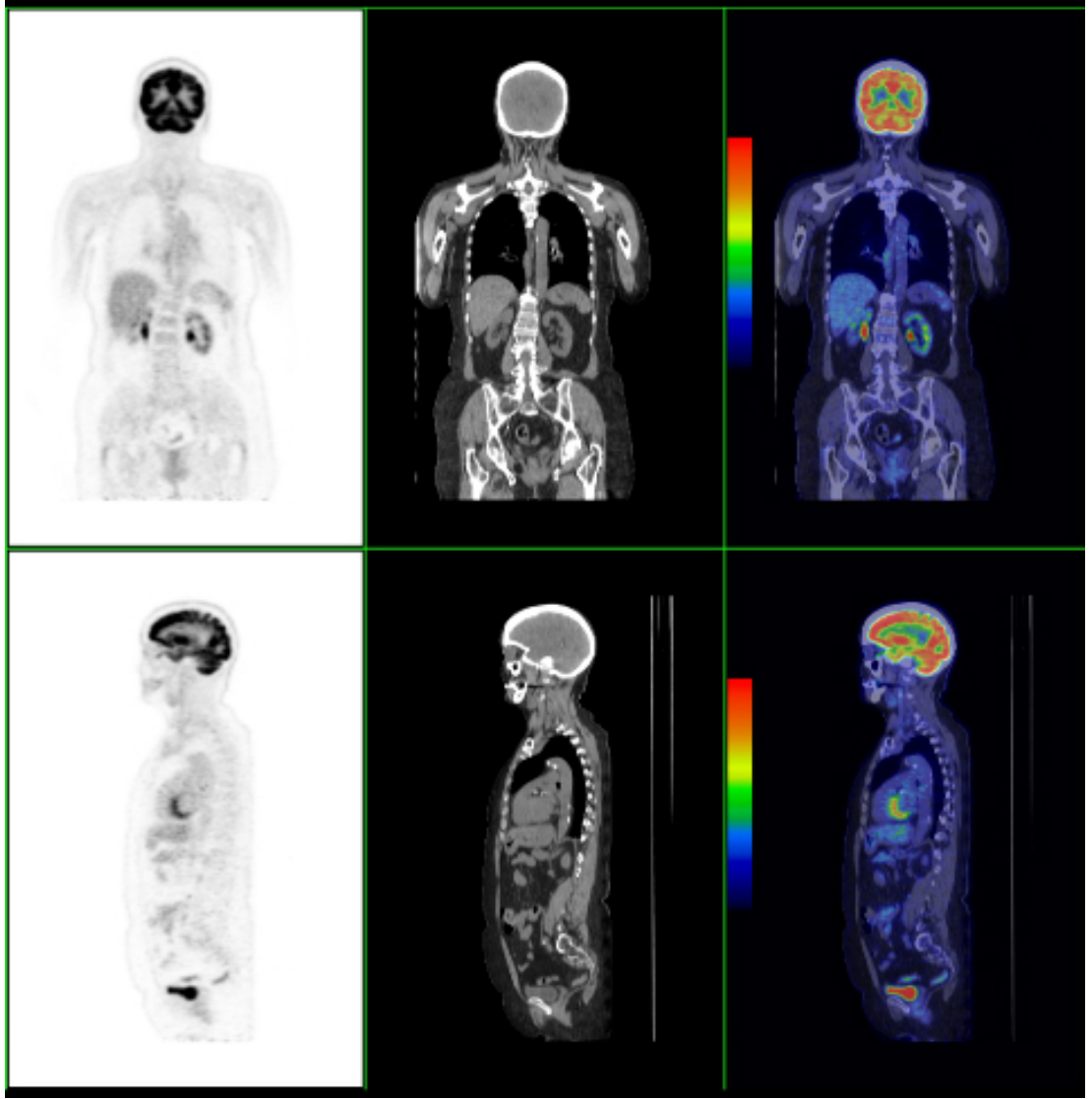
Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre, PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre *invivo* olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) bileşiği kullanılmaktadır (33). PET uygulamalarının yaklaşık % 90’ını FDG çalışmaları oluşturmakta olup onkolojik endikasyonlarla FDG-PET kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (34). Ayrıca ülkemizde şu anda üretilebilen tek PET radyofarmasötüğü FDG’dir.

Onkolojik uygulamalarda bilinen kitlelerde benign-malign ayırıcı tanısı, evreleme, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, rekürrens tespiti gibi nedenlerle FDG-PET görüntülemesi kullanılmaktadır. FDG bir glukoz analogu olması nedeniyle hücre içine girmek için glukoz ile yarışır. Glukoz transport proteinleri aracılığıyla hücre içerisine girer, heksokinaz II enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat’a dönüştürülür ancak daha fazla metabolize edilemez. Tümörlerde glukoz kullanımının arttığı ilk kez 1930 yılından itibaren bilinmekte olup membran transport

proteinlerinin artışı sorumlu tutulmaktadır (35). Birçok kanser hücresinde glukoz taşıyıcıları ile glukoz fosforillenmesinin artmış olması ve fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması bu hücrelerdeki FDG'nin yüksek oranlarda birikimine neden olur. Ancak bu FDG birikimi maligniteye özgül olmayıp enflamatuvar lezyonlarda da glukoz metabolizması artmıştır (36).

Yaşayan bütün hücreler glukoz 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 (Şekil-2.1). Mediasten kan havuzu aktivitesinden dolayı her zaman gözükür. 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 gözükürler. Boyundaki larengeal kaslar sıklıkla görülebilir. Memedeki glandüler doku, özellikle genç bayanlarda düşük yoğunluklu ve diffüz olarak gözükür. Normal tiroid bezinde ise tipik olarak hiç birikim olmaz ya da çok az miktarda birikim görülür (37,74).

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.



Şekil-2.1: Pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografide fizyolojik 18-F-florodeoksi glukoz birikimleri: FDG PET (sol), BT (orta) ve PET/BT (sağ) görüntüleri (37)

PET görüntülerde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmeler de mümkündür. PET teknolojisinde radyoaktivitenin mutlak konsantrasyonu ölçülebildiği için birim doku başına glukoz 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, hastaların bilinen malignitelerine göre beklenmedik metastatik tutulumlar ya da rastlantısal olarak, primer tümör dışında başka bir FDG tutan malignite olarak ortaya çıkabilir. FDG PET/BT ikinci primer malignitelerin gösterilmesinde ilk, bazen de tek görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmiştir (38,39,40). Bu insidental tümörler PET görüntülemelerinde genellikle bilinen tümörün metastazı ile uyumlu olmayan bir lokalizasyonda ve hekim tarafından fizyolojik olarak kabul edilmeyen fokal bir FDG aktivitesinin görülmesiyle tanı almaktadır (38).

Sapir ve arkadaşları insidental lezyonların FDG PET/BT’deki görünümünü dört grupta incelemişlerdir. İlk grup, bilinen primer maligniteye göre atipik bir alanda tespit edilen metastatik lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Tiroid, 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, renal hücreli 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 (41).

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 (40,42). Sapir ve

arkadaşları insidental malignitelerin tespit edilme olasılığının PET/BT kullanımı ile arttığını belirtmişler ve insidental lezyonları sıklık sırasına göre tiroid, kolorektal, uterus, parotis, pankreas, lenfadenopati, kas, böbrek, mesane üreter, prostat, baş-boyun, meme, cilt, safra kesesi ve retroperitoneal olarak tanımlamışlardır (41).

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 malign-premalign lezyon saptamışlardır. Bu lezyonlardan 18'nin kolon adenomu, üçünün kolon adenokarsinomu, ikisinin meme karsinomu, ikisinin larengeal skuamöz hücreli karsinom, birinin safra kesesi karsinomu, birinin endometrial adenokarsinom, birinin over adenokarsinomu, birinin tuba uterina adenokarsinomu ve birinin de papiller tiroid karsinomu olduğunu bildirmişlerdir (38).

2.3. PET'de Tiroid İnsidentaloması Tanımı

Farklı endikasyonlar nedeniyle yapılan tüm vücut PET çalışmalarında zaman zaman tiroid glandında insidental olarak artmış FDG tutulumları görülebilmektedir. PET görüntülemelerinde tiroid insidentalomalari, bilinen tiroid hastalığı hikâyesi olmayan kişilerde tiroid bezinin tümünü kaplamayan, fokal FDG tutan tiroid lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Değişik nedenlerle FDG PET görüntülemesi yapılan hastaların % 1.2-4.3'ünde tiroid glandında fokal artmış FDG tutulumu gösteren insidental lezyon tanımlanmıştır. Bu olgulardaki malignite insidansı ise % 14 ile % 47 arasında bildirilmiştir (1,14,16,21). Çalışmaların bir kısmında, FDG PET saptanan bu tiroid insidentalomalarında malignite insidansının yüksek olduğu ve bu hastaların ileri tetkik ile incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (16). Diğer bazı çalışmalarda ise, FDG PET'de görülen bu tiroid lezyonlarının çoğunlukla benign etiyolojiye bağlı olduğunu ve bu durumdaki tüm hastalara ileri tetkik yapılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (1). Burada anlatılanlardan da anlaşılacağı gibi FDG PET görüntülemelerinde saptanan tiroid insidentalomalarının hangilerinde ileri tetkik yapılması gerekliliği netlik kazanmamıştır. Bu hastaların tümüne tiroid bezine

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 algoritma oluşturulmasında güçlük oluşturmaktadır (20). Genellikle kabul gören, yaşam beklentisi olan hastalarda ileri inceleme yapılması yönündedir (87).

Çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda tiroid bezinde artmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Tiroid bezinde bilateral diffüz artmış FDG tutulumu genellikle kronik tiroidit ile ilişkilendirilmiştir. Yasuda ve arkadaşları tiroiddeki bu diffüz tutulumun, glanddaki artmış lenfositik infiltrasyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (18). Ancak Karantanis ve arkadaşları, bu tür tiroid lezyonlarındaki artmış FDG tutulumlarının lenfositik infiltrasyondan ziyade, aktif fibrozis oluşumu gibi başka bir intratiroidal olaya bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (19). Graves hastalığında da tiroid glandında diffüz artmış FDG tutulumu görülebileceği bildirilmiştir. Boerner ve arkadaşları, Graves hastalığındaki FDG tutulumunun glukoz metabolizmasındaki ve kullanımındaki artışa bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Kresnik ve arkadaşları ise, tiroid glandındaki fokal FDG tutulumunun tiroid adenomlarındaki artmış mitokondri sayısı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (43,44).

2.4 Tiroid Hastalıkları Sınıflandırılması

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tarafından 1969 yılında tiroid hastalıkları hakkında kapsamlı bir sınıflama yapılmış ve guatr, tiroid glandının boyutundaki artış göz önünde bulundurulmaksızın, toksik ve nontoksik olarak gruplandırılmıştır. Ancak günümüzde, tiroid fonksiyon bozuklukları hedef doku düzeyinde ayırt edilebilmekte ve reseptör - post reseptör patofizyolojisi bilinmektedir (45). Tiroid hastalıklarının zaman içerisindeki fonksiyonel değişimleri ve klinik seyirleri bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında Monaco tarafından tiroid hastalıklarının ayrı bir sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2.1) (46).

Tablo-2.1: Monaco tarafından önerilen tiroid hastalıkları sınıflaması (46)

I. Ötiroidizm

A. Ötiroid (basit) guatr

1. Diffüz (kronik)
2. Nodüler (kronik)
3. Diffüz (transient)

B. Tümörler

1. Benin (tek nodül)
2. Malign
 - 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

A. Hiperfonksiyone tiroid glandı

1. Basedow-Graves hastalığı
2. Multinodüler hipertiroidi ya da Plummer hastalığı
3. Otonom nodül
4. Nadir formlar: Aşırı egzojen iyot alımı, Hashitoksikosis, postpartum tiroidit, tiroid hormonlarına karşı hipofizer direnç, TSH salgılayan hipofiz adenomu, koryonik gonadotropin-sekrete eden tümör, tiroid adenomu ya da folliküler tiroid karsinomu

B. Tirotoksikoz (Tiroid glandı hiperfonksiyonu olmaksızın)

1. Aşırı egzojen tiroid hormon alımı (tirotoksikosis factitia ve iatrojenik)
2. Postenflamatuvar ya da tiroid destrüksiyonu sonucu
3. Amiodaron kullanımı

C. Geçici hipertiroidizm

III. Hipotiroidizm

A. Tiroid gland hipofonksiyonu

1. Primer hipotiroidizm
 - a. Yetişkinde (iatrojenik, cerrahi, I-131 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. Tiroid hormonlarına karşı generalize ve periferik direnç (reseptör ve postreseptör defektleri)

C. Geçici hipotiroidizm

IV. Tiroid ilişkili oftalmopati

V. Tiroid hastalığı olmaksızın anormal tiroid parametreleri (tiroid dışı hastalık, TBG eksikliği, vb.)

2.5. Tiroid Kanseri

2.5.1. Epidemiyolojisi

Tiroid kanseri insidansı, Avrupada yılda 100000’de 4 ile 12 vaka arasında değişmekle birlikte giderek artış göstermektedir (9,47). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı 2005 yılı verilerine göre tiroid kanseri insidansı 100000’de 2 ile 4 vaka arasında değişmektedir (88). Tiroid kanserlerinin davranış spektrumu, rastlantısal olarak saptanan ve klinik olarak sessiz mikrokarsinomlardan agresif anaplastik malign tümörlere kadar uzanmaktadır (59). Radyasyona maruziyetin risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Tiroid kanserlerinin kadınlardaki insidansı daha yüksektir ve kadın:erkek insidans oranı 1.5:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (49,59,60). Bu hastalığın ele alınışı ve takibi ile ilgili birçok konu halen tartışılmaktadır. Tiroid kanserlerinde FDG PET’in kullanımı, ilave bir tartışma konusu olmakla birlikte; hastalığın takibindeki rolü kısmen de olsa kabul görmektedir. Tedaviye rağmen, hastaların % 20’sinde, sıklıkla tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde rekürrens görülmektedir (48). Tiroid kanserlerinde ölüm nedenleri solunum yetmezliği (% 56), dolaşım yetmezliği (% 15) ve hemoraji (% 15) şeklinde sıralanmaktadır.

2.5.2. Tiroid Kanseri Histolojisi ve Diğer Tümör Özellikleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tiroid kanserlerinin histopatolojik bir sınıflaması yapılmıştır (Tablo-2.2). **Papiller tiroid karsinomu (PTK)**, tiroid maligniteleri içinde en çok görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin % 80’ini oluşturur (50). Tanı sırasında ortalama yaş 45 olsa da çocukluk çağında da tanı konulabilir ve insidansı yaşla birlikte artar. Tiroid bezinin radyasyona maruziyeti en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Sıklıkla bez içinde birçok odakta yerleşir. Yavaş büyüme eğilimindedir ve çoğunlukla yıllarca tiroid bezi ve bölgesel lenf nodlarına sınırlı kalır (59,60). Patogenezinde, MAP kinaz sinyal yolağını aktive eden RET/PTC ve B-Raf kinaz gen mutasyonları suçlanmaktadır. Papiller tiroid karsinomu tiroglobulin sekrete

eden foliküler hücrelerden köken almaktadır ve 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 tiroid karsinomunun çeşitli varyantları vardır. Folliküler varyantı en sık rastlanılan formudur ve prognozu klasik papiller karsinom ile aynıdır (51). Diffüz sklerozan varyant ise fibrozisin eşlik ettiği diffüz guatr şeklinde görüldüğü ve antitiroid 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 (52). Oksifilik (Hürthle hücreli) varyant 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.

PTK, çeşitli ailesel sendromlar içinde yer almaktadır. Familyal papiller karsinom (papiller renal karsinomla birlikte), familyal nonmeduller tiroid karsinomu, familyal polipozis (kolon polipleri ve gastrointestinal tümörlerle birlikte), Gardner sendromu (bağırsak polipleri, fibromlar, lipomlar, osteomlar), Turcot sendromu (kolon polipleri ve beyin tümörleri) bu sendromlara örnek oluşturmaktadırlar (60).

Foliküler ve Hürthle hücreli tiroid karsinomları ise tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık % 10 kadarını oluştururlar. **Foliküler tiroid karsinomu**, papiller tipten daha agresiftir ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Patolojik olarak tümör kapsülüne penetre olması ve damarları invaze etmesi ile tanınır (53). Vasküler invazyon sıklıkla akciğerler ve kemiği tutan uzak metastatik hastalıkla karakterizedir. Patogenezinde, ras onkogeni aktivasyonu, MEN1 gen mutasyonları ile PPAR gama fonksiyon kaybı rol oynamaktadır (60). Folliküler tiroid kanseri, Cowden sendromu adı verilen ve makrosefali, hamartomlar, erken başlangıçlı meme kanseri, bağırsak polipleri, yüzde papüler lezyonlar ve mukozal lezyonlarla karakterize bir ailesel sendrom içinde görülebilmektedir (60). **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 (54).

Tablo-2.2: Tiroid kanserlerinde Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği histopatolojik sınıflama (50)

EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Benign

— Folliküler adenom

— Papiller adenom

Malign

— Folliküler karsinom

— Papiller karsinom

— Skuamöz hücreli karsinom

— İndiferansiye (anaplastik) karsinom

— Medüller karsinom

NON-EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Benign

Malign

— Fibrosarkoma

— Diğerleri

NADİR GÖRÜLENLER

Malign hemangioma

Lenfoma

Teratomlar

SEKONDER (METASTATİK) TÜMÖRLER

SINIFLANDIRILAMAYANLAR

TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

Anaplastik karsinom bilinen en malign tümörlerden biridir. Hızlı büyüme, erken invazyon ve bilinen tedavilere bütünüyle dirençli oluşu ile karakterizedir (55). Patogenezinde, papiller ve folliküler tiroid karsinomlarının patogenezinde de rol oynayan p53 gen mutasyonu yer almaktadır (60). Tanıdan sonra 3 ile 7 ay içerisinde ölüme sebebiyet vermektedir (56).

Medüller tiroid karsinomu, parafolliküler C hücrelerinin malign lezyonu olup tüm tiroid malignitelerinin % 5’inden azını 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 familyal meduller tiroid kanser sendromunun bir parçası da olabilir (57). Bu kalıtsal sendromlar , ret proto-onkogen mutasyonlarının sebep olduğu otozomal dominant bozukluklardır. Hastalardaki

yüksek serum kalsitonin düzeyi hem tanıyı doğrulamak hem de rekürrensin anlaşılması amacıyla takipte kullanılır. Hastaların % 10-15'inde tanı esnasında metastaz mevcuttur. En sık metastaz görülen bölgeler boyun lenf bezleri, mediasten, karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Prognoz çok kötü olmayıp hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı % 75-85'tir. Hastalık tiroid glandı ile sınırlı ise bu oran % 95.6'dır. Ancak uzak metastaz mevcut ise bu oran % 40'a düşmektedir (58).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT Ünitesine Mart 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında tiroid dışı malign hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla başvuran ve tüm vücut incelemesi sırasında tiroide diffüz veya fokal tutulum saptanan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini (18-75 yaş arasında olan ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu < 3 olan hastalar) karşılayan 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 08-142 sayılı (Ek-1) izin alınmış ve tüm hastalardan çalışma öncesinde imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır. 63 hastanın 41 tanesinde (% 65) tiroid glandında fokal/multifokal FDG tutulumu izlendi. Bu 63 hastanın 52'sinde (% 82.5) ileri incelemelere gidilebildi. Geri kalan 11 hasta, kendilerine ulaşamadığı ya da genel sağlık durumları kötü olduğu için değerlendirilemedi. Değerlendirilmeye alınan 52 hastanın FDG PET/BT çekim endikasyonları tablo-3.1'de belirtilmiştir. Çalışmadaki hastaların 31'i (% 59.6) kadın, 21'i (% 40.4) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 39'unda tiroide fokal FDG tutulumu mevcut idi. 12 hastanın tiroid bezinde diffüz tutulum mevcut idi. Bir hastada ise tiroid bezinde hem diffüz hem fokal tutulum mevcuttu.

PET/BT'de tiroid glandındaki fokal FDG tutulumu saptanan, tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül izlenen ve ultrasonografik incelemesinde malignite açısından şüpheli nodül saptanan toplam 34 hastaya tiroid İİAB uygulandı.

PET/BT'de tiroid bezinde fokal tutulumu olan bir hasta biyopsi işlemini kabul etmediği için ve 6 hastanın da tiroid USG'sinde nodül saptanmadığı için tiroid İİAB yapılmadı. PET/BT'de tiroid bezinde diffüz tutulum saptanan iki hastaya USG bulgularının malignite şüphesi taşıması nedeniyle tiroid İİAB uygulandı.

Tablo-3.1: 18-F-FDG PET/BT ‘de tiroid bezinde fokal veya diffüz aktivite saptanan ve ileri incelemelere gidilebilen 52 hastanın PET/BT görüntüleme endikasyonları

18-F-FDG PET/BT görüntüleme endikasyonları	Hasta sayısı
Akciğer ca	14
Kolorektal ca	7
Lenfomalar	6
Meme ca	5
Jinekolojik kanserler	4
Malign melanom	4
Soliter pulmoner nodül	4
Multipl Miyelom	3
Mide ca	2
Malign mezotelyoma	1
Renal hücreli karsinom	1
Gastrointestinal stromal tümör	1

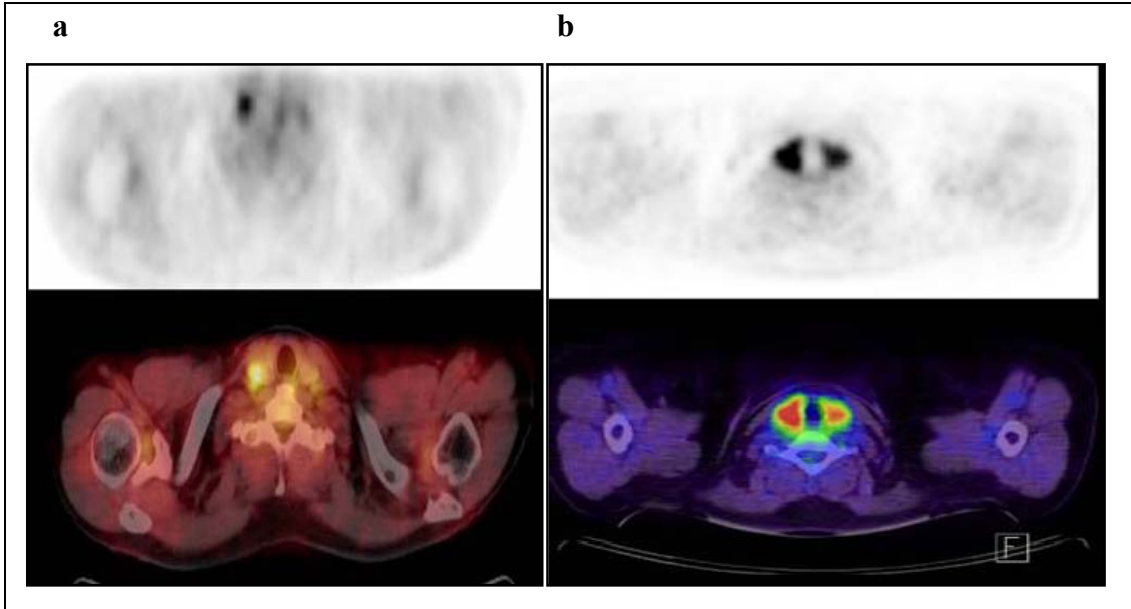
3.2. FDG PET/BT Görüntüleme

FDG PET/BT çalışmaları AÜTF Nükleer Tıp Anabilimdalında bulunan 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda yapıldı. Çekim öncesinde en az 4 saatlik açlık periyodu bulunan ve hidrate edilmiş hastalarda FDG enjeksiyonu öncesinde parmaktan kan şekeri ölçümü yapıldı. Glukoz düzeyi 150 mg/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 supin pozisyonda PET/BT tarayıcıya alındı. İV kontrast kullanılmadan yapılan düşük doz BT taramasını takiben genellikle kafatabanı-uyluk proksimalini içeren tüm vücut PET görüntüleri alındı. Klinik gereklilik durumlarında ise bazı hastalarda verteks-uyluk proksimalini içeren veya verteks-ayakucu gerçek tüm vücut PET görüntüleri alındı.

3.3. FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Atenuasyon düzeltme yapılmış PET görüntüleri değerlendirildi. Ayrıca kontrastsız BT görüntüleri de gözden geçirildi. FDG'nin tiroid glandındaki anormal tutulum tarzına göre lezyonlar fokal ve diffüz olarak gruplandırıldı. Tiroid glandının bir lobundan daha küçük boyuttaki odaksal tutulumlar “fokal” olarak tanımlanırken; tüm glandın tutulumu “diffüz” olarak tanımlandı (Şekil-3.1). Bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve “maksimum standart uptake değeri (SUD)”olarak bilinen semi kantitatif parametreden yararlanıldı.



Şekil-3.1: 18-F-FDG PET/BT’de tiroidde fokal ve diffüz aktivite örnekleri. **a** tiroidde fokal artmış aktivite **b** tiroidde diffüz artmış aktivite (28)

3.4. Hormonal ve Serolojik Testlerin Değerlendirilmesi

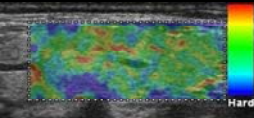
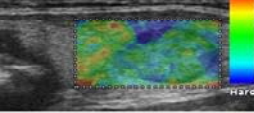
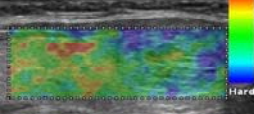
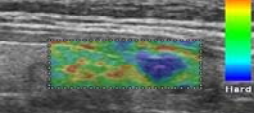
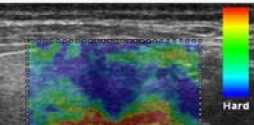
FDG PET/BT’de tiroid bezinde tutulum görülen 52 hastanın tümünden tiroid fonksiyon testleri (Tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tetraiyodotironin (sT4), tiroid otoantikorları (anti-tiroglobulin antikor (antiTg), anti-tiroid peroksidaz antikor (antiTPO)) ile serum kalsitonin ve tiroid stimüle edici hormon reseptör antikor (TRab) düzeyleri için bir adet biyokimya tüpüne 5 ml periferik kan örneği alınmış ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.5. Ultrasonografik Değerlendirme

FDG PET/BT’de tiroid glandında tutulum görülen 52 hastanın tamamına fakültemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalında lineer prob ile tiroid glandına yönelik yüksek çözünürlüklü USG ve power doppler USG (Hitachi®7000HV, 10-10 MHz) incelemesi yapıldı. USG bulgularındaki anormallikler, tiroid parankim dokusundaki değişikliklere göre değerlendirildi. Morfolojik farklılıklar, parankim eko yapısı ve nodül tespit edilen olgularda nodül boyutları ölçülerek kaydedildi. Tüm tiroid nodülleri, kistik alanların yüzdesi, ekojenite (hiperekoik, hipoekoik, izoekoik, belirgin hipoekoik, halo bulgusunun olup olmaması), mikrokalsifikasyonlar ve/veya makrokalsifikasyonların olup olmaması, düzensiz kenarların olup olmaması ve renkli akım doppler paternleri (kan akımının olmaması (tip1), perinodüler kan akımının olması (tip2), intranodüler kan akımının olması (tip3)) açısından incelendiler (61). Ayrıca USG incelemesinde nodül saptanan hastalarda, inceleme esnasında aynı cihaz ve prob kullanılarak elastografik değerlendirme de yapıldı.

Elastografi yeni geliştirilmiş bir dinamik tekniktir ve amacı ultrasonografiyi kullanarak, bir dış baskı uygulamasının altında dokunun distorsiyon derecesi ile doku elastisitesinin ölçümüdür. Nodüllerin sertliğinin/elastisitesinin saptanması, malign lezyonların benign lezyonlardan ayrılmasında önem taşımaktadır (62). Elastogram B-mod görüntü üzerinde kırmızıdan maviye kadar değişen bir renk skalası ile

görüntülenir. Bu skala cihaza ve seçtiğiniz renk haritasına göre değişebilir. Genellikle kullanılan 1. renk haritasında (Hitachi) kırmızı en yüksek elastik gerilmeyi (daha yumuşak içerik), mavi ise hiç gerilme olmamasını (daha sert içerik) göstermektedir. İnceleme sırasında elde edilen elastografik görüntüler, bir elastisite renk skalası ile eşleştirildi ve Ueno ve Ito elastisite skoruna göre sınıflandırıldı (Şekil-3.2) (63). Elastisite skoru arttıkça dokunun elastisitesi azalmakta, sertliği ve malign olma ihtimali artmaktadır. Bütün ultrasonografik incelemeler alanında deneyimli bir uzman tarafından yapılmıştır.

Elastografi Skorları ve Nodül Görüntüleri		
Yüksek	1	
	2	
Orta	3	
Düşük	4	
	5	

Şekil-3.2: Tiroid nodüllerinde elastografi skorları ve ultrasonografide nodül görüntüleri (63)

3.6. Tiroid Sintigrafisi

FDG PET/BT incelemesinde tiroid bezinde fokal veya diffüz tutulum görülen 52 hastadan işlemi kabul eden 36 hastaya, fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim dalında tiroid sintigrafisi çekildi. Hastaya İV yoldan 185-370MBq (5-10mCi) 99mTc perteknetat verildi. İV enjeksiyonu takiben 15-25 dakika içerisinde paralel hol tiroid kolimatörü kullanılarak tiroid sintigrafisi (200.000 sayım) çekildi.

3.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

TİİAB, PET/BT’de tiroid glandında fokal FDG tutulumu izlenen, USG’de çapı 10 mm ve üzerinde nodüler lezyon saptanan ve sintigrafide hipoaktif nodül izlenen hastalara ve PET/BT’de diffüz tutulum izlenmesine rağmen USG’de 8 ve 10 mm boyutlarında nodüller saptanan iki hastaya uygulandı. TİİAB, USG eşliğinde 10 ml’lik enjektör ve 22G enjektör kullanılarak yapıldı. USG biyopsi esnasında, hücre örneği alınmak istenen tiroid nodülünde iğnenin yerini doğrulamak için kullanıldı. Her bir nodülden 2-3’er kez aspirasyon yapıldı. Aspirat lamlara yayıldı ve incelenmek üzere sitoloji anabilim dalına gönderildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

PET/BT’de diffüz veya fokal tutulum saptanan ve tiroid USG’de nodül saptanarak TİİAB yapılan hastaların yaşı ile malign sitoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için t testi uygulandı. Bu hastalarda cinsiyet ile malign sitoloji arasındaki ilişki ise x2 testi ile araştırıldı.

PET/BT’de saptanan fokal veya diffüz tutulum paterni ile malign veya benign sitoloji arasında ilişki yine x2 testi ile değerlendirildi. PET/BT’deki fokal ve diffüz lezyonların SUDmax değerleri ile, malign ve benign lezyonları ayırebilecek bir sınır değeri hesaplanabilmesi için Youden’s indeksi hesaplandı. PET’teki lezyonların SUDmax değerleri ile benign veya malign sitoloji arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı , ayrıca ROC eğrisi çizildi.

Hastaların serum TSH düzeyi, serum kalsitonin düzeyi ve tiroid otoantikor pozitifliği ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması ayrıca fokal veya diffüz tutulum görülmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tiroid USG’deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla da x2 testi uygulandı. Tiroid USG’deki nodül

apı ile PET'teki SUDmax değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı. Tiroid USG'deki malignite açısından şüpheli nodül varlığı ile benign veya malign sitoloji arasındaki ilişki x2 testi ile araştırıldı. Tiroid USG'de nodül tespit edilen ve TİİAB uygulanan hastaların nodül elastisite skoru ile benign veya malign sitoloji sonucu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi yapıldı. PET'te fokal tutulumu olan hastalarda, tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanma oranını değerlendirmek amacıyla x2 testi yapıldı. $P<0,05$ ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Daha önceden primer tiroid patolojisi bilinmeyen toplam 52 olgunun (31 erkek, 21 kadın) ortalama yaşı 60 ± 10.57 olarak belirlendi. 52 hastadan 47 tanesinde (% 90,4) primer tiroid hastalığı mevcut değilken; % 9,6'sında kronik tiroidit (3 hasta) ve ötiroid multinodüler guatr (2 hasta) tanıları mevcuttu. 52 olgunun 39 tanesinde (%75) tiroid glandında fokal/multifokal , 12 tanesinde (% 23.1) diffüz ve bir hastada (%1.9) hem diffüz hem fokal FDG tutulumu izlendi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 2,0 ile 34,5 (ortalama 5.00, ± 5.35) arasında idi.

39 olgudaki fokal FDG tutulumlarının tiroid glandı içerisindeki dağılımları 23 sağ lob, 13 sol lob, iki isthmus, iki tanesinde ise her iki lobda fokal FDG tutulumu şeklinde idi. 52 olgunun tamamına tiroid USG yapıldı. USG'de 15 hastada sağ lob, 8 hastada sol lob, üç hastada isthmus ve 9 hastada da her iki lob ve/veya isthmusta nodüller saptandı. 39 fokal olgunun 6 tanesinde USG'de nodül saptanmadı ve ileri inceleme yapılmadı. Bir hasta TİİAB yapılmasını kabul etmedi. 30 hastada USG'de >1 cm nodül bulundu ve 29 tanesine TİİAB yapıldı. Üç hastada <1cm nodül saptandı ancak bu hastalarda malignite açısından şüpheli sonografik özellikler göstermeleri nedeniyle ileri incelemelere gidildi.

FDG-PET'te hem diffüz hem fokal tutulum gösteren bir olguda USG'de diffüz heterojen, kronik tiroiditle uyumlu görünüm saptandı.

FDG-PET'te diffüz tutulumu olan 12 olgunun USG incelemesinde iki hastada nodül saptandı. Sağ lobda 8 mm'lik ve isthmusta 10 mm'lik nodülleri olan bu iki hastada TİİAB yapıldı. Geri kalan 10 hastanın tiroid USG'leri diffüz heterojen, kronik tiroiditle uyumlu görünümdeydi ve bu hastalarda biyopsiye gerek kalmadı.

Tiroid USG sırasında nodül saptanan 35 hastada malignite açısından şüpheli nodüller USG karakteristiklerine göre belirlendi. Buna göre hastaların % 45,7'si benign özellikte, % 53,3'ü ise malignite açısından şüpheli olarak kabul edildiler.

Tiroid USG sırasında nodül tespit edilen 35 hastada nodüllerin elastisite skoru ölçümü yapıldı. Hastaların elastisite skoru 1,0 ile 4,0 (ortalama $2,0 \pm 0,67$) arasında idi.

Tiroid sintigrafisi yapılan 36 hastanın (25 fokal, 10 diffüz, 1 fokal+diffüz) 15'inde (% 41.7) diffüz heterojen tiroid bezi, 14 hastada (% 38.9) hipoaktif nodül ve 7 (%19.4) hastada nonhomojen aktivite tutulumu tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanan 14 hastaya TİİAB uygulandı. Ayrıca tiroid sintigrafisinde diffüz heterojen tiroid bezi (3 hasta) ve nonhomojen aktivite tutulumu (5 hasta) izlenmesine rağmen USG'de malignite şüphesi uyandıran bulguların (mikrokalsifikasyon, hipoekojen yapı ve düzensiz sınır) izlendiği toplam 8 hastaya da TİİAB yapıldı.

TİİAB yapılan toplam 34 hastayla ilgili bilgiler ve sonuçlar tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo-4.1: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılan 34 hastanın yaş, cinsiyet, max standart uptake değeri (SUDmax), ultrasonografi (USG) ve sitoloji verileri (*Tiroidektomi yapılmış olan hastalar)

Hasta No	Yaş/cinsiyet	SUDmax	USG’de nodül çapı (mm)	Sitoloji sonucu
1	64/K	8,6	8	Kolloidal guatr
2	54/K*	3,9	8	Renal hücreli ca metastazı
3	73/E	5,6	20	Papiller tiroid ca (folliküler varyant)
4	60/E	4,3	12	Kolloidal guatr
5	67/E	4,3	10	Lenfositik tiroidit
6	52/K	3,5	10	Kolloidal guatr
7	56/E	16,0	20	Yassı epitelyal ca metastazı
8	73/E	3,8	8	Kolloidal guatr
9	50/K	2,0	17	Kolloidal guatr
10	56/E	3,1	11	Kolloidal guatr
11	80/E	7,5	17	Adenoca metastazı
12	46/E*	4,6	22	Kolloidal guatr
13	46/K*	13,8	16	Papiller tiroid ca
14	59/K*	6,2	14	Papiller tiroid ca
15	21/K	3,3	30	Kolloidal guatr
16	64/K*	3,6	22	Kolloidal guatr
17	49/K	9,8	28	Papiller tiroid ca
18	46/K	8,7	15	Kolloidal guatr
19	53/K	34,5	21	Papiller tiroid ca
20	61/K*	4,4	16	Papiller tiroid ca
21	47/K	4,0	18	Kolloidal guatr
22	55/K*	6,3	25	Adenoca metastazı
23	77/K	9,1	16	Kolloidal guatr
24	55/E	4,8	13	Kolloidal guatr
25	75/K*	7,2	14	Lenfositik tiroidit
26	36/E*	4,3	35	Meduller tiroid ca
27	62/K	3,5	28	Kolloidal guatr
28	61/K	9,4	37	Kolloidal guatr
29	64/K	3,1	20	Kolloidal guatr
30	66/K	4,9	14	Kolloidal guatr
31	46/E	11	16	Kolloidal guatr
32	59/E	3,9	19	Kolloidal guatr
33	61/K	13,6	17	Kolloidal guatr
34	62/E	5,6	8	Kolloidal guatr

TİİAB uygulanan toplam 34 hastanın 11 tanesinde (% 44.2) malignite saptandı. Bu malignitelerin 7 tanesini primer tiroid maligniteleri ve 4 tanesini de metastatik (3 akciğer ca metastazı, 1 renal hücreli kanser metastazı) tiroid maligniteleri oluşturmaktaydı. Tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanan ve sitolojik inceleme yapılabilen 14 hastadaki malignite saptanma oranı ise % 42.8 olarak saptandı. Tiroid USG ile değerlendirilen toplam 52 hastada ise malignite oranı % 21.2 olarak hesaplandı. USG’de 1 cm ve üzerinde nodül tespit edilen 30 hastada ise malignite oranı % 36.6 olarak hesaplandı.

Sitoloji sonucu malign gelen 11 hastadaki dağılım 6 papiller tiroid kanseri, bir meduller tiroid kanseri, iki akciğer adenokarsinom metastazı, bir akciğer yassı hücreli karsinom metastazı ve bir renal hücreli karsinom metastazı şeklinde idi. Sitoloji sonucu malign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG’de ölçülen çapları 8mm ile 35 mm (ortalama 20 ± 7.32) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.9 ile 34.5 (ortalama 6.3 ± 8.97) arasında idi.

PET görüntülerinde fokal FDG tutulumu izlenen ve sitolojik inceleme yapılan 32 hastanın 22 tanesinde (% 68,8) sitoloji sonucu benign sitoloji (20 hasta kolloidal guatr ve iki hasta lenfositik tiroidit) olarak tanımlandı.

Sitoloji sonucu benign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG’de ölçülen çapları 8 mm ile 37 mm (ortalama $16,0 \pm 7,36$) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax) ise 2.0 ile 13.6 (ortalama $4,3 \pm 3,04$) arasında idi.

Tiroid bezinde fokal FDG tutulumu izlenen ve USG ile ileri incelemeye gidilen 39 hastanın 7 tanesinde ise TİİAB uygulanmadı. Bu hastaların 6 tanesinde USG’de nodül saptanmamakla birlikte tiroid parankimi heterojen görünümde idi ve tiroidit lehine değerlendirildiler. Bir hasta ise TİİAB yapılmasını kabul etmedi. TİİAB yapılmayan bu 7 hastalık gruba ait veriler tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tiroid bezinde diffüz FDG tutulumu olup USG’de nodül saptanan iki hastadan bir tanesinde TİİAB sitolojisi renal hücreli kanser metastazı ile uyumlu tespit edildi. Diğer hastanın sitolojisi ise koloidal guatr ile uyumlu idi.

Tablo-4.2: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılmamış olan hastaların verileri

Yaş/Cinsiyet	SUDmax	USG bulguları	Sintigrafi
77/E	4,7	Heterojen parankim	Diffüz heterojen
59/E	3,0	Heterojen parankim	Diffüz heterojen
67/E	4,0	Heterojen parankim	Diffüz heterojen
63/K	2,5	Heterojen parankim	-
63/E	5,5	Heterojen parankim	Diffüz heterojen
55/K	4,3	Heterojen parankim	-
52/E	3,5	Sağda 14 mm hipoekoik nodül	-

Tiroid USG’de nodül izlenen ve TİİAB yapılan hastaların cinsiyetleri ve yaşları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 ve t testleri uygulandı. Neticede aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($\chi^2=0,024$, $t=0,32$, $p>0.05$) .

18-F-FDG PET/BT’deki fokal veya diffüz tutulum paterni ile malign veya benign sitoloji sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla χ^2 testi yapılmıştır. Fokal FDG tutulumunda malign sitoloji görülme ihtimalinin arttığı gözlenmiştir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak anlamlılığı çok yakındır ($\chi^2=2,4$, $p=0,059$) (tablo-4.3).

Tablo-4.3: 18-F-Florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografide (18-F-FDG PET/BT) insidental olarak saptanan benign ve malign tiroid lezyonlarının karşılaştırması

Pet tutulumu	Benign sitoloji	Malign sitoloji	Toplam
Fokal	22 % 68,8	10 % 31,3	32 % 100
Diffüz	11 % 91,7	1 % 8,3	12 % 100
Toplam	33 % 75	11 % 25	44 % 100

Tablo-4.4: Primer kanser tipine göre, benign ve malign tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sitoloji sonuçlarının dağılımı

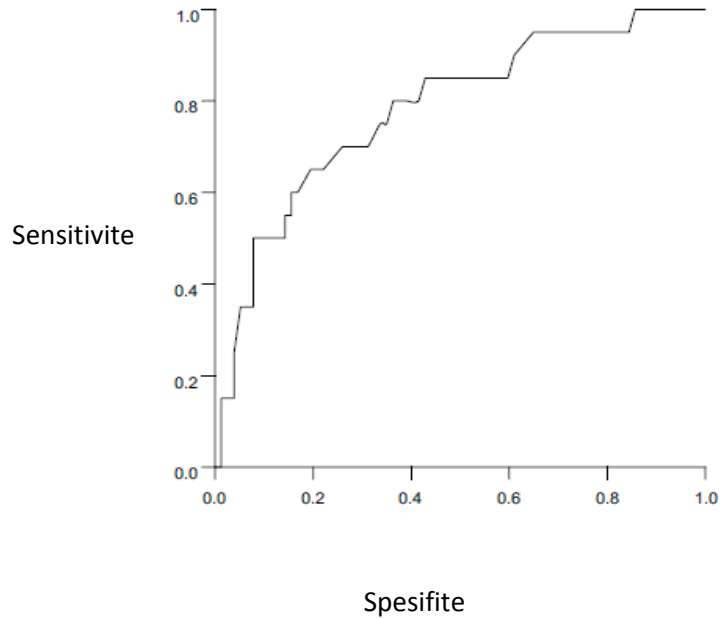
Primer tanı	Benign sitoloji	Malign sitoloji	Toplam
Akciğer ca	11 % 64,2	3 % 35,8	14 % 100
Jinekolojik kanserler	2 % 50	2 % 50	4 % 100
Kolorektal ca	1 % 33,3	2 % 66,7	3 % 100
Soliter pulmoner nodül	1 % 33,3	2 % 66,7	3 % 100
Malign melanom	1 % 50	1 % 50	2 % 100
Meme ca	2 % 100	0 % 0	2 % 100
Multipl miyelom	2 % 100	0 % 0	2 % 100
Lenfomalar	2 % 100	0 % 0	2 % 100
Mide ca	1 % 100	0 % 0	1 % 100
Renal hücreli karsinom	0 % 0	1 % 100	1 % 100
Toplam	23 % 67,6	11 % 32,4	34 % 100

PET'teki SUDmax değerine göre malign ve benign nodülleri ayırabilmek için duyarlılık ve özgüllük değerleri kullanılarak Youden's indeksi hesaplanmıştır.

$$\text{Youden's İndeksi (Y.I)} = \text{Duyarlılık} + \text{seçicilik} - 1$$

Buna göre SUDmax değeri 5,5'in üzerinde olan nodüller malign olarak belirlenmiştir.

PET'teki SUDmax değeri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Sonuçta SUDmax değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$, $p<0,05$). PET'teki SUDmax değerlerini kullanarak benign ve malign tiroid lezyonlarını ayırd edebilmek için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,737 olup, % 95 güven aralığı 0,566-0,908 olarak bulunmuştur. Eğri altında kalan alan 0,50'den istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Buna göre standart uptake değeri-maksimum (SUDmax) değerleri malign nodüllerde benign nodüllere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,027$, $p<0,05$) (Şekil 4.1)



Şekil-4.1: ROC eğrisi

Hastaların serum TSH düzeyi ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Neticede aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,490$, $p>0,05$).

Tiroid USG'deki nodül çapı ile PET'teki SUDmax değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı. Sonuçta aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,446$, $p>0,059$).

Tiroid USG'deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla da χ^2 testi uygulandı. Sonuçta nodül çapı arttıkça malignite olasılığının arttığı gözlemlendi ancak aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=1,28$, $p=0,527$).

Tiroid USG'deki malignite açısından şüpheli nodül varlığı ile benign veya malign sitoloji arasındaki ilişki χ^2 testi ile araştırılmıştır. Aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=14,4$, $p=0,01$, $p<0,05$).

Tiroid USG'de nodül tespit edilen ve TİİAB uygulanan hastaların nodül elastisite skoru ile benign veya malign sitoloji sonucu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Sonuçta yüksek (4-5) elastisite skorlu nodülün malign olma ihtimalinin arttığı görülmüştür ancak aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,214$, $p>0,05$) (tablo 4.5).

Tablo-4.5: Ultrasonografideki nodül çapı, sonografik açıdan şüpheli nodül varlığı ve nodüllerin elastisite skoru açısından benign ve malign sitoloji sonuçlarının karşılaştırması

Değişken	Benign sitoloji	Malign sitoloji	Toplam
Nodül çapı			
≤10 mm	5 (% 83,3)	1 (% 16,7)	6 (% 100)
11-20 mm	13 (% 68,4)	6 (% 31,6)	19 (% 100)
>20 mm	5 (% 55,6)	4 (% 44,4)	9 (% 100)
Şüpheli nodül			
Var	5 (% 33,3)	10 (% 66,7)	15 (% 100)
Yok	18 (% 94,7)	1 (% 5,3)	19 (% 100)
Elastisite skoru			
1-3	14 (% 73,7)	5 (% 26,3)	19 (% 100)
4-5	9 (% 60)	6 (% 40)	15 (% 100)
Toplam	23 (% 67,6)	11 (% 32,4)	34 (% 100)

PET’te fokal tutulumu olan hastalarda, tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanma oranını değerlendirmek amacıyla x2 testi yapılmıştır. PET’te fokal tutulumu olan hastaların % 48’inde sintigrafide hipoaktif alan saptanmamıştır. Buna karşın PET’te diffüz tutulum görülen sadece bir hastada sintigrafide hipoaktif alan tespit edilmiştir. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=5,25$, $p=0,022$, $p<0,05$) (tablo-4.6).

Tablo-4.6: Pozitron emisyon tomografideki tiroid tutulumu ile sintigrafik tiroid tutulumunun karşılaştırması

		Tiroid sintigrafisi		Toplam
		Diffüz	Hipoaktif alan	
PET tutulum	Fokal	12 % 48	13 % 52	25 % 100
	Diffüz	9 % 90	1 % 10	10 % 100
Toplam		21 % 60	14 % 49	35 % 100

PET’te fokal veya diffüz tutulum paterni olup olmaması ile serum TSH düzeyi ve tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek amacıyla Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Buna göre fokal tutulumu olan hastalarda TSH düzeyi ortalama $1,1 \pm 15,8$ olarak saptanırken, diffüz tutulumu olanlarda TSH düzeyi ortalama $2,5 \pm 7,2$ olarak bulunmuştur. TSH düzeyi ile PET tutulum paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$, $p<0,05$).

Ayrıca fokal tutulumu olan hastalarda antitiroglobulin antikor düzeyi ortalama $0,9 \pm 16,9$ ve antiTPO antikor düzeyi ortalama $0,4 \pm 46,5$ olarak saptanırken, diffüz tutulumu olanlarda antitiroglobulin antikor düzeyi ortalama $4,6 \pm 955,4$ ve antiTPO antikor düzeyi ortalama $83,9 \pm 445,1$ olarak bulunmuştur. Bu otoantikorların düzeyi ile PET tutulum paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$, $p<0,001$).

Sitolojide malignite tespit edilen 11 hasta operasyona yönlendirildi. Bu 11 hastanın 7’sinde patolojik konfirmasyon elde edildi. Üç hasta ise operasyon öncesinde primer malignitelerine bağlı kaybedildi. Bir hasta operasyonu kabul etmedi. Sitolojik olarak benign nodülleri olan iki hasta kendi istekleri ile opere oldu. Bu iki hastanın patolojik tanıları da benign özellikteydi.

5. TARTIŞMA

FDG PET görüntüleme endikasyonları ve uygulama imkânı son yıllarda giderek artmıştır. Bunun sonucunda rastlantısal olarak ikinci primer maligniteler görülebilmektedir. Malign olduğu doğrulanan insidental FDG PET lezyonlarının %27-44'ü tiroid glandından kaynaklanmaktadır (64,29). FDG PET'in kullanımının her geçen gün yaygınlaşması ile birlikte insidental tiroid lezyonları ile daha sık olarak karşılaşmakta olup, bu durum giderek artan bir klinik problem haline gelmektedir. FDG PET incelemelerinde tiroid insidentaloması görülme sıklığı % 1.2-4.3 arasında bildirilmiştir (1,14,16,65). Tiroid insidentolamalarında malign lezyon saptanma sıklığı % 14 ile % 47 arasında bildirilmiştir. Malign lezyon saptanma sıklığı açısından konvansiyonel PET kameralarının kullanıldığı çalışmalar ile PET/BT kameralarının kullanıldığı çalışmalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (1,14,16,17,27,65).

Bilinen primer tiroid kanseri tanılı hastalarda PET/BT görüntülemeye neoplastik tiroid lezyonunda FDG tutulum derecesi ile radyoaktif iyot tedavisine muhtemel cevap arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. FDG tutulumu yoğun olan iyi diferansiye tiroid karsinomalı olgularda, I-131 tedavisinin daha az etkin olduğu ve bu hastaların sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (66, 67).

USG ve BT'den farklı olarak FDG PET/BT, tiroid insidentalomalarının lokalizasyonu yanı sıra, biyolojik aktivitesi ve agresifliği konusunda da bilgi verebilmektedir (12, 20, 68). FDG PET/BT'de tespit edilen tiroid insidentalomaları, USG veya BT'de tespit edilenlere oranla çok daha fazla malignite şüphesi taşımaktadır. Ancak PET/BT'de tiroid glandında FDG tutulumu malignite dışında çeşitli benign, enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda da görülebilmektedir (34). Benign durumların başında Graves hastalığı, multinodüler guatr, tiroidit ve Hürthle hücreli adenomlar gelmektedir (12).

Tiroid glandında fokal FDG tutulumu olan hastalarda, diffüz tutulum görülenlere göre daha fazla malignite riski mevcuttur. Bu hastalara yaklaşım netlik kazanmamıştır ancak yapılan çalışmalarda genel olarak bu vakaların tiroid USG ile değerlendirilmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmektedir (69,70,71,73,75). Bununla birlikte, tiroid glandında diffüz artmış FDG tutulumu izlenen olgularda da çok az sayıda da olsa malign tiroid lezyonu bildirilmiştir (2). Tiroid glandında diffüz FDG tutulumu olan hastanın primer kanseri kontrol altına alındıktan sonra USG ve ileri tetkik yapılması önerilmektedir (28,34,72). Bizim çalışmamızda PET/BT’de fokal tutulum görülen vakalarda, diffüz tutulum görülen vakalara göre malignite saptanma ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda diffüz tutulum saptanan 12 hastadan USG’de nodül saptanan iki tanesinde sitolojik tanıya gidilmiştir. Bu iki hastanın bir tanesinde ise renal hücreli karsinom metastazı tespit edilmiştir. Bu durum, hasta sayısı az da olsa, PET/BT’de diffüz tutulum varlığında tiroid USG ile ileri incelemenin yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Geri kalan 10 hastanın tanısı ise kronik tiroidit ile uyumlu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yüksek TSH düzeyi ve tiroid otoantikör (antitg ve anti TPO için) pozitifliği PET’te diffüz tutulum ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,03$ ve $p=0,00$).

Yapılan çalışmalar, tiroid USG sırasında, 1 cm ve üzerinde nodül varlığında ve nodül çapı arttıkça malignite ihtimalinin arttığını göstermiştir. Ayrıca USG sırasında malignite açısından şüpheli nodül özellikleri (solid nodül, hipoekoik-belirgin hipoekoik nodül, nodülde mikrokalsifikasyon veya makrokalsifikasyonların olması, nodül kenarlarının düzensiz olması ve renkli akım dopplerde tip 3 kan akımının olması) gösteren nodüllerin malign olma ihtimalinin de arttığı bilinmektedir (76-80). Bizim çalışmamızda tiroid USG sırasında saptanan nodüllerin çaplarındaki artışla birlikte malign olma ihtimallerinin arttığı gözlenmiştir ancak aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,527$). Bu durum vaka sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda tiroid USG’de şüpheli nodül özellikleri saptanan nodüllerde ise anlamlı olarak daha fazla malign sitoloji tespit edilmiştir ($p=0,01$).

Yeni geliştirilmiş dinamik bir teknik olan ve USG ile eş zamanlı uygulanabilen elastografi, tiroid nodüllerinin sertliğini veya elastisitesini ölçerek malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt etmede yardımcı bir teknik olarak kabul edilmektedir. Buna göre, yapılan çalışmalarda, elastisite skorunun yüksek (4-5) olması, malignite açısından yüksek prediktif olarak bulunmuştur (61,62,63). Bizim çalışmamızda ise yüksek elastisite skorlu nodülün malign olma ihtimalinin arttığı gözlenmiştir ancak skorla malignite arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,214$). Bu durum vaka sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Tc-99m tiroid sintigrafisinde saptanan hipoaktif (soğuk) nodüllerde malignite riski olduğu ve bu vakalarda tiroid USG ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ileri inceleme gerekliliği bilinmektedir (86). Çalışmamızda PET’te fokal tutulum saptanan vakaların % 48’inde sintigrafide hipoaktif nodül tespit edilememiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p=0,022$). Buna göre tek başına tiroid sintigrafisi PET’te fokal tutulum saptanan vakaların malignite ihtimalini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu vakalarda tiroid USG ile ileri incelemeye gidilmesi daha uygun görülmektedir.

Tiroid insidentalomalarındaki SUDmax değeri ile malignite riski arasındaki ilişki halen tartışma konusudur. Are ve arkadaşlarının yaptığı 8800 hastalık çalışmada, hastaların % 1.15’inde (101 hasta) fokal tiroid insidentaloması ile karşılaşmışlar, TİİAB yaptıkları 57 hastanın % 42’sinde (24 hasta) malignite saptamışlardır. Lezyonların SUDmax değerleri ile malignite olasılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır ($p=0.7$) (20). Benzer şekilde Bogsrud ve arkadaşlarının çalışmasında 7347 hastanın % 1.1’inde (79 hasta) fokal tiroid 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 ($p=0.12$) (27). Bae ve arkadaşlarının yaptığı 99 hastalık çalışma ile Kang ve arkadaşlarının yaptığı 190 hastalık çalışmada ise yüksek SUDmax değeri ile malignite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ve bu çalışmalarda SUDmax için sınır değeri sırasıyla 3,5 ve 4,2 olarak bildirilmiştir

(14,81). Yine Cohen ve arkadaşları ile Bloom ve arkadaşlarının çalışmalarında tiroid insidentalomalarının SUDmax değerleri ile malignite saptanması arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (1,11). Bu çalışmalar, malign ve benign grupların SUDmax değerleri arasında büyük oranda örtüşme olduğunu, bu nedenle FDG tutan tüm tiroid nodüllerinin malignite potansiyeli taşıdığını ve ileri tetkik edilmeleri gerektiğini göstermektedir (68). Bizim çalışmamızda ise sitolojik incelemeye gidebildiğimiz 34 hastanın, % 32.4'ünde tiroid malignitesi saptanmıştır. Lezyonların SUDmax değerleri ile malignite olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($p=0,027$). Buna göre malign tiroid lezyonları benign lezyonlara göre daha yüksek SUDmax değerine sahiplerdi. Çalışmamızda malign nodülleri benign nodüllerden ayırd etmede kullanılabilecek SUDmax sınır değeri 5,5 olarak belirlenmiştir.

Tiroid insidentalomalarındaki SUDmax değeri ile ilgili bu tartışmalar, bazı benign lezyonlarda da artmış FDG tutulumunun izlenebilmesinden kaynaklanmaktadır. Kim TY ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tiroid insidentalomalarında SUDmax değeri ile malign-benign ayırımına gidilememesini üç şekilde açıklamışlardır. Birincisi küçük papiller karsinomlarda parsiyel volüm etkisi nedeniyle SUDmax değerinin olduğundan düşük hesaplanabileceği ihtimali. İkincisi, çalışmalarda sitolojik tanısı benign 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 (17, 44, 82).

FDG PET/BT'de tespit edilen insidental malign tiroid lezyonlarının çoğunluğunu papiller ya da folliküler tiroid karsinomları oluşturmaktadır. Klinik olarak, tiroid glandına metastazın saptanması ise nadirdir ve kötü prognozu göstermektedir. Buna karşılık ileri evredeki kanser hastalarında, otopside tiroid glandında mikroskopik metastaz saptanması da genel bir bulgudur (27,83,84). Çalışmamızda ise üç hastada akciğer kanseri, bir hastada ise renal hücreli karsinom metastazı olmak üzere toplam

dört hastada metastatik tiroid malignitesi saptandı. Akciğer kanseri tanılı hastaların bir tanesi ileri evre, yaygın metastatik hasta olmakla birlikte diğer üç hasta primer kanserleri açısından remisyonda oldukları düşünülerek ve tiroid metastazları nüks olarak kabul edilerek opere edilmişlerdir.

FDG PET/BT'deki tiroid insidentalomalarında kanser tespit edilme oranının nispeten yüksek oluşu iki şekilde açıklanmaktadır. Birincisi, artmış glukoliz ve glukoz uptake'i nedeniyle PET çalışmalarında malign lezyonlarda artmış FDG tutulumu izlenir. Glukoz transport proteinlerinden birisi olan GLUT 1'in ekspresyonu birçok kanserde artmıştır. Diferansiye tiroid karsinomlarında ve anaplastik tiroid karsinomunda immün boyama ile GLUT 1 ekspresyonu genellikle tespit edilebilmektedir. Ancak normal tiroid glandında ve benign nodüllerde tespit edilememektedir (85). Lazar ve ark. tiroid adenomlarının 1/24'ünde, tiroid karsinomlarının ise 8/43'ünde GLUT 1 mRNA seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (4). 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 (31).

Çalışmamızdaki sitoloji sonucu malign gelen 11 hasta tüm vücut PET çekim endikasyonlarına göre irdelendiğinde 3 hasta akciğer ca, 2 hasta kolon ca, 2 hasta soliter pulmoner nodül, 1 hasta renal hücreli kanser, 1 hasta serviks ca, 1 hasta over ca ve 1 hasta malign melanom şeklinde sıralanmaktadır. Çalışmamızda dahil olan 5 meme ca tanılı hastada sekonder tiroid malignitesi saptanmamıştır. Muhtemelen sitoloji sonucu malign gelen hasta sayısının az olması nedeniyle tüm vücut PET endikasyonu ile tiroid insidentolaması saptanma sıklığı hakkında yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktör, çalışmanın hasta popülasyonunun küçük olmasıydı. Ülkemizde PET çekim endikasyonlarının kısıtlı olması ve tutulum saptanan hastaların bir kısmında ileri evre ve yaygın metastazlar nedeniyle ileri incelemeye gidilememesi bu durumun nedenlerini oluşturmaktadır. Eğer tiroid

bezinde FDG tutulumu izlenen olguların tamamına ileri incelemeler yapılabilseydi muhtemelen daha fazla sayıda primer ve/veya sekonder tiroid malignitesi ile karşılaşılabilirdi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, PET/BT incelemelerinde tiroid glandında insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen hastaların % 31.3'ünde primer veya sekonder malign lezyonun varlığı doğrulandı. Diffüz tutulum görülen hastalarda bu oran % 8,3 idi. Bu nedenle diffüz FDG tutulumu olan hastalarda da USG ile ileri inceleme yapılması ve nodül saptanırsa TİİAB ile örneklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda benign ve malign tiroid lezyonların SUDmax değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Malign lezyonların SUDmax değeri benign lezyonlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu SUDmax değeri ile tiroid malignitesinin öngörülebileceği düşüncesini desteklemektedir. Her ne kadar FDG tutulumlarına göre bu lezyonlarda malign-benign ayırıcı tanısını kesin olarak yapmak mümkün değilse de FDG PET/BT çalışmalarında saptanan yüksek SUDmax değerine sahip tiroid insidentalomalarının, USG ve gerekirse (TSH<0.1) sintigrafi ile korelasyon yapılması, sintigrafide hipoaktif nodül saptanan olguların TİİAB ile verifiye edilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda tiroid hastalığının, hastanın tedavi planını veya primer hastalığından sağkalımını etkileyip etkilemediği de göz önüne alınmalıdır.

7. ÖZET

Köse N, Tiroid Dışı Bir Nedenle Çekilen 18-F-Florodeoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografide Saptanan Tiroid Tutulumlarının Klinik Öneminin Değerlendirilmesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011

FDG PET/BT görüntüleme yöntemi günümüzde birçok malign hastalığın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiroid maligniteleri dışındaki endikasyonlarla FDG PET/BT çekilen ve daha önce bilinen tiroid lezyonu olmayan hastaların bir kısmında, insidental olarak tiroid bezinde fokal veya diffüz FDG tutulumu görülebilmektedir. Bu çalışmada PET/BT incelemelerinde tiroide insidental olarak saptanan fokal ve diffüz FDG tutulumlarının klinik önemini araştırmak istedik. Bu amaçla Mart 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında tiroid dışı malign hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla 18-F-FDG PET/BT çekilen ve daha önceden primer tiroid patolojisi bilinmeyen ve tiroid glandında fokal/multifokal veya diffüz FDG tutulumu izlenen 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tümünde tiroid patolojilerini araştırmak amacıyla ileri incelemelere gidilebildi. Bu 52 hastanın tümüne tiroid USG yapıldı. 52 olgunun 39 tanesinde (% 75) tiroid glandında fokal/multifokal , 12 tanesinde (% 23.1) diffüz ve 1 hastada (% 1.9) hem diffüz hem fokal FDG tutulumu izlendi. Sonuç olarak, TİİAB uygulanan toplam 34 hastanın 11 tanesinde (% 32,3) primer (7 hasta) veya metastatik (4 hasta, 1 renal hücreli kanser metastazı, 3 akciğer ca metastazı) tiroid malignitesi saptandı. Tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanan ve sitolojik inceleme yapılabilen 14 hastadaki malignite saptanma oranı ise % 42.8 olarak saptandı. Tiroid USG ile değerlendirilen toplam 52 hastada ise malignite oranı % 21.2 olarak hesaplandı. USG’de >1 cm nodül tespit edilen 30 hastada ise malignite oranı % 36.6 olarak hesaplandı. Hastalar, sitoloji sonucu malign gelenler ve benign olarak kabul edilenler olarak iki grup olarak ele alındı. Sitoloji sonucu benign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG’de ölçülen çapları 8 mm ile 37 mm (ortalama $16,0 \pm 7,36$) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 2.0 ile 13.6 (ortalama $4,3 \pm 3,04$)

arasında idi. Sitoloji sonucu malign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG'deki ölçülen çapları 8mm ile 35 mm (ortalama 20 ± 7.32) arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUDmax değerleri) ise 3.9 ile 34.5 (ortalama 6.3 ± 8.97) arasında idi. PET/BT çalışmasında tiroide insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen lezyonların SUDmax değeri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,026$). Ayrıca USG'deki şüpheli nodül özellikleri ile malign sitoloji ilişkisi de anlamlı bulundu ($p=0,01$). Diğer taraftan, USG'deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmadı. Yüksek TSH düzeyi ve tiroid otoantikor pozitifliği ile PET/BT'de diffüz tutulum ve benign sitoloji arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,03$ ve $0,00$). PET/BT'de saptanan fokal tutulum ile korelatif tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül saptanması arasındaki ilişkide anlamlı olarak sintigrafinin PET/BT'de saptanan fokal odakların % 48'ini saptayamadığı görüldü ($p=0,022$).

Sonuç olarak tiroid insidentolamalarında malign lezyon saptanma olasılığı nispeten yüksektir. Her ne kadar FDG tutulumlarına göre bu lezyonlarda malign ve benign ayırıcı tanısını kesin olarak yapmak mümkün değilse de FDG PET/BT çalışmalarında saptanan yüksek SUDmax değerine sahip tiroid insidentalomalarının, USG ve sintigrafi ile korelasyon yapılması, nodül saptanan olguların ve/veya USG'de malignite şüphesi taşıyan nodüllerin TİİAB ile verifiye edilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda tiroid hastalığının hastanın tedavi planına etkisi ile primer hastalığından hayat beklentisi de göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: FDG PET, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kanser, tiroid insidentaloma, ultrasonografi

8. ABSTRACT

Köse N, Evaluation of the clinical significance of the thyroid uptake identified by 18-F-fluoro-deoxy glucose positron emission tomography/ computed tomography for non-thyroidal illness, Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

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 or diffuse FDG uptake in the thyroid gland on PET/CT scan. The study included 52 patients with various malignancies other than known thyroid carcinoma and without any previous history of any thyroid disease and focal/multifocal or diffuse FDG uptake on PET/CT between March 2010 –February 2011. All of the 52 patients could be investigated for the possible thyroid diseases with further examinations. USG examination was performed in all of the 52 patients. 39 of 52 patients (75%) showed focal uptake, 12 of 52 patients (23,1%) showed diffuse uptake and 1 patient (1,9%) showed both . As a result, FNAB was performed in 34 patients. In 11 (32,3%) primary (7 patients) or secondary (4 patients, 1 renal cell cancer metastase, 3 lung cancer metastases) thyroid malignancies were detected. The cythological examinations revealed a malignancy rate of 42,8% in 14 patients with hypofunctioning nodule on thyroid scans. Malignancy rate was 21.2% in all of the 52 patients which were examined by USG. Malignancy rate was 36,6% in 30 patients with the nodules 1cm in size. Patients were grouped as the malignant and the benign group referring to their FNAB results. The benign group's thyroid nodule sizes ranged between 8.0 mm and 37mm (16,00mm average, SD $\pm$ 7.36) on USG examination. These nodules have SUVmax values between 2,0 and 13,6 (average 4,3, SD $\pm$ 3,04). Malign group's thyroid nodule sizes ranged between 8.0 mm and 35 mm (average 20.0 mm, SD $\pm$ 7.32) on USG examination. SUVmax values of these lesions were between 3.9 and 34.5 (average 6.3, SD $\pm$ 8.97). There was significant

correlation between SUVmax of the incidental focal thyroid lesions seen on FDG PET/CT and FNAB results. In the focal FDG uptake pattern cases the mean max SUV of malignant cases was higher than that of benign cases ($p=0,026$). Also there was significant correlation between findings of suspicious USG features and malignant FNAB results ($p=0,01$). On the other hand no difference found between the nodule sizes of the malignant group and the benign group. In the diffuse uptake pattern cases, the mean serum TSH level was higher and positivity of thyroid autoantibody was significantly higher than that of focal cases ($p=0,03$ and $p=0,00$). 48% of the focal uptake pattern cases, Tc-99m scintigraphy was significantly showed no hypofunctioning (cold) nodule ($p=0,022$).

As a conclusion there's a relatively high possibility of a malignant lesion in thyroid incidentalomas. 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 nodule is detected, FNAB should be performed especially when the life expectation of the patient is long.

Key Words: FDG PET, cancer, fine-needle aspiration biopsy, thyroid incidentalomas, ultrasonography

9. KAYNAKLAR

1. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F ve ark. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130(6): 941-946.
2. 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; 21(6): 325-330.
3. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol* 2001; 2(3): 157-164.
4. Lazar V, Bidart JM, Caillou B ve ark. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroids specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3228-3234.
5. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D ve ark. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002; 12(9): 747-754.
6. 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; 34(4): 127-134.
7. 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; 40(6): 986-992.

8. Hsu CH, Wu CH, Chu JS. Metastatic cancer in thyroid detected by FDG PET. Clin Nucl Med 2006; 31(1): 51-52.
9. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. Semin Nucl Med 2006; 36(3): 194-205.
10. 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; 85(3): 1107-1013.
11. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. Surgery 1993; 114(4): 728-34; discussion 734-735.
12. 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; 92(5): 1630-1642
13. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126(3): 226-231.
14. 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.

15. 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: 1421-1426.
16. 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.
17. 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; 115(6): 1074-1078.
18. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M ve ark. Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* 1998; 207: 775–778.
19. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA ve ark. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med* 2007; 48(6): 896-901.
20. Are C, Hsu JF, Schoder H ve ark. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 239-247.
21. Chen YK, Chen YL, Cheng RH, Yeh CL, Lee CC, Hsu CH. The significance of FDG uptake in bilateral thyroid glands. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 117-122.
22. Ramos CD, Chisin R, Yeung HW, Larson SM, Macapinlac HA. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. *Clin Nucl Med* 2001; 26:193–197.

23. Wolf G, Aigner RM, Schaffler G, Schwarz T, Krippel P. Pathology results in [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the thyroid gland. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 1225–1230.
24. Chu QD, Connor MS, Lilien DL, Johnson LW, Turnage RH, Li BD. Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertiary referral center. *Am Surg* 2006; 72:272–275.
25. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 187–203.
26. Kwak JY, Kim EK, Yun M, Cho A, Kim MJ, Son EU, et al. Thyroid incidentalomas identified by F18-FDG PET: sonographic correlation. *AJR* 2008; 191: 598–603.
27. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PETCT. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 373-381.
28. Bong Joo Kang, Joo Hyun O, Jun Hyun Baik. Incidental thyroid uptake on F-18 FDG PET/CT: correlation with ultrasonography and pathology. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 729–737.
29. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46(5): 752-757.
30. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park KC, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006; 47: 609–615.

31. 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; 87(4): 1517-20.
32. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(6): 1675-80.
33. Hung JC. Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for (18)F-FDG injection. *J Nucl Med* 2002; 43(11): 1495-506.
34. Katz SC, Shaha A. PET-Associated Incidental Neoplasms of the Thyroid. *J Am Coll Surg* 2008; 207(2): 259-64.
35. 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* 1980; 21: 670-675.
36. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 2002; 32(1): 47-59. Review.
37. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R ve ark. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24(5): 1411-31.
38. 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).
39. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K ve ark. Whole-body 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with head

and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 202–207.

40. 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.
41. 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; 33(5): 541-52.
42. 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.
43. 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; 8(9): 765-72.
44. 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.
45. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*. 1994 Summer;4(2):225-32.
46. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1428-32.

47. 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.
48. Lerch H, Schober O, Kuwert T ve ark. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 2067-75.
49. Halnan K E. Thyroid. In: Price P, Sikora K (eds) *Treatment of Cancer*. London: Chapman and Hall 1995; 358-389.
50. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Surgical Anatomy and Technique, a pocket manual*. New York: Springer – Verlag 1995; 11-97.
51. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ ve ark. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003; 134(6): 1005-12; discussion 1012.
52. 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.
53. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH ve ark. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100(6): 1123-1129.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. Kaplan LE. Thyroid and parathyroid. in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 4th ed. New York: McGraw Hill Book Comp. Pp: 1574 - 7, 1984.
58. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13(5): 539-47.
59. Stephen J. Current medical diagnosis and treatment. Thyroid cancer. San Francisco 2010; 1021-1028.
60. Goldman L, Ausiello D. *Cecil medicine*. Thyroid cancer. Boston 2010; 1711-1713.
61. Rago T, Vitti P, Chiovato L. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 138; 41-46.
62. Rago T, Santini F, Scutari M, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Jour of Clin Endocrinol* 2007; 92(8): 2917-2922.
63. Miyagana N, Akaza H, Yamakawa M. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate: a preliminary report. *Int J Urol* 2006; 13: 1514-1518.
64. 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; 43(12): 1842-8.
65. Liu Y. Clinical significance of thyroid uptake on F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 17-23.

66. 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; 11(12): 1169-75.
67. 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; 85(3): 1107-13.
68. 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; 14(11): 3210-5.
69. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, Inubushi M ve ark. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-FDG positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocrine Journal* 2010 Feb; 57(5): 395-401.
70. Bertagna F, Giubbini R. Possible role of F18-FDG-PET/CT in differentiating benign lesions versus malignant after indeterminate fine-needle aspiration cytology. A wider and still controversial issue. *World J Surg* 2010; 268.
71. Law T, Lang B. Incidental thyroid carcinoma by FDG-PET/CT: A study of clinicopathological characteristics. *Ann Surg Oncol* 2010; 1245.
72. Rothman I, Middleton ve ark. Incidence of diffuse FDG uptake in the thyroid of patients with hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 405.
73. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, How J. Incidental thyroid PETomas: clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J Surg* 2011; 1;54(1): 232.

74. Nakamoto Yİ Tatsumi M, Hammoud D ve ark. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005; 234: 879-885.
75. Salvatori M, Melis L, Castaldi P ve ark. Clinical significance of focal and diffuse thyroid diseases identified by 18-F-FDG PET. *Biomed and Pharmacol* 2007; 61: 488-493.
76. James EM, Charboneau, JW, Hay. The thyroid. In: *Diagnostic ultrasound*, Vol.1, Rumack, CM, Wilson, Mosby-Year Book, St. Louis 1991; p.507.
77. Cappelli, C, Castellano, M, Pirola, I ve ark. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29.
78. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M ve ark. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: Comparison among ultrasonographic, cytological and histological findings. *Thyroid* 2007; 17: 1269.
79. Kakkos, SK, Scopa, CD ve ark. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 347.
80. Cappelli, C, Pirola ve ark. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol* 2005; 63: 689.
81. Bae S, Chae B, Park W ve ark. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *W Jour of Surg Onco* 2009; 7: 63.
82. 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.

83. Haugen BR, Nawaz S, Cohn A ve ark. Secondary malignancy of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Thyroid* 1994; 4(3): 297-300.
84. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR ve ark. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer* 1997; 79(3): 574-8.
85. Haber RS, Weiser KR, Pritsker A ve ark. GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 1997;7(3):363-7.
86. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.
87. Gharib H, Papini E, MD, Paschke R, Duick S ve ark. American association of clinical endocrinologists (AACE), and European thyroid association (ETA) medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1).
88. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi**KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU**

ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid dışı bir nedenle çekilen 18-F FDG PET'te saptanan tiroid tutulumlarının değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Murat Faik Erdoğan		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ BE/BY ☐ DİĞER ☐	DİĞER ise belirtiniz:	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐ ULUSLAR ARASI ☒

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08-142	Tarih: 01 Mart 2010
	Prof.Dr.Murat Faik Erdoğan'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>İsmail Hakkı Ayhan</i>
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ahmet Demirkazık</i>
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ajlan Tükün</i>
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Nuhan Puralı</i>
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H.Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Bülent Gümüşel</i>
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H.Serap Sivri</i>
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Banu Çakır</i>
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Muharrem Özen</i>
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Volkan Kavas</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Gülsüm Aslan</i>

* :Araştırma ile İlişki
 ** :Toplantıda Bulunma

Junyamin KARATAŞOĞLU
 A.Ü. Tıp Fakültesi
 01.03.2010