



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**18F-FDG PET/CT'DE SAPTANAN İNSİDENTAL TİROİD
LEZYONLARIN YÖNETİM ALGORİTMASI VE KLİNİK ÖNEMİ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir YERLİKAYA

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

18F-FDG PET/CT'DE SAPTANAN İNSİDENTAL TİROİD LEZYONLARIN YÖNETİM ALGORİTMASI VE KLİNİK ÖNEMİ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir YERLİKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a, hastaların ultrasonografik incelemelerini ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerini gerçekleştiren sevgili Uzm. Dr. Özlem DOĞAN'a, tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalından Sayın Uzm. Dr. Deniz ÖZEL ERKAN'a 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 olduklarını hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 18F-FDG/PET-CT	4
2.2 Tiroid insidentaloması.....	7
2.3 SUV MAX:	7
2.4 Tiroid Nodülüne Yaklaşım.....	8
2.5.Tiroid Tümörleri	14
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	19
3.1 Hasta Popülasyonu	19
3.2 18-F-FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirilmesi.....	20
3.3. Hormonal Testlerin Değerlendirilmesi	21
3.4. Ultrasonografik Değerlendirme	22
3.5. Tiroid Sintigrafisi	23
3.6. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)	23
3.7 Sitopatolojik İnceleme	24
3.8 Klinik Değerlendirme	25
3.9. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	29
6.SONUÇ	50

7.ÖZET	51
8. ABSTRACT.....	53
9. KAYNAKLAR	55
10. EKLER.....	62



KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Anti-TPO	Anti-tiroid Peroksidaz
μCi	Mikrocurie
μg	Mikrogram
18-F-FDG	18-F-Florodeoksi Glukoz
99m Tc	99m Teknesyum
Anti-Tg	Anti-tiroglobulin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kanser
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FTC	Foliküler Tiroid Kanseri
GLUT 1	Glukoz Taşıyıcısı 1
I-131	İyot 131
İV	İntravenöz
MBq	Megabecquerel
mCi	Milicüri
MEN	Multipl Endokrin Neoplazi
MHz	Megahertz
MR	Manyetik Rezonans
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
PTK	Papiller Tiroid Kanseri
RAI	Radyoaktif İyot Tedavisi
ROI	Region Of Interest
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tetraiyyodotironin
SUV	Standart Uptake Value
SUVmax	Maximum Standart Uptake Value
TFT	Tiroid Fonksiton Testi
Tg	Tiroglobulin
TI	Tiroid İnsidentoloma

TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TRab	Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör Antikoru
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TT	Total Tiedektomi
USG	Ultrasonografi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: Monaco tarafından önerilen tiroid hastalıkları sınıflaması (47)	9
Tablo 3. 1 18-F-FDG PET/BT’de tiroid bezinde fokal veya diffüz aktivite saptanan ve ileri incelemelere gidilebilen 71 hastanın PET/BT görüntüleme endikasyonları	20
Tablo 3. 2 Sonografik özellikler, tahmini malignite riski ve İİAB önerileri.....	24
Tablo 3.3 Tiroid sitopatolojisi raporunda Bethesda sınıflaması: Tanısal kategoriler ve malignite riski.....	26
Tablo 4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri.....	29
Tablo 4.2 Hastaların tanı evresi, aldığı tedaviler ve tedavi sayıları	30
Tablo 4.3 Çalışmaya Alınan Hastaların Hormonal ve Görüntüleme Özellikleri ..	31
Tablo 4.4 FDG tutulum paternleri ve SUVmax tutulumları	31
Tablo 4.5 18F-FDG PET-CT’de İnsidental tiroid tutulumu olan hastaların karakteristik özellikleri	32
Tablo 4.6 Primer kanser tipine göre, benign ve malign Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) sitoloji sonuçlarının dağılımı	35
Tablo 4.7 18-F-FDG PET/BT’de insidental olarak saptanan benign ve malign tiroid lezyonlarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.8 ROC Eğrisi Kordinatlarına Göre alınan SUVmax Cut-Off Duyarlılık ve Spesifite Gösterimi.....	37
Tablo 4.9 18F-FDG PET-CT’de İnsidental tiroid tutulumu olan hastaların karakteristik özellikleri	41
Tablo 5.1 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) yapılmamış olan hastaların verileri.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 18-F-FDG PET/BT’de tiroidde fokal ve diffüz aktivite örnekleri [94] .	22
Şekil 3. 2 Tiroid nodüllerinin sonografik patternine göre malignite riski[57]	25
Şekil 4. 1 Primer tanılar açısından hasta dağılımları grafiği	30
Şekil 4. 2 Tüm Hastaların 18F-FDG Tutulum Paternleri ve TİİAB Sonuçları.....	34
Şekil 4. 3 Hastaların Sitoloji Sonuçları Dağılım Grafiği	34
Şekil 4. 4 Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerlerinin dağılımını gösteren boksör torbası grafiği.....	38

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Güncel uygulamalarda, malign tümörü olan hastalarda, metastatik hastalığın yerini belirlemede ve evrelendirilmesinde, 18F-FDG PET/CT onkolojide önemli bir tüm vücut görüntüleme aracıdır [1, 2].

18F-FDG PET/CT'nin Kanserlerin evresinin belirlenmesi, yeniden değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yaygın bir şekilde kullanımı artmakta ve 18F-FDG PET/CT ile tespit edilen insidental tiroid insidansı giderek artmakta [3].

18F-FDG PET/CT normal tiroid bezinde alımı homojen ve düşük yoğunluktadır; bu yüzden normal tiroid bezi genellikle 18F-FDG PET/CT taramada görüntülenmez [1, 2]. Fakat tiroid bezindeki fokal veya diffüz 18F-FDG alımı olan tiroid insidentaloma terimi nispeten yaygın rastgele saptanan bir bulgudur. 18FDG-PET / BT ile saptanan tiroid insidentaloma prevalansı % 0.1-4,3 arasında değişmekte ve bu lezyonların malignite riski % 10.3 ile % 80.0 arasında değişmektedir [4-6]. Durumların % 0,6-3,3 'ünde tiroidde diffüz 18F-FDG artışı rapor edilmiştir. Bazı yazarların diffüz 18F-FDG tutulumunu normal bir değişken olarak rapor etmelerine rağmen, birçok başka çalışmada böyle bir tutulumun otoimmün tiroidit, hipotiroidi, tirotoksikoz ilgili olabileceği belirtilmiştir [1, 7, 8].

Tiroid insidentaloması; bilinen bir tiroid hastalığı öyküsü olmayan kişilerde yapılan USG/BT/MRI/PET-CT gibi görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen saptanan tiroid lezyonu olarak tanımlanmaktadır [9]. Son derece hassas görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve daha sık kullanılmasıyla insidental saptanan tiroid lezyonlarının sıklığı giderek artmaktadır [10]. Tiroid nodülleri son yıllarda artan sıklıkta görülmektedir. Erişkin nüfusta palpabl tiroid nodül sıklığı % 4-7 arasındadır [11, 12]. Tanı yöntemi olarak yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) kullanıldığında ve deneyimli radyolog tarafından değerlendirildiğinde bu oran % 19-67'lere kadar çıkabilmektedir [13]. CT veya MRI'da ise % 16-56'lara kadar görülebilmektedir. Otopsi serilerinde, tiroid bezinde en az bir nodül bulma sıklığı % 50 olarak rapor edilmektedir [14].

Tiroid nodülü, tiroid bezi içerisinde yer alan, palpasyonla veya görüntüleme yöntemleri ile tiroid parankiminden farklı olan lezyonları tanımlamak için kullanılır [15].

Tiroid nodülleri çoğunlukla benign özellikte olup yaklaşık olarak %5'i maligndir [16, 17]. Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (papiller tiroid karsinomu % 80 ve folliküler karsinoma % 10-15) oluşturmaktadır [18].

Tiroid kanseri tüm malign tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. En sık görülen endokrin kanseridir ve genellikle iyi seyirli ve uzun süreli yaşam ile tanımlanmıştır [19, 20].

Ö.Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer tiroid kanseri veya tiroide uzak metastaz varlığı 18F-FDG PET/CT'de fokal F-FDG tutulumu olanlarda % 31,3, diffüz tutulumu olanlarda % 8,3 olarak belirlendi [21].

Malign tiroid lezyonlarının maksimum standart alım değerinin (SUV max), iyi huylu tiroid lezyonlarınınkinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kang ve arkadaşları [22] tarafından yapılan bir çalışmada yüksek bir SUVmax (>9) belirgin bir şekilde kanser olasılığının yüksekliğini gösterdi ($p<0,005$). Fokal tiroid lezyonlarının kötü huylu olma potansiyelinin yüksek bir SUVmax ile artmasına rağmen, daha düşük bir SUVmax kanser riskini elememiştir [1, 22, 23].

Ayrıca malign lezyonları benign lezyonlardan ayıran belli bir SUVmax sınır değeri bulunmamaktadır. FDG PET/BT ile saptanan bir tiroid insidentaloması için, eğer hastanın yaşam beklentisi varsa, sitolojik inceleme yapılması, genellikle SUVmax değerinden bağımsız olarak önerilmektedir [24].

Tiroidde saptanan yüksek aktivitenin doğrulanması ve tutulum gösteren lezyonun değerlendirilmesi için tiroid fonksiyon testlerinin, tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi ve ultrasonografik inceleme ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması gerekmektedir [25, 26].

Bu çalışmanın amacı, Onkoloji kliniğimizde takipli hastalarda 18F-FDG PET/CT' de görüntülenen tiroid bezinde insidental saptanan fokal veya diffüz 18F-FDG

tutulularının yaklaşım algoritmasını, klinik önemini ve malignite riskini belirlemeyi değerlendirmek.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 18F-FDG/PET-CT

Tıbbi onkolojide USG, BT ve MRG gibi anatomik bilgi sağlayan görüntüleme yöntemleri her zaman yeterli olmamaktadır ve biyokimyasal değişiklikleri tespit eden fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç artmaktadır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan, pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden oluşan annihilasyon fotonlarının üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Malign hücreler farklılaşmaları sırasında yapı ve metabolizmalarında bazı değişikliklere uğramaktadırlar. DNA sentezinde, aminoasit kullanımında ve glikoliz hızında artış bunların başlıcalarıdır. Amaç kullanılan uygun radyofarmasötikler ile hücresel düzeyde izlenen bu süreçlerin görüntülenmesidir [27].

1973 yılında ABD’de ilk PET cihazı kullanılmıştır. Araştırma sonuçlarında yeni buluşlar ile ileri PET cihazları geliştirilmiştir [28]. PET’in bazı tümörleri görüntülemedeki başarısının anlaşılması ile birlikte 1990’lı yıllarda onkolojik kullanımı önemli ölçüde artış göstermiştir. BT ile PET cihazının birleştirilmesi ile geliştirilen FDG-PET/BT ile lezyonun metabolik ve anatomik ayrıntıları tek görüntüleme ile tespit edilebilmektedir. Böylece fizyolojik birikim yerleri daha iyi gösterilerek yanlış pozitifliklerden daha kolay ayırt edilmesi sağlanmıştır [29]

Entegre PET/BT sistemlerinde BT dedektörü yerleştirilmesiyle X-ışını kullanımı sayesinde radyonüklid transmisyona gerek kalmamıştır. Radyasyon maruziyetini artırsa da bu yöntem ile çok düşük gürültü düzeyi ile ve çok daha kısa sürede atenüasyon düzeltilmesi yapılabilmektedir [30]. 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. Sonuç olarak; gelişmiş entegre PET/BT sistemleri ile anatomik ve fonksiyonel görüntüler birleştirilerek değerlendirilebilmektedir. Hem daha iyi anatomik lokalizasyon yapılabilmekte hem de doğru tanı oranı artmaktadır [31]. FDG-PET/BT bu özellikleriyle, morfolojik değişikliklere dayanarak tümör tespiti yapan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden ayrılmaktadır [7, 32].

Pozitron yayıcı radyofarmasötikler, tümör metabolizmasındaki endojen moleküller ile işaretlenip görüntüleme ajanı olarak kullanılabilirler. Pozitron yayan pek çok izotop siklotronlarda (flor-18, oksijen-15, nitrojen-13, karbon-11) ya da jeneratör sistemlerinde (rubidyum-82) üretilmektedir. Günümüzde PET/BT çalışmalarında en çok kullanılan radyonüklid 110 dakika yarı ömrü olması, dağıtım ve kullanım kolaylığı nedeniyle flor-18'dir. Siklotronda oksijen-18'in protonla bombardımanı sonucunda elde edilir. Bu şekilde oluşturulan flor-18, glukoz analoguyla bağlanarak 18F-FDG (2-floro-2-deoksi-D-glukoz) üretilmektedir. PET uygulamalarının yaklaşık % 90'ını FDG çalışmaları oluşturmakta olup tıbbi onkoloji alanında FDG-PET kullanımı giderek artmaktadır [33].

Malign hücreler çoğunlukla bölünme, çoğalma, büyüme ve çevre dokuya yayılma eğilimindedirler. Bunlardan dolayı enerjiye ihtiyaç duyarlar. 1930'lu yılların sonlarına doğru Alman biyokimyager Otto Warburg, tümör hücrelerinin çoğunun temel enerji kaynağı olarak glukozu kullandığını göstermiştir. Tümör hücrelerinde glukoz kullanımının artmış olması FDG'nin tümör görüntülemesinde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Tümör çapı artıkça, oksijen tüketimi azalır ve anaerobik glikoliz artar [34]. Tümör hücrelerindeki artmış oranda glikolize bağlı özellikle GLUT1 gibi glukoz transport proteinleri (GLUT 1-4) düzeyleri artar. FDG hücre içine alındıktan sonra tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha çok sentezlenen intrasellüler heksokinaz enzim ile fosforilize edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür [35]. Oluşan FDG-6-fosfat molekülü, glukoz- 6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığından bu aşamadan sonra katabolize edilmez ve hücre içinde birikerek PET görüntüleme yapılmasına

olanak verir [36]. Bu yüzden 18F-FDG tutulumu kalp, beyin ve tümör hücreleri gibi aktif glikoliz gösteren dokularda daha belirgindir. Bu olaya “metabolik kapan” da denmektedir [37].

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir [38].

Beyin hücrelerinde aktif glukoz kullanımından dolayı genellikle çok yoğun FDG tutulumu gözlenir. Boyundaki lenfoid doku, palatin tonsillerin, waldeyer halkasındaki lenfatik doku ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu gösterir. Boyundaki larengeal kaslar ve masseter kas grubunda FDG tutulumu gözlenebilir[39]. Myokardial FDG tutulumu; toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG’ye ait myokard aktivitesi izlenir [40].

FDG’nin fizyolojik renal atılımından dolayı böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir [41]. Hafif heterojen düzeyde artmış karaciğer aktivitesi F-18 FDG PET görüntülemeye sıklıkla izlenen bir bulgudur. Sindirim sisteminde değişik seviyelerde tutulum görülebilir. Özellikle sağ hemikolonda bazen yoğun birikimler izlenebilmektedir [42]. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan akut kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir [43]. Genç bayanlar ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda düşük yoğunluklu ve diffüz olarak FDG tutulumu gözlenebilmektedir [41].

Tiroid bezinde 18F-FDG PET/CT alımı homojen ve düşük yoğunluktadır; bu yüzden normal tiroid bezi genellikle 18F-FDG PET/CT taramada görüntülenmez [1, 2]. Tiroidin FDG tutulumu nispeten değişkenlik gösterir. Graves’de ve subakut tiroiditlerde ve Hashimoto tiroiditinde de belirgin diffüz bir tutulum görülebilir. Fokal tutulum tiroid nodüllerinde görülebilir, nodülün malign olma olasılığını artırır. Fokal tutulumlar ileri tetkik açısından değerlendirilmelidir [44]. İyi diferansiye tiroid kanseri, düşük FDG tutulumu ve yüksek iyot affinitesi göstermekte iken az diferansiye maligniteler, anaplastik karsinom ve Hurtle

hücreli karsinom gibi tümörler yüksek FDG tutulumu gösterir veya iyot tutulumu göstermezler [44].

Farklı endikasyonlar nedeniyle yapılan tüm vücut PET çalışmalarında zaman zaman tiroid glandında insidental olarak artmış FDG tutulumları görülebilmektedir.

2.2 Tiroid insidentaloması

Bilinen bir tiroid hastalığı öyküsü olmayan kişilerde yapılan USG/BT/MRI/PET-CT gibi görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen saptanan tiroid lezyonu olarak tanımlanmaktadır [9].

Son derece hassas görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve daha sık kullanılmasıyla insidental saptanan tiroid lezyonlarının sıklığı giderek artmaktadır [10].

18FDG-PET/BT ile saptanan tiroid insidentaloma prevalansı %0.1-4,3 arasında değişmekte ve bu lezyonların malignite riski % 10.3 ile % 80.0 arasında değişmektedir [4-6]. Durumların %0,6-3,3'ünde tiroidde diffüz 18F-FDG artışı rapor edilmiştir. Bazı yazarların diffüz 18F-FDG tutulumunu normal bir değişken olarak rapor etmelerine rağmen, birçok başka çalışmada da böyle bir tutulumun otoimmün tiroidit, hipotiroidi, tirotoksikoz ilgili olabileceği belirtilmiştir [1, 7, 8].

2.3 SUV MAX:

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayrımını değerlendirmede kullanılan kantitatif değer (SUV); standart uptake değeridir.

SUV'nin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen doz ve hasta ağırlığı ile normalize edilir [45].

$SUV = ROI \text{ deki ortalama aktivite} / \text{enjekte edilen doz} / \text{vücut ağırlığı}$ [45].

Malign tiroid lezyonlarının maksimum standart alım değerinin (SUV max), iyi huylu tiroid lezyonlarınınkinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kang ve arkadaşları [22] tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek bir SUVmax (>9) belirgin bir şekilde kanser olasılığının yüksekliğini gösterdi ($p < 0,005$). Fokal

tiroid lezyonlarının kötü huylu olma potansiyeli yüksek bir SUVmax ile artmasına rağmen, daha düşük bir SUVmax kanser riskini elememiştir [1, 22, 23].

Ayrıca malign lezyonları benign lezyonlardan ayıran belli bir SUVmax sınır değeri bulunmamaktadır. FDG PET/BT ile saptanan bir tiroid insidentaloması için, eğer hastanın yaşam beklentisi varsa, sitolojik inceleme yapılması, genellikle SUVmax değerinden bağımsız olarak önerilmektedir [24].

2.3 Tiroid Hastalıkları Sınıflandırılması

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tarafından ilk olarak 1969 yılında tiroid hastalıkları ile ilgili geniş bir sınıflama yapılmış ve guatr; tiroid bezi boyutundaki artış dikkate alınmaksızın, toksik ve nontoksik olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Ancak günümüzde, tiroid fonksiyon bozuklukları hedef doku düzeyinde ayırt edilebilmekte ve reseptör-post reseptör patofizyolojisi bilinmektedir [46]. Tiroid hastalıklarının zaman içerisindeki fonksiyonel değişimleri ve klinik gidişatları bilinmektedir. Bu veriler göz önünde bulundurularak Monaco tarafından tiroid hastalıklarının farklı bir sınıflaması yapılmıştır [47]. (Tablo 2.1)

2.4 Tiroid Nodülüne Yaklaşım

Tiroid nodülü, tiroid bezi içerisinde yer alan, palpasyonla veya görüntüleme yöntemleri ile tiroid parankiminden farklı olan lezyonları tanımlamak için kullanılır [15].

Tiroid nodülleri son yıllarda artan sıklıkta görülmektedir. Erişkin nüfusta palpabl tiroid nodül sıklığı %4-7 arasındadır [11, 12]. Tanı yöntemi olarak yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) kullanıldığında ve deneyimli radyolog tarafından değerlendirildiğinde bu oran %19-67'lere kadar çıkabilmektedir [13]. CT veya MRI da ise %16-56'lara kadar görülebilmektedir. Otopsi serilerinde, tiroid bezinde en az bir nodül bulma sıklığı %50 olarak rapor edilmektedir [14]. Prevalans yaşla ve iyot eksikliği ile artmaktadır. Tiroid nodülünün klinik olarak önemi ise %5-15 arasında bulunan tiroid kanseri olma olasılığıdır [16, 17].

Tablo 2. 1: Monaco tarafından önerilen tiroid hastalıkları sınıflaması (47)

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 egzogen 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 egzogen tiroid hormon alımı (tirotoksikosis factitia ve iatrojenik)
2. Postenflamatuvar ya da tiroid destrüksiyonu sonucu
3. Amiodaron kullanımı
C. Geçici hipertiroidizm
III. potiroidizm
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.)

Tiroid nodülleri solid, kistik, tek veya birden fazla olabilmektedir. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısını, tiroid ve tiroid dışı hastalıklar oluşturur. Subakut tiroidit ve kronik lenfositik tiroidit nodüler bir görünüme neden olabilir. Nadir durumlarda infiltratif bozukluklar (örn; Hemokromatoz) veya metastatik bir tümör, paratiroid kisti, lipoma veya paraganglioma tiroid nodülünü taklit edebilir [48]. Tiroid nodüllerinin, hormon sentez bozukluğu veya iyot eksikliğine bağlı olarak Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısının artması ile fokal hiperplazi alanlarının meydana gelmesi sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir. Hem çevresel hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir [49]. Tiroid nodülünün yönetiminde en önemli adım nodülün malignite riskini belirleyebilmektir. Bunun için klinik değerlendirme ve İİAB en uygun yöntemlerdir. Klinik değerlendirme; öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve USG'yi içermektedir. Tiroid kanseri açısından aile öyküsü önemli olup ailede tiroid malignite öyküsü (MEN 2, familial papiller tiroid kanseri) mutlaka sorgulanmalıdır [50, 51]. Baş ve boyuna radyasyon öyküsü öğrenilmelidir. Nodüllerin çocukluk ve adolesan döneminde var olup olmadığı bilinmelidir [52]. Son yıllarda yapılan görüntüleme tetkiklerinde artış olması nedeniyle semptomu olmadan başvuran hasta sayısı azımsanmayacak düzeydedir. Hastalar genellikle boyunda fark ettikleri şişlik nedeniyle başvururlar. Bir tiroid nodülünün hızlı büyümesi, tiroid kanseri varlığını destekler ama iyi huylu bir tiroid nodülü içine kanama veya kist olabilir. Ses kısıklığının yakın zamandaki başlangıcı, rekürren laringeal sinirin tümör invazyonuna veya nodül basısına bağlı olabilir. Disfaji veya anterior boyun rahatsızlığı malign bir nodül ihtimalini güçlendirir, ancak bu belirtiler iyi huylu bir nodül ile de ortaya çıkabilir [53]. Bir nodül saptandığında nodülün kıvamı, boyutları, hareketliliği değerlendirilmeli ve boyunda lenfadenopati muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Fizik muayenede sert, düzensiz sınırlı bir nodül ve lenfadenopati varlığı maligniteyi düşündür [54].

Tiroid nodüllerinde kanser riskinin arttığı durumlar:[55]

- *Birinci derece yakınlarında diferansiye tiroid kanser öyküsü
- *Çocukluk veya adolesan dönemde baş-boyun radyasyon öyküsü
- *Erkek olması

*Tiroid tarafından 18F-FDG fokal tutulum

*Kişide veya aile öyküsünde multiple endokrin neoplazi tip 2 veya Ailevi Medüller tiroid kanseri

*Serum kalsitonin düzeyi > 50 ila 100 pg / ml

*Bir nükleer reaktör kazasının olduğu çevrede yaşama

Tiroid nodülü tespit edilen kişilerde TSH rutin olarak istenmelidir ve normal sınırlarda ise serbest T3 ve T4 ölçümü ek bir katkı sağlamaz. Ancak serbest T3 ve T4, anti TPO, Anti TSH reseptör antikor (TRAb) TSH'nın anormal olduğu durumlarda ayırıcı tanı için ölçülür [56].

Düşük veya algılanamayan düzey, fonksiyonel bir nodülü düşündürür. Bu durumda nodülün fonksiyonunu belirlemek için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Ötiroid hastalarda tiroid peroksidaz veya tirolobulin antikorlarının rutin ölçümü belirtilmemiştir. Serum tiroglobülin ölçümü bir nodülün değerlendirilmesinde yararlı değildir. Medüller tiroid karsinomasının erken saptanması için serum kalsitoninin rutin ölçümü önerilmiştir ancak Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarında önerilmemektedir [55, 57-59].

Tiroid nodüllerin sonografik incelemesi fizik muayenenin bir parçası olarak düşünülmeli ve klinisyen tarafından uygulanmalıdır. Tiroid nodülünden şüphelenilen, nodüler guatrı veya radyolojik bulgusu (BT, MR veya 18FDG-PET'de saptanan insidental nodülleri) olan tüm hastalara tanısal tiroid USG yapılmalıdır. Tiroid USG uygulaması kolay, pratik, ucuz ve tiroid bezinin görüntülenmesinde en duyarlı yöntemdir. Tiroid USG ile tiroid bezin transvers ve vertikal boyutları, nodülün boyutu, yapısı (kistik, solid veya karışık) ve ekojenitesi (hipoekoik veya hiperekoik), doppler ile bezin tümünün ve nodülün vaskülaritesi, tiroid parankiminin ekojenitesi, kalsifikasyonlar, lenf nodlarının durumu görüntülenir. Ayrıca USG eşliğinde tiroid nodüllerine biyopsi yapılabilir. USG tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutunu takipte de yararlıdır [60].

Tiroid nodüllerine İİAB şu durumlarda önerilir[57].

A) Güçlü şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1 cm nodüller

B) Orta düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1 cm nodüller

C) Düşük düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1.5 cm nodüller

Şu durumda İİAB önerilebilir

D) Çok düşük düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip (Örn: spongioform) >2 cm

Şu durumlarda tanısal amaçlı İİAB yapılması gerekli değildir (Şekil 1, Tablo 4):

E) Yukarıdaki kriterleri taşımayan nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

F) Saf kistik nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Ultrasonografik değerlendirmeden sonra tanıda diğer önemli bir basamak olan İİAB'de sitopatolojinin raporlanmasında 'Bethesda Tanı Sınıflaması'na göre yapılması gerektiği güçlü öneri olarak sunulmaktadır [61, 62]. Bethesda Sistemine göre altı tanısal kategori bulunmakta ve literatür taramaları ve uzman görüşleri göz önüne alınarak her kategori için ön görülen bir kanser riski bulunmaktadır.

Klinik ya da ultrasonografik olarak benign bulguları olan ve sitolojisi benign olarak değerlendirilen nodüller klinik olarak takip edilmelidir [15, 63]. Klinik ve USG değerlendirme 6-18 ayda bir yapılmalıdır. Bu süreyi belirleyen şey nodülün klinik ve USG özellikleridir. Klinik izlem sırasında nodülde büyüme, kistik içeriğin kaybolması ya da şüpheli ultrasonografik değişim olursa TİİAB tekrarı gereklidir [63]. Nodül boyutunda küçük değişiklikler, biyopsi tekrarı gerektirmez ancak nodül volümünde %50 artış olması, 2 ya da 3 boyutta en az 2 mm (%20) artış varsa bu durum nodülün büyümesi olarak kabul edilir ve TİİAB gerektirir [58]. Tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi kararı ve yöntemi İİAB sonucuna göre

planlanmaktadır. İİAB tiroid nodüllerinde uygulanan cerrahi tedavi oranını azaltıp, yapılan ameliyatlarda malignite oranını artırmıştır.

Tiroid nodülünde cerrahi tedavi düşünülebilecek hasta grupları, malignite şüphesi olan, genç hastalarda toksik adenom, lokal bası semptomlarına neden olan büyük nodüller, rekürren ve 4 cm'nin üzerinde bulunan kistler ve kozmetik problemlere yol açan nodülleri içermektedir.

2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda diferansiye tiroid tümörler için cerrahi öneriler:[57]

A) >4 cm tiroid kanseri olan veya büyük ekstratiroidal yayılımı olan (klinik T4), veya nodlara klinik olarak belirgin metastazı mevcut olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda başlangıçtaki cerrahi girişim, bir kontrendikasyon yoksa total veya totale yakın tiroidektomi ile birlikte primer tümörün gross çıkarılmasını kapsamalıdır.

B) Tiroid kanseri boyutu >1 cm, <4 cm olan; ekstratiroidal yayılımı olmayan hastalarda, lenf nodu metastazının klinik kanıtı olmadığında (cN0), ilk cerrahi yaklaşım bilateral (total veya totale yakın tiroidektomi) olabileceği gibi unilateral bir prosedür (lobektomi) de uygulanabilir. Lobektomi tek başına düşük riskli papiller ve folliküler kanserlerin başlangıç tedavisi için yeterli olabilir ancak tedavi ekibi RAI tedavisi uygulayabilmek, hastalığın karakterine göre takibi kolaylaştırmak için veya hastanın tercihlerinin dikkate alarak total tiroidektomi yapmayı tercih edebilir.

C) <1 cm tiroid kanseri olan, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve klinik N0 hastalarda cerrahi yapılacaksa başlangıçtaki cerrahi yaklaşım, eğer ki kontralateral lobun çıkarılması için açık bir endikasyon yoksa lobektomi olmalıdır. Küçük, unifokal, intratiroidal karsinomlarda daha önce baş boyun radyasyon öyküsü, familial tiroid karsinomu veya klinik olarak tespit edilebilir servikal nod metastazı yoksa tek başına lobektomi yeterli bir tedavidir.

2.5.Tiroid Tümörleri

Tiroid kanseri tüm malign tümörlerin yaklaşık %1 ini oluşturur. En sık görülen endokrin kanseridir ve genellikle iyi seyirli ve uzun süreli yaşam ile tanımlanmıştır [19, 20].

Bu oran, tüm maligniteler içerisinde kadınlarda %2, erkeklerde %0,5 sıklığındadır [64]. Kadınlarda dördüncü-beşinci dekatlar arasında erkeklerde ise altıncı-yedinci dekatlar arasında pik yapmaktadır [65]. Türkiye’de tiroid kanseri insidansı ile ilgili yapılan bir çalışmada her 100.000 kişiden 8’inde tiroid kanseri görülebileceği bildirilmektedir [66].

Tiroid kanserleri tiroid dokusunun epitelyel ve non-epitelyel kısımlarından gelişir. Tiroid foliküler epitelinde papiller, foliküler ve anaplastik kanserler köken alır. Tiroidin diğer kanserleri medullar, primer lenfoma, sarkom ve diğer organlardan tiroide yayılan yani metastaz yapan kanserlerdir [67, 68].

Tiroidin metastatik kanserleri en sık meme, kolon, böbrek ve melanomun metastaz yapması olarak görülür. Bunların dışında multipl endokrin neoplasi ve izole ailesel medullar tiroid kanserleri de görülmektedir[69]. Tiroid kanserlerinin %90’ ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (papiller tiroid karsinomu %80 ve folliküler karsinoma %10-15) oluşturmaktadır[18, 70].

Papiller Tiroid Kanseri: Tüm tiroid kanserlerinin içerisinde en sık görülen ancak en az agresif olan tipidir [71]. Çocukluk çağı ayrı olmak üzere bütün yaş gruplarında kadınlarda, erkeklerden üç misli daha sık görülür [72]. Radyasyon en iyi bilinen risk faktörü olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir [73, 74].

Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET proto onkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur [64, 75] RET protoonkogendeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder [75, 76]. Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde saptanması ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir [76] [77]. Papiller tiroid kanseri

lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Diğer neoplasımların tersine boyun bölgesine lenfatik yayılımın surviyi etkilemediği görülmektedir [72]. Uzak metastaz olguların %20'sinde gelişebilir, en sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur [64]. Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte %2, 10 yıllık takipte %4, 20 yıllık takipte ise %5'tir [75]. Bazı hastalarda papiller kanser, kötü diferansiye tipe veya anaplastik kansere dönüşüm gösterebilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık %98, pozitif prediktif değeri ise %99 oranlarındadır [72, 78]. WHO papiller tiroid kanserinin 15 farklı tipini tanımlamıştır [72]. En sık görülen tipi foliküler varyantı olup, foliküler adenom veya foliküler kanserle benzerlik gösterir, esas ayrım çekirdekteki farklılaşmaya dayanılarak yapılır [72, 79]. Tall-cell tipi en agresif tip olup, yaklaşık tiroid papiller kanserlerin %1'ini oluşturur. Hurthle veya oksifilik tip, Hurthle hücreli kanser bulgularını yansıtmakta olup, çekirdek bulguları papiller tiroid kanserine benzemektedir[69]. Bu nedenle Hurthle Hücreli Kanser hem papiller hem de foliküler tipin varyantı olarak sınıflandırılmıştır. Diffüz sklerotik tip papiller kanser ise çocuklarda yaygın olarak görülür [72].

Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır[80, 81].

Bununla birlikte, sıklıkla multifokal olması, tanı anında yaklaşık %80'inde servikal lenf nodlarında mikrometastazların olması ve hastaların yaklaşık %10-%15'inde akciğerde gizli metastazlarının olması bu tümöre hassasiyetle yaklaşılmamasını gerektirir[71]

Foliküler Tiroid Kanseri: Foliküler tiroid kanserleri tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık %5-%10 oranında ve daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülürler [64, 72, 78].

Daha ileri yaşta (ortalama 50 yaş) görülür. Folliküler tiroid kanseri, kadınlarda erkeklerden yaklaşık üç kat fazla görülmektedir. Guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde daha sık görülebilir. Genelde soliter nodül şeklindedir. Tümör kapsüllüdür, yavaş gelişir. Sitolojik olarak adenom-karsinom ayrımını yapmak zordur; ayrımında en önemli özellik kapsül ve kan damarı invazyonunun olmasıdır.

Patogeneğinde, ras onkogeni aktivasyonu, MEN1 gen mutasyonları ile PPAR gama fonksiyon kaybı rol oynamaktadır[82]. Foliküler kanserlerde RAS onkogeninde nokta mutasyonu olguların %40'ında görülür. Fonksiyonu tirozin kinaz membran reseptöründen gelen sinyalleri MAPK yolağına taşımaktır. PAX8 geni tiroid foliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak rol oynar. Bu faktörle birlikte PPAR γ 'de değişiklik görülmektedir[76]. Papiller kanserden farklı olarak vasküler invazyon, hematogen yayılım, kemik, akciğer ve karaciğer metastazları sıktır[64, 83].[84]. Lenf nodu metastazı %10'dan az görülür. Foliküler kanser tipik olarak daha ileri yaşta görüldüğünden, papiller tiroid kanserine göre daha kötü klinik seyre sahiptir. Yaygın uzak metastazlar ve mortalite ile yüksek ilişkilidir. Kadınlarda genelde erkeklerden daha iyi prognoza sahiptir[85]. Literatürde tiroid dokusu içinde sınırlı olmasına rağmen uzak metastazlar bildirilmiştir. Bazen izole metastazlarla tesadüfen saptanabilmektedir. Bu durumlarda dahi total tiroidektomi vazgeçilmezdir[65, 83].[84].

Hürthle Hücreli Karsinom: Hurthle hücre neoplazm olarak belirtilmesi için tümöral kitlenin enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %75'ten fazlasının Hurthle hücreleri içermeleri gerekmektedir. Foliküler kansere göre daha kötü prognozla ilişkili olabilir, belki de tümörün radyoaktif iyot almadaki zayıf afinitesi ile ilişkilidir. Bir çalışmada, foliküler kanser için 10 yıllık hastalıksız sağkalım %75, Hürthle hücre kanseri için %41 olarak belirtilmiştir.[86]. Hürthle hücresel lokal nükslerin oranı arttığı gösterilmiştir[85].

Kapsüler ve çevre yapılarına invazyon, kan damarı invazyonu, uzak metastaz gibi karakteristik özelliklerinin olması Hurthle hücreli tiroid karsinomlarının adenomlardan ayırt edilmesini sağlar [83]. [65].[84].

Medüller Tiroid Karsinom (MTC): Tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinin nöroendokrin tümörüdür. MTC, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tiroid kanserlerinin yaklaşık %1 ila %2'sini oluşturur [87]. Kalsitoninin üretimi bu tümörün karakteristik bir özelliğidir. C hücreleri embriyonik sinir hücresi krestinden kaynaklanır. Bunun sonucu olarak, medüller karsinomlar genellikle karsinoid ve adacık hücreli tümörler gibi diğer nöroendokrin tümörlerin klinik ve histolojik özelliklerine sahiptir. Medüller tiroid kanserlerinin çoğu sporadiktir.

Sporadik vakalar tüm vakaların yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Yaşamın dördüncü ve altıncı on yılında görülür [87]. Bununla birlikte, yaklaşık %25'i, çoklu endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir parçası olarak aileseldir.[87]

Sistemik semptomlar tümörün hormonal sekresyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kalsitonin, kalsitonin geni ile ilgili peptid veya diğer maddelerin tümör salınımı ileri hastalığı olan hastalarda ishale veya flushing'e neden olabilir. Ayrıca zaman zaman tümörler, ektopik Cushing sendromuna neden olan kortikotropini (ACTH) salgırlar.

MTC'li birçok hastada, hastalık teşhis sırasında çoğunda metastaz yapmıştır. Hastaların yaklaşık %70'inde klinik olarak saptanabilir servikal lenf nodu tutulumu vardır, %15'e kadar üst aerodisteplastik kompresyon veya yutma güçlüğü veya ses kısıklığı gibi belirtiler görülür ve yaklaşık %5 ila %10'unda uzak metastatik hastalık bulunur[87] [88]. En sık; boyun lenf bezleri, mediasten, karaciğer, akciğer ve kemiklerde metastazlar görülebilir. Hastaların prognozu çok kötü olmayıp 10 yıllık sağ kalım oranı %75-85'tir. Hastalık tiroide sınırlı ise bu oran %95,6'dır. Fakat uzak metastaz varsa oran yaklaşık %40'a düşmektedir[45].

MEN2, her biri otozomal dominant tarzda bulaşan ve MTC ile ilişkili olan MEN2A ve MEN2B olarak iki alt sınıfa ayrılır. Bu sendromlar, RET proto-onkogeninde farklı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır[87].

Medüller tiroid kanseri (MTC) tanısı, genellikle, tekli tiroid nodülü olan (veya multinodüler guatrda dominant nodül olan) bir hastada ince iğne aspirasyon (FNA) biyopsisinden sonra konulur. (resim 1). Kalsitonin için immünohistokimyasal boyanın eklenmesiyle daha yüksek sensitivite elde edilebileceği düşünülmekle birlikte, FNA'nın sensitivitesi %50-80'dir [89, 90]. MTC için klinik şüphe yüksekse (örn., Diyare, yıkama ve tiroid nodülü) kalsitonin, FNA biyopsisi iğnesinin yıkanması sırasında ölçülebilir[91].

Medüller tiroid kanseri (MTC) olan hastalar sadece tiroid tümörünün komplet rezeksiyonu ve herhangi bir lokal ve bölgesel metastaz ile tedavi edilebilir. Birincil ameliyattan sonra kalıntı veya tekrarlayan hastalığı olanlar veya uzak

metastazlı hastalar için en uygun tedavi (cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi) açısından değerlendirilirler[87].

Anaplastik Tiroid Kanseri, Tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur ve aynı zamanda en agresif tiroid kanser tipi olarak kabul edilir [64, 67]. Kısa sürede lokal invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapabilir. Ortalama yaşam süresi 2-6 ay kadardır. Genellikle 60 yaşından sonra görülür[75]. Genel kabul edilen görüş diferansiye tiroid kanserinin anaplastik tipe dönüşmesidir [92]. Genellikle boyunda hızlı büyüyen sert bir kitle mevcuttur. Sıklıkla servikal LAP görülür[64, 92]. Anaplastik tiroid kanserinde sıklıkla P53 onkogeninde bozukluk vardır [76]. Akciğere yaygın metastaz %86, hava yolu obstruksiyonu %16, hemoraji %14, kalp yetmezliği %11 oranında görülür. Histolojik olarak nekroz, hemoraji ve yüksek mitoz oranı sıklıkla bulunur[92]. Genelde tanı anında inoperabldır. Tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi üçlüsünden oluşur. Tedavi ile genel sağ kalım kötüdür.[65].

Tiroid Lenfoması: Tiroidin primer lenfoması ender olup, tiroid kanserleri arasında %1'den azdır, en sık nonhodkin B hücreli tip görülür. Sıklıkla ileri yaşlarda görülmekte olup, kadın erkek oranı 3/1'dir[64] [75]. Tiroidin lenfomaları en sık mukoza ilişkili lenfoid dokudan çıkar (MALT), zemininde ise Hashimoto Tiroiditi vardır. Tanı genellikle İİAB ile konur. Doğru evreleme için vücut taraması ve kemik iliği biopsisi yapılmalıdır. Primer tedavisi radyoterapidir. Boyun dışında tutulum varsa kemoterapi ve radyoterapi eş zamanlı uygulanır. Erken tespit edilen vakalarda beş yıllık survey kanser tiroid içinde sınırlı ise %80 civarındadır. Boyun sınırları dışında tutulum varsa oran %20'nin altına düşer.[65]. [84] Tiroid sarkomları, oldukça seyrek görülür. Prognozu çok kötüdür. Endotelyomalar tarzında görülmektedir[65]

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalına 18F-FDG PET/BT çekimi için Ocak 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında tiroid dışı malign hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla başvuran ve tüm vücut incelemesi sırasında tiroide diffüz veya fokal tutulum saptanan onkoloji hastaları tespit edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini (18 yaş üstünde olması, daha önce tiroide bilinen nodül veya tiroid kanser öyküsü olmayan ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu < 3 olan hastalar) karşılayan 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2012-KAEK-20 sayılı (Ek-1) izin alındı ve tüm hastalardan çalışma öncesinde imzalanmış aydınlatılmış onam formu alındı. 71 hastanın tiroid bezinde insidental uptake (fokal, diffüz ve diffüz-fokal) izlendi. Bu hastaların 60'ında (%84,5) fokal, 6'sında (%8,5) diffüz, 5'inde (%7,0) diffüz-fokal FDG tutulumu saptandı. Bu hastaların 60'inde (%84,5) ileri incelemelere gidilebildi. Çalışmaya alınan 71 hastanın 18F-FDG PET/BT çekim endikasyonları tablo – 3.1 de' verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 34'ü (%47,9) erkek, 37'si (%52,1) kadın hastalardan oluşmaktaydı.

18F-FDG PET/BT'de tiroid bezinde FDG tutulumu saptanan, tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül izlenen ve ultrasonografik incelemesinde malignite açısından şüpheli nodül saptanan toplam 60 hastaya TİİAB uygulandı.

TİİAB yapılan hastaların 52'sinin tiroid bezinde fokal FDG tutulumu mevcut, 6 hastanın tiroid bezinde diffüz tutulum mevcut ve 2 hastanın ise tiroid bezinde hem diffüz hem fokal tutulum mevcuttu. Diffüz tutulum saptanan 6 hastanın USG bulgularının malignite şüphesi taşıması nedeni ile TİİAB uygulandı.

TİİAB yapılamayan 11 hastanın 1 tanesinde USG'de nodül saptanmaması, 6 tanesinde USG ve sintigrafi özellikleri benign karakterde ve tiroidit lehine olarak değerlendirilmesi, 2 hastanın genel durumunun kötü olması ve 2 hastanın da TİİAB yapılmasını kabul etmemeleri nedeni ile ileri incelemeler açısından değerlendirilemedi.

Tablo 3. 1 18-F-FDG PET/BT’de tiroid bezinde fokal veya diffüz aktivite saptanan ve ileri incelemelere gidilebilen 71 hastanın PET/BT görüntüleme endikasyonları

18-F-FDG PET/BT görüntüleme endikasyonları	Hasta sayısı
Meme ca	19
GİS kanserler(mide-kolon-rektum)	11
Akciğer ca	9
Jinekolojik kanserler	5
Üriner Sistem kanserler	3
Baş-Boyun kanserler	4
Lenfoma	2
Primeri Bilinmeyen kanserler	1
Diğer	17

3.2 18-F-FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirilmesi

18F-FDG PET/BT çalışmaları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi 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. Açlık kan şekeri (AKŞ) 180 mg/dl’nin altında olan hastalara 210-473 MBq (5-13mCi) FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Hastalar, enjeksiyon sonrasında FDG’nin vücuttaki biyodağılımını tamamlaması için yaklaşık 60-90 dakika süreyle sakin ve rahat bir ortamda bekletildiler. Hastalar bekleme süresi sonunda mesanelerini boşalttıktan sonra çekim odasına alındılar. Hastalar supin pozisyonda PET/BT tarayıcıya alındılar. Çekim süresi yaklaşık 30 dakika sürdü. İV kontrast kullanılmadan yapılan düşük doz BT taramasını takiben proksimal uyluktan vertekse doğru supin pozisyonda, altı-yedi yatak pozisyonunda ve her yatak pozisyonu bir buçuk-iki dakika süreli PET görüntüleri elde edildi. PET/BT cihazı Siemens Biograph True Point16 markaydı. Görüntüleme 3D mod ile yapıldı. Klinik gereklilik durumlarında ise bazı hastalarda verteks-uyluk proksimalini içeren veya verteks-ayakucu gerçek

tüm vücut PET görüntüleri alındı. 18F-FDG’de atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntüleri ve kontrastsız BT görüntüleri değerlendirildi. 18F-FDG’nin tiroid bezindeki 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). PET’in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve “maksimum standart uptake değeri (SUV max) olarak bilinen semi kantitatif parametreden yararlanıldı. Bu değer, tutulum gösteren bölgedeki FDG aktivitesini gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımında kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde “Region Of Interest” (ROI) adı verilen ilgi alanı çizilir. SUV hesaplanırken ROI içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin enjekte edilen doza bölünmesi ile elde edilir [93] .

$$SUV = \frac{\text{Dokudaki (tümördeki) aktivite konsantrasyonu (mCi/ml veya Bq/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi veya Bq)/vücut boyutları}^*}$$

**Vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi alınabilir. En sık kullanılan yöntem vücut ağırlığıdır. Bu durumda nihai birim kg/ml olur.*

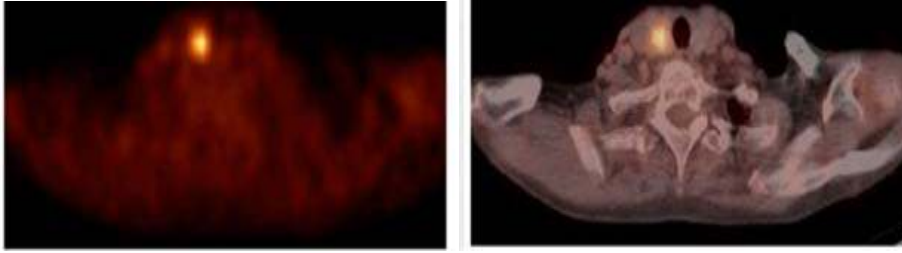
Elde edilen görüntülerde tiroid bezinde izlenen fokal ve/veya diffüz 18-F FDG tutulumların SUVmax değeri tespit edildi ve kayıt altına alındı. PET/BT’de tiroide fokal ve diffüz aktivite örnekleri Şekil-3.1’de gösterilmiştir.

3.3. Hormonal Testlerin Değerlendirilmesi

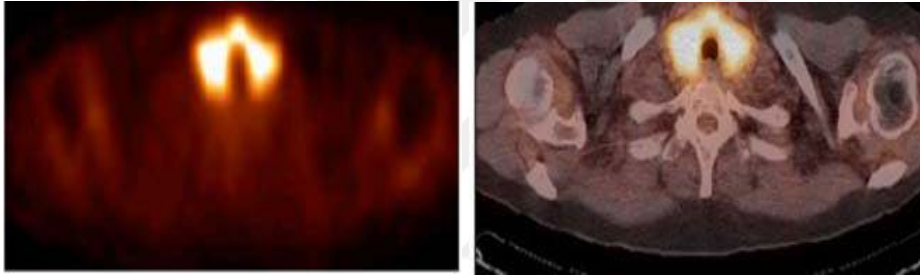
18F-FDG PET/BT’de tiroid bezinde tutulum görülen 71 hastanın tamamında tiroid fonksiyon testleri (Tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tetraiyodotironin (sT4), düzeyleri) için bir adet biyokimya tüpüne 5 ml periferik kan örneği alınmış ve Akdeniz Üniversitesi Tıp

Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. TSH düzeyi düşük veya yüksek gelen hastalardan klinik gerekliliğine göre tiroid otoantikoları (anti-tiroglobulin antikor (antiTg), anti-tiroid peroksidaz antikor (antiTPO) ve tiroid stimüle edici hormon reseptör antikor (TRab) düzeyleri de çalışılmıştır.

A:Sağ tiroid bezinde fokal tutulum; FDG PET (sol) ve PET/BT (sağ) görüntüleri



B:Her iki tiroid bezinde diffüz tutulum; FDG PET (sol) ve PET/BT (sağ) görüntüleri



Şekil 3.1 18-F-FDG PET/BT’de tiroidde fokal ve diffüz aktivite örnekleri [94]

3.4. Ultrasonografik Değerlendirme

18F-FDG PET/BT’de tiroid bezinde tutulum görülen 69 hastaya AÜTFH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalında lineer prob ile tiroid bezine yönelik yüksek çözünürlüklü USG ve power doppler USG (MyLab50 xvision, 7-12,5 MHz) incelemesi yapıldı. USG görüntüleme, hastalar supine pozisyonda ve baş hiperekstansiyonda iken yapıldı. USG bulgularındaki anormallikler, tiroid parankim dokusundaki değişikliklere göre değerlendirildi. Değerlendirmede tiroid bezi sağ ve sol lobları ile isthmus boyutları ölçüldü. Veriler genişlik, uzunluk ve derinlik olarak kaydedildi. Tiroid glandının genel ekojenitesi ve vaskülaritesi değerlendirildi. Nodül tespit edilen hastalarda nodül boyutları, nodül içeriği (kistik, solid veya kistik-solid), nodülde halo varlığı, nodül sınır özellikleri, nodül ekojenitesi, nodül vaskülaritesi ve nodülde kalsifikasyon

varlığı değerlendirildi, kayıt edildi. USG’de saptanan nodüllerin radyolojik olarak benign-malign kriterleri, malignite riski ve TİİAB gerekliliği Amerikan Tiroid Birliği’nin 2015 kılavuzunda yayınlanan USG sonografik özelliklere göre belirlendi [57].

3.5. Tiroid Sintigrafisi

18F-FDG PET/BT incelemesinde tiroid bezinde fokal veya diffüz tutulum görülen 71 hastadan tirotoksikoz saptanan 14 hastaya AÜTFH 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

Tiroid sintigrafisi yapılan 14 hastanın 1’inde diffüz tiroid bezi, 3’ünde hipoaktif nodül, 10’unda hem hiperaktif hemde hipoaktif nodüller saptandı.

3.6. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

TİİAB tetkiki önerilen hastalara TİİAB işlemi AÜTFH Endokrin ve Metabolizma Anabilim dalında USG eşliğinde yapıldı. Hastalara supine pozisyonunda ve boyun hiperekstansiyonda olmak üzere, 21 Gauge (0.70x32mm) 10 ml enjektör ile negatif basınç oluşturularak TİİAB yapıldı. USG, biyopsi esnasında hücre örneği alınmak istenen tiroid nodülünde iğnenin yerini doğrulamak için kullanıldı. Her bir nodülden 2-3 kez aspirasyon yapıldı. Alınan sitolojik materyal lam üzerine yayıldı, hem havada kurutularak fikse edildi, hem de % 96 alkolde fikse edilerek sitopatolojik inceleme için patoloji anabilim dalına gönderildi.

Tablo 3. 2 Sonografik özellikler, tahmini malignite riski ve İİAB önerileri

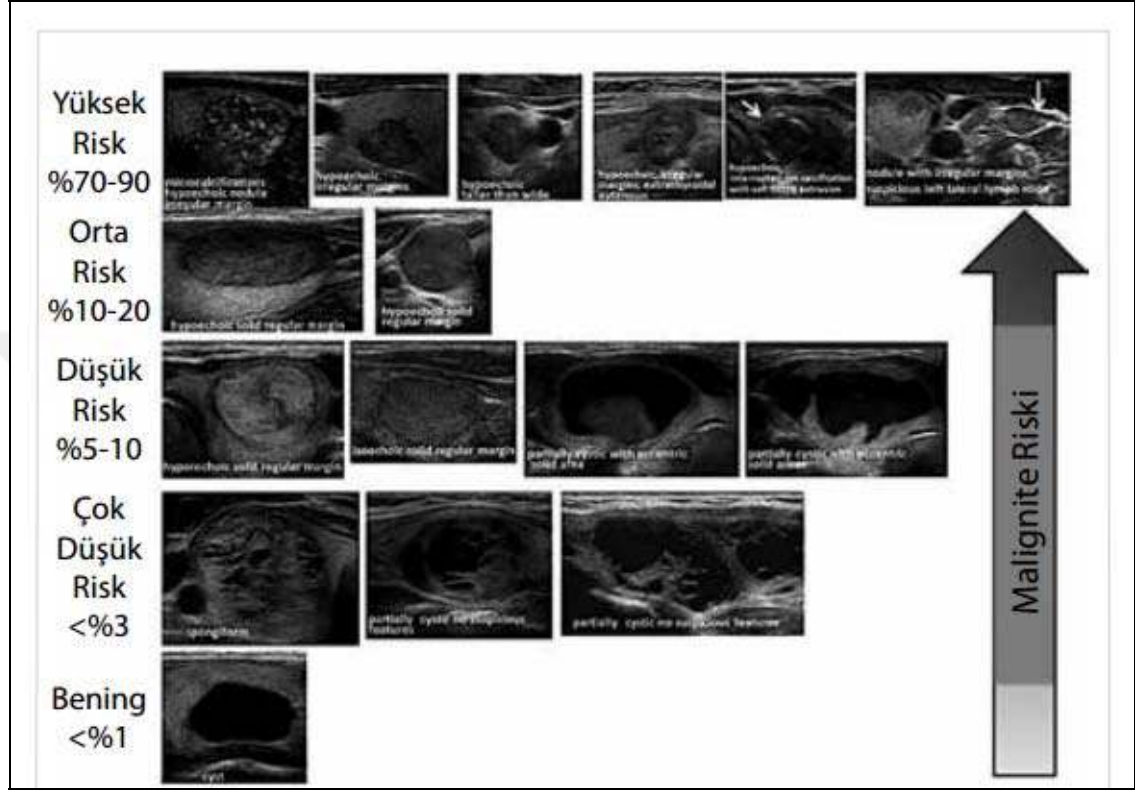
Sonografik pattern	US özellikleri	Tahmini malignite riski	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltrative, mikrobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyundan daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	%10-20	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongiform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlem de makul bir seçenektir
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gereksiz*

*Kist aspirasyonu, semptomlara yönelik veya kozmetik amaçlı planlanabilir

3.7 Sitopatolojik İnceleme

Havada kurutularak fikse edilen biyopsi materyallerine Giemsa, alkolde fikse edilen materyallere ise Hematoksilen-Eozin boyası uygulandı. Daha sonra materyaller sitopatolojik olarak değerlendirildi. Sitopatolojik olarak

değerlendirme yapılırken Bethesda Sistemi kriter olarak alındı[95] Materyallerin yeterliliği değerlendirilirken tercihen tek bir preparatta net olarak izlenebilen (bozulmamış, artefakt içermeyen, iyi boyanmış) her biri en az on hücre içeren, en az altı folliküler hücre grubu kriteri arandı.



Şekil 3. 2 Tiroid nodüllerinin sonografik patternine göre malignite riski[57]

Bethesda sistemi tiroid sitopatolojisi raporlamasında altı kategoride değerlendirme yapmaktadır [96, 97]. Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

3.8 Klinik Değerlendirme

Hastalar endokrinoloji hekimi tarafından değerlendirildi. Hastaların anamnez ve fizik muaynesi yapıldıktan sonra TFT değerleri ve USG sonuçları ile tekrar değerlendirme yapıldı. USG'de tiroid bezinde F-18 FDG tutulum alanında biyopsi için yeterli boyutta (> 5-10 mm) nodül saptanan tüm hastalara TİİAB önerildi. TİİAB sonuçlarına göre tedavi ve takipleri planlandı.

TİİAB sonucu benign olarak değerlendirilen hastaların tiroid bezinde izlenen F-18 FDG tutulumu klinik olarak benign kabul edildi ve hastalara boyun USG ile belirli

aralıklar ile takip önerildi. TİİAB sonucu yetersiz gelen hastalara TİİAB tekrarı önerildi. TİİAB sonucuna göre tekrar değerlendirme yapıldı.

Tablo 3.3 Tiroid sitopatolojisi raporunda Bethesda sınıflaması: Tanısal kategoriler ve malignite riski

Tanısal Kategori	Bethesda sınıflamasına göre öngörülen malignite riski(%)*	Cerrahi olarak çıkartılan nodüllerin gerçek riski (% ortalama)**
Tanısal olmayan/Yetersiz	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2,5 (1-10)
AUS/FLUS	5-15	14 (6-48)
Foliküler Neoplazi	15-30	25 (14-34)
Malignite Şüphesi	60-75	70 (53-97)
Malign	97-99	99 (94-100)

*Bethesda Sistemi, Ali&Cibas, 2009, **Sekiz çalışmanın meta-analizi, Bongiovanni ve ark

TİİAB sonucu malign sitolojik bulgular ve/veya papiller karsinom,metastaz ile uyumlu ve indetermine sitolojik bulgular ile uyumlu gelen hastalara multidisipliner konseyde görüşülerek, hastaların primer onkolojik hastalıkları ve prognozları göz önüne alınarak uygun vakalarda primer malignitelerinin tedavisini etkilemeyecek ve en kısa zamanda olacak şekilde cerrahi tedavi önerildi.TFT sonuçlarına göre tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilen vakalarla USG’de tiroidit bulguları olan, PET/BT tetkikinde diffüz tutulum olan hastalar klinik olarak değerlendirildi. Durumlarına uygun tedavi ve takip planı yapıldı.

TİİAB sonuçları malignite kuşkulu veya malign gelen hastalara total tiroidektomi önerildi. Cerrahi operasyonu (total tiroidektomi) kabul edenlere primer onkolojik hastalığı değerlendirilerek uygun zamanda operasyon planlandı.

3.9. İstatistiksel Analiz

PET/BT’de diffüz veya fokal tutulum saptanan ve tiroid USG’de nodül izlenen ve TİİAB yapılan hastaların cinsiyetleri, yaş ve tanı yaşı ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 ve t testleri uygulandı.

TİİAB yapılan hastaların primer tani ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı.

TİİAB yapılan hastaların primer tani evresi ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı

TİİAB yapılan hastaların primer tanılarına yönelik aldıkları tedavi ve tedavi basamak sayısı ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı

Hastaların serum TSH düzeyi ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Hastaların serum LDH, CEA, CA-19.9, CA-15.3, CA-125 düzeyleri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tiroid USG'deki sonografik özelliklere göre yüksek riskli bulgular ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı.

Tiroid USG'deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı.

Tiroid USG'deki nodül sayıları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı.

Tiroid USG'deki nodül çapı ile 18F-FDG PET'teki SUVmax1 değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı.

18-F-FDG PET/BT'deki fokal, diffüz veya diffüz-fokal tutulum paterni ile malign veya benign sitoloji sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla χ^2 testi yapılmıştır.

18-F-FDG PET/BT'deki SUVmax1 ve SUVmax2 değeri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi yapılmıştır

18-F-FDG PET/BT'deki fokal ve diffüz lezyonların SUVmax değerleri ile, malign ve benign lezyonları ayırebilecek bir sınır değeri hesaplanabilmesi için Youden's indeksi hesaplandı. ROC eğrisi çizildi.

Primer tanı yaşı ile nodül saptanma yaşı arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı.

Primer tanı yaşı ile TİİAB uygulandığı yaş arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı.

TİİAB uygulandığı yaş ile nodül saptanma yaşı arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı.

Primer tanı yaşı ile TİİAB uygulandığı yaş arasındaki süre ile 18F-FDG PET'teki SUVmax değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı.

$P < 0,05$ ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2015-Ekim 2017 tarihleri arasında primer tanı ve tedavi yanıt değerlendirilmesi amacıyla 18F-FDG PET/BT çekilen 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların daha önceden bilinen tiroid patolojisi saptanmadı. Hastaların %52,1 kadın, ortalama yaşı 60,2 idi.(Tablo-4,1 de gösterilmiştir).

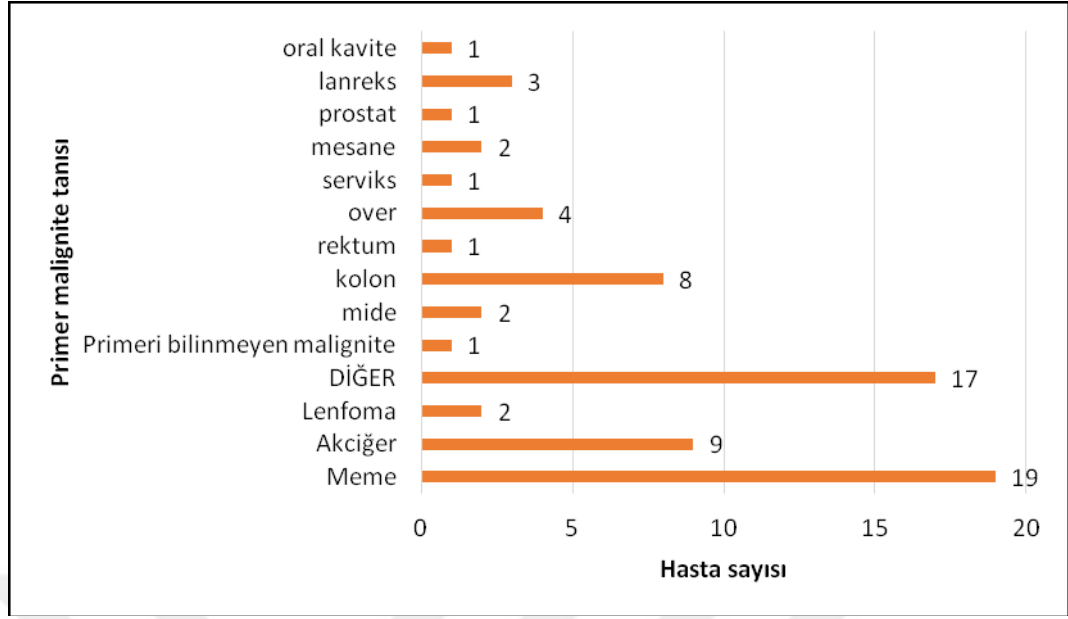
Tablo 4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Hasta Sayısı	71 hasta
Yaş (median)	60,2±11,3
Primer tanı Yaşı (median)	56,1±12,3
Cinsiyet	
Erkek	34 (%47,9)
Kadın	37 (%52,1)
Primer Tanı	Meme CA (%26,8) GİS Kanseri (%15,5) Akciğer CA (%12,7)

Hastaların maligniteleri analiz edildi. En sık görülen tanıların meme kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri ve akciğer kanserleri olduğu saptandı. 17 hasta (%23,9) ise diğer (multiple myelom, malign melanom, osteosarkom, liposarkom, kondrosarkom, renal hücreli karsinom, mezotelyoma, adrenokortikal karsinom) kanserler olup, primer tanılar açısından hasta dağılımları grafikte gösterildiği gibidir (Şekil 4.1)

Çalışmaya dahil edilen hastalar çoğunlukla evre 4 (%39,4) olup, hastaların %59,2 sadece kemoterapi almış ve %63,4'üne 1.basamak tedavi uygulanmış olup tablo 4.2 de gösterilmiştir.

71 hastanın tiroid bezinde insidental uptake (fokal, diffüz ve diffüz-fokal) izlendi. FDG tutulum paternleri ve SUVmax tutulumları Tablo 4.3 de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1 Primer tanılar açısından hasta dağılımları grafiği

Tablo 4.2 Hastaların tanı evresi, aldığı tedaviler ve tedavi sayıları

Tanı Evresi		Tedavi seçeneği		Aldığı tedavi sayısı	
Evre 1	%11,3	KT	%59,2	Cerrahi	%1,4
Evre 2	%23,9	RT	%4,2	1.basamak	%63,4
Evre 3	%25,4	KRT	%28,2	2.basamak	%16,9
Evre 4	%39,4	İT	%4,3	3.basamak	%18,3
		KİT	%2,8		

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın tamamında TSH, ST4, ST3 değerleri elde edildi. 69 hastaya tiroid USG yapıldı. Tüm hastalarda tiroide nodül saptandı. Tiroid USG sırasında nodül saptanan 69 hastanın sonografik özelliklerine göre malignite riski belirlendi. Tirotoksikoz saptanan 14 hastaya tiroid sintigrafisi çekimi yapıldı. Tablo 4.3'te hastaların hormonal ve görüntüleme özellikleri gösterilmiştir.

Toplamda 60 hastaya TİİAB yapıldı. 11 tanesinde ise TİİAB uygulanamadı. TİİAB yapılmayan hastaların 1 tanesinde USG'de nodül saptanmadı. 6 tanesinde USG ve sintigrafi özellikleri benign karakterde ve tiroidit lehine değerlendirildi. 2

hastaya genel durumunun kötü olması sebebi ile, 2 hastaya ise TİİAB yapılmasını kabul etmemeleri nedeniyle TİİAB yapılamadı.

Tablo 4.3 Çalışmaya Alınan Hastaların Hormonal ve Görüntüleme Özellikleri

TSH (median)	1,72±3,1 µIU/mL
Serbest T4 (median)	1,17 ng/dL
Serbest T3 (median)	3,08 pg/mL
USG Nodül Çapı (median)	21,46±11,4 mm
USG Nodül Sayısı (median)	3,35±2,41
USG Özellik	
Çok Düşük Risk	(%11,6)
Düşük Risk	(%36,2)
Orta Risk	(%20,3)
Yüksek Risk	(%31,9)
Sintigrafi Tutulumu	
Diffüz	1
Hipoaktif	3
Diffüz-Hipoaktif	10

Tablo 4.4 FDG tutulum paternleri ve SUVmax tutulumları

FDG Tutulum Paterni		FDG Tutulum Yoğunluğu	
Fokal	60 (%84,5)	SUVmax1(median)	11,8±8,8
Diffüz	6 (%8,5)	SUVmax2(median)	12,3±12,1
Diffüz-Fokal	5 (%7,0)		

TİİAB uygulanan toplam 60 hastanın genel bilgileri tablo 4.5'te gösterilmiştir. 9 tanesinde (%15,0) malign, 7 tanesinde (%11,7) malignite şüpheli, 1 hasta (%1,7) foliküler neoplazi, 8 hasta (%13,3) önemi belirlenemeyen atipi, 33 hasta (%55,0) benign ve 2 hasta (%3,3) yetersiz/tanısal olmayan olarak belirlendi.

TİİAB sonuçları benign olarak bildirilen 33 hastanın 18'inde USG'de benign kriterler, 5 hastada orta risk kriterleri ve 10 hastada malignite lehine değerlendirilen yüksek risk kriterleri mevcuttu.

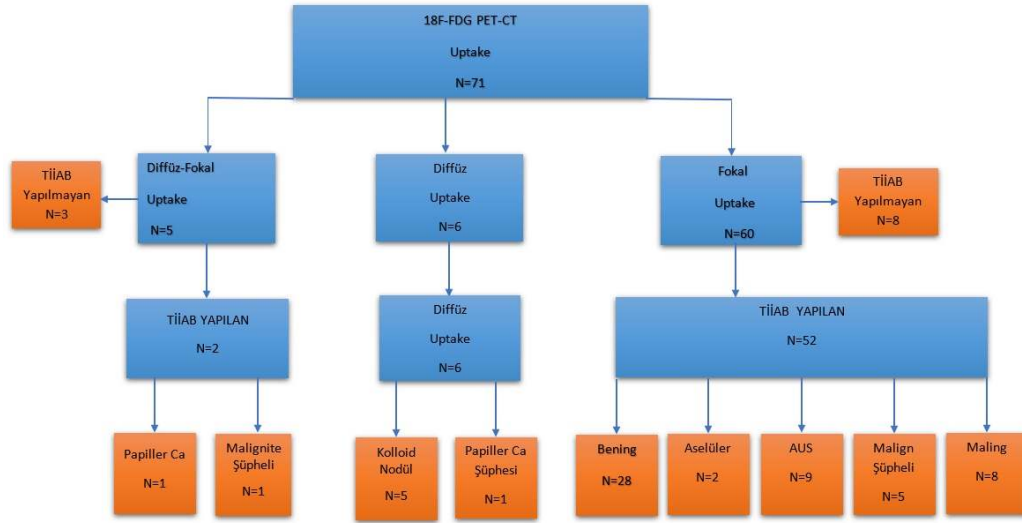
Sitoloji sonucu benign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG’ de ölçülen çapları 7 mm ile 50 mm (ortalama 21,53±10,36) arasında olup bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları(SUVmax) ise 2,6 ile 21,1 (ortalama 8,49±4,72) arasında bulundu.

Tablo 4.5 18F-FDG PET-CT’de İnsidental tiroid tutulumu olan hastaların karakteristik özellikleri

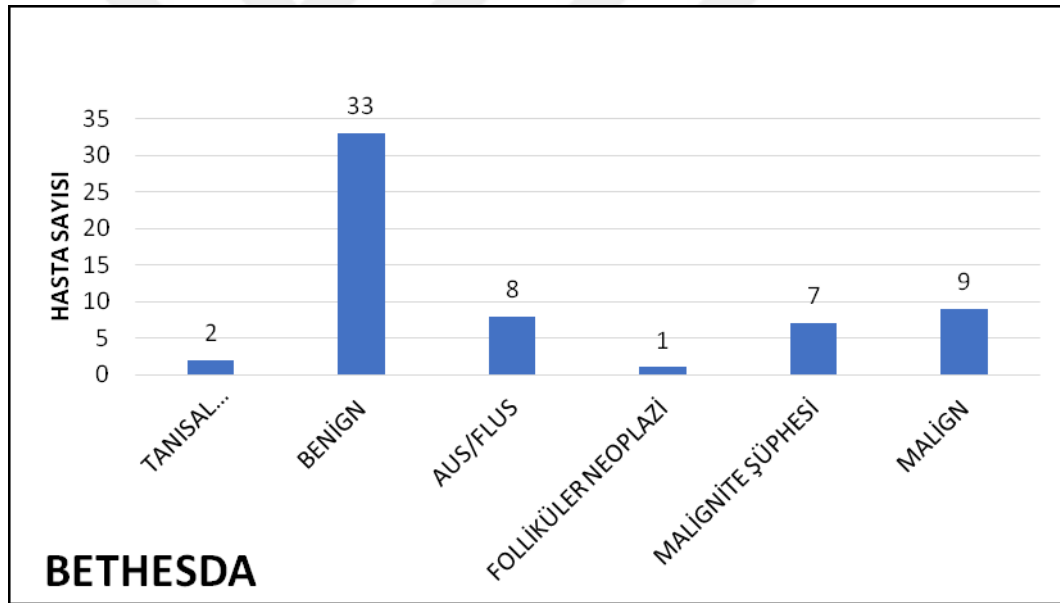
Hasta No	Yaş/Cinsiyet	Primer Tanı	18F-FDG	SUV max	USG Nodül (mm)	Sitoloji Sonucu
1	55/K	Akciğer CA	Fokal	3,8	14	Kolloidal nodül
2	58/E	Multiple Myelom	Fokal	13,1	15	AUS
3	80/E*	Prostat CA	Fokal	15,8	46	AUS
4	44/K	Meme CA	Fokal	10,3	24	Kolloidal nodül
5	59/K	Meme CA	Fokal	13	15	AUS
6	76/K	Meme CA	Fokal	21,9	42	AUS
7	67/K	Multiple Myelom	Fokal	8,5	48	AUS
8	47/K	Serviks CA	Diffüz	8	20	Kolloidal nodül
9	53/E	Bukkal ca	Fokal	6,4	34	AUS
10	71/E	Kolon ca	Fokal	15	21	AUS
11	46/E	Akciğer CA	Fokal	4,9	16	Kolloidal nodül
12	48/E	Osteosarkom	Diffüz	3,2	28	Kolloidal nodül
13	69/E	Prostat CA	Fokal	10	23	Kolloidal nodül
14	36/K*	Over CA	Fokal	10	20	AUS
15	66/K	Meme CA	Fokal	21,1	22	Kolloidal nodül
16	60/E	Kolon CA	Diffüz	15,2	35	Kolloidal nodül
17	63/E	Kolon CA	Fokal	4,4	21	Kolloidal nodül
18	77/E	Larenks CA	Fokal	17,2	7	Kolloidal nodül
19	70/E	Üroteryal ca	Fokal	9	18	Kolloidal nodül
20	69/E	Renal Hücreli CA	Fokal	46	16	AUS
21	55/E	Larenks CA	Fokal	4,3	24	Kolloidal nodül
22	73/K	Meme CA	Fokal	18	45	Kolloidal nodül
23	64/K	Meme CA	Fokal	6,2	15	Kolloidal nodül
24	52/E	Malign melanom	Fokal	13,5	25	Kolloidal nodül
25	64/K	Akciğer CA	Fokal	9,9	18	Kolloidal nodül
26	53/K	Meme CA	Fokal	6,9	8,6	Kolloidal nodül
27	46/K	Over CA	Fokal	6,7	10	Aselüler
28	69/K	Meme CA	Fokal	11	14	Kolloidal nodül
29	51/K	Meme CA	Fokal	7,0	15	Kolloidal nodül
30	54/E	GİST	Fokal	6,1	15	Kolloid nodül
31	62/E	Malign melanom	Diffüz	.	42	Kolloidal nodül
32	63/E	Larenks CA	Fokal	6,7	35	Kolloidal nodül
33	61/K	Meme CA	Fokal	6,8	18	Kolloidal nodül
34	43/K	Over CA	Fokal	8,3	50	Kolloidal nodül

35	42/K	Meme CA	Diffüz	7,7	6	Papiller karsinom şüphesi
36	61/E	Hodgkin lenfoma	Fokal	4,5	27	Kolloidal nodül
37	61/K	Periton Mezotelyoması	Fokal	3,2	16	Kolloidal nodül
38	67/K	Meme CA	Fokal	7	10	Kolloidal nodül
39	71/K	Kolon CA	Fokal	5,9	21	Kolloidal nodül
40	60/K	Meme CA	Fokal	.	22	Kolloidal nodül
41	68/K	Liposarkom	Fokal	11	17	Kolloidal nodül
42	70/E	Mesane CA	Diffüz	13,4	10	Kolloidal nodül
43	55/E	Mide CA	Fokal	4,1	38	Kolloidal nodül
44	63/E	Prostat CA	Fokal	6,0	20	Kolloidal nodül
45	75/E	Renal Hücreli CA	Fokal	2,6	12	Kolloidal nodül
46	41/K	Meme CA	Fokal	26	18	Papiller Karsinom
47	65/K	Meme CA	Fokal	3,7	44	Malign (Papiller karsinom)
48	74/E	Akciğer CA	Fokal	9	18	Larinks Karsinomu Tiroid İnvasyonu"
49	73/E*	Rektum CA	DiffüzFokal	7,9	19	Malignite şüpheli (Mikropapiller karsinom)
50	67/E	Akciğer CA	Fokal	13,9	20	Nöroendokrin karsinom MET
51	48/E	Akciğer CA	Fokal	28,66,7	35	Malign epitelyal tümör
52	46/K	Adrenokortikal CA	Fokal	17,2	13	Papiller Karsinom
53	79/E	Kolon CA	Fokal	6,7	17	Malign (papiller karsinom)
54	76/K*	Akciğer CA	Diffüzfokal	35,1	.	Papiller Karsinom
55	59/E	Akciğer CA	Fokal	19,5	19	Malign (METASTAZ)
56	53/K	Kolon CA	Fokal	25,8	11	Papiller Karsinom
57	33/K	Kolon CA	Fokal	25,2	12	Papiller Karsinom
58	49/K*	Oralkaviite Tm	Fokal	5,2	8	Malign (Papiller Karsinom)
59	40/K*	Meme CA	Fokal	9	7	Papiller Karsinom
60	62/E	Mesane CA	Fokal	6	41	Malign

18F-FDG PET/CT görüntülerinde fokal FDG tutulumu izlenen ve sitolojik inceleme yapılan 52 hastanın 28 tanesinde (%53,8) sitoloji sonucu benign sitoloji (kolloidal guatr) olarak tanımlandı.



Şekil 4. 2 Tüm Hastaların 18F-FDG Tutulum Paternleri ve TİİAB Sonuçları



Şekil 4. 3 Hastaların Sitoloji Sonuçları Dağılım Grafiği

Sitoloji sonucu malign gelen hastalardaki tiroid nodüllerinin USG’de ölçülen çapları 6mm ile 46mm arasında idi. Bu lezyonların FDG tutulum yoğunlukları (SUV max değerleri) ise 3,7 ile 35,3 (ortalama $15,73 \pm 10,04$) arasında idi.

7 hastaya total tiroidektomi uygulandı. 3 hastanın TİİAB sonucu malign olup TT sonucu da malign olarak değerlendirildi. 2 hastanın TİİAB sonucu malignite

şüpheli olup TT sonucu malign olarak değerlendirildi. 1 hastanın TİİAB sonucu benign olmasına rağmen nodül boyutunun 4cm'den büyük olması nedeni ile hastaya TT yapıldı ve sonucu malign olarak değerlendirildi.

1 hastanın TİİAB sonucu foliküler neoplazi olup TT sonucu foliküler adenom olarak değerlendirildi.

Malign ve malignite şüpheli 16 hasta (%26,7) olup, sitoloji ve TT sonucu malign gelen hastalardaki kanser dağılımı; 8 hasta papiller tiroid kanseri, 4 hasta papiller tiroid kanser şüphesi 1 hasta akciğer kanser metastazı, 1 hasta yassı hücreli karsinom metastazı, 1 hasta larenks karinom metastazı, 1 hasta nöroendokrin karsinom metastazı şeklinde idi.

Tablo 4.6 Primer kanser tipine göre, benign ve malign Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) sitoloji sonuçlarının dağılımı

Primer Tanı	Benign	Malign	Toplam
Meme	10 (%30,3)	3 (%25)	13 (%28,9)
Gastrointestinal (Mide-Kolon-Rektum)	4 (%12,1)	2 (%16,7)	6 (%13,3)
Jinekolojik (Over-Serviks)	3 (%9,1)	-	3 (%6,7)
Akciğer	3 (%9,1)	4 (%33,3)	7 (%15,6)
Lenfoma	1 (%3,0)	-	1 (%2,2)
Baş-Boyun (Larenks-Oral Kavite Tm)	2(%6,1)	1(%8,3)	3(%6,7)
Diğer	10(%30,3)	2(%16,7)	12(%26,7)
Toplam	33(%100)	12(%100)	45(%100)

18F-FDG Tutulum Paternleri

18-F- FDG PET insidentalomaları görsel olarak üç farklı paternde izlendi. Fokal tutulum paterni, diffüz tutulum paterni ve diffüz-fokal tutulum paterni olarak değerlendirildi. TİİAB uygulanan 60 hastanın 52tanesinde (%86,2) fokal tutulum, 6 tanesinde (%10) diffüz ve 2 tanesinde (%3,3) fokal-diffüz tutulum izlendi. 45 hastanın sitoloji sonucu benign ve malign olarak değerlendirildi (Tablo 4.7).

18-F-FDG PET/BT'deki fokal, diffüz veya diffüz-fokal 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, fokal-diffüz tutulumunda malign sitoloji ihtimalinin arttığı gözlenmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p=0,039)

Tablo 4.7 18-F-FDG PET/BT’de insidental olarak saptanan benign ve malign tiroid lezyonlarının karşılaştırılması

PET-BT Tutulum	Benign	Malign	Total
Fokal	28 (%84)	10 (%83)	38 (%84.4)
Diffüz	5 (%15,2)	0 (%0,0)	5 (%11,1)
Fokal+Diffüz	%0,0	2 (%16,7)	2 (%4,4)
Total	%100,0	% 100,0	% 100,0

SUVmax Değerleri

18-F-FDG PET/BT’deki SUVmax1 ve SUVmax2 değeri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı. Sonuçta SUVmax1 değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur fakat SUVmax2 değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p:0,03 ve p:0,49 p<0,05). Maksimum SUV değeri büyüdükçe testin pozitif olma olasılığı (malignite) güçleniyordu. Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerlerinin dağılımını gösteren boksör torbası grafiği şekil 1 ve 2 de verilmektedir.

SUVmax değerlerinin benign ve malign grupta anlamlı olarak farklı olması nedeniyle benign-malign ayırımında kullanılabilecek karar eşik değerinin tespit edilmesi için (duyarlılık ve özgüllük değerleri kullanılarak Youden’s indeksi hesaplandı.) elde edilen ROC eğrisi gösterildiği gibidir.

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

18-F-FDG PET/BT’deki SUVmax değerlerini kullanarak benign ve malign tiroid lezyonlarını ayırt edebilmek için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,719 olup, %95 güven aralığı 0,561-0,845 olarak bulundu. Eğri altında kalan alan 0,50’den istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Buna göre standart uptake değeri-maksimum(SUVmax) değerleri malign nodüllerde benign nodüllere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,025$, $p<0,05$) (şekil -2) Eğri koordinatları incelendiğinde duyarlılık-özgüllük ikilisi için SUVmax cut off değeri 7,0 olarak alınırsa F-18 FDG PET ile tespit edilen fokal insidentalomalarda malignite ayırımında kullanıldığında test duyarlılığı %75 özgüllüğü ise %54,8 olacaktır. (tablo.4.8)

Tablo 4.8 ROC Eğrisi Kordinatlarına Göre alınan SUVmax Cut-Off Duyarlılık ve Spesifite Gösterimi

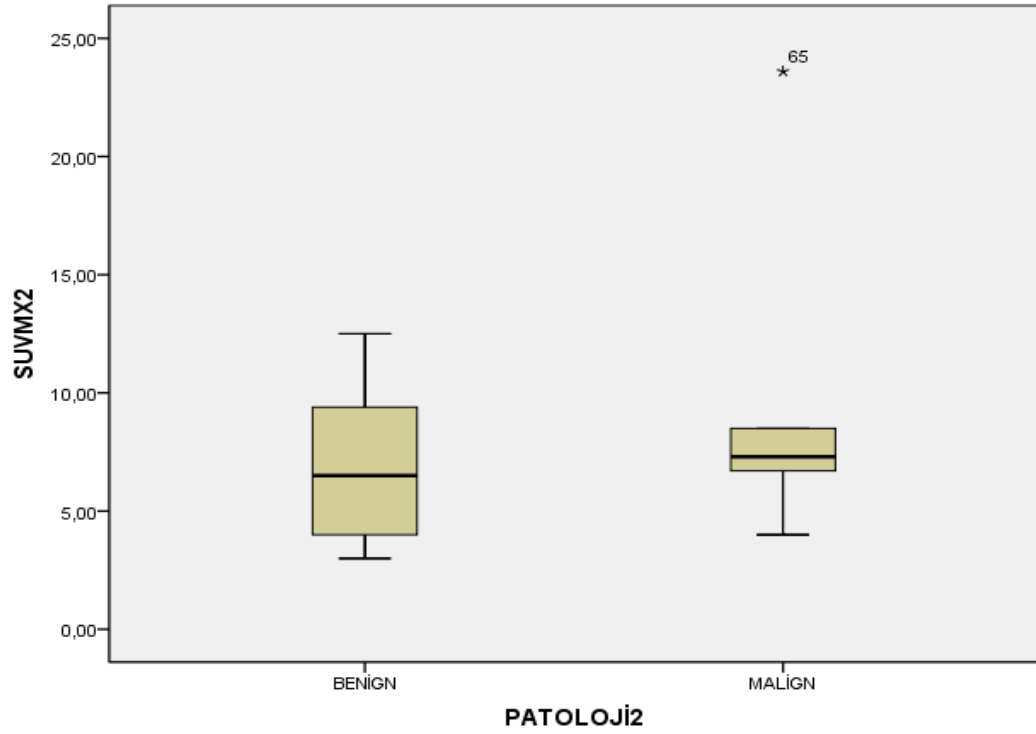
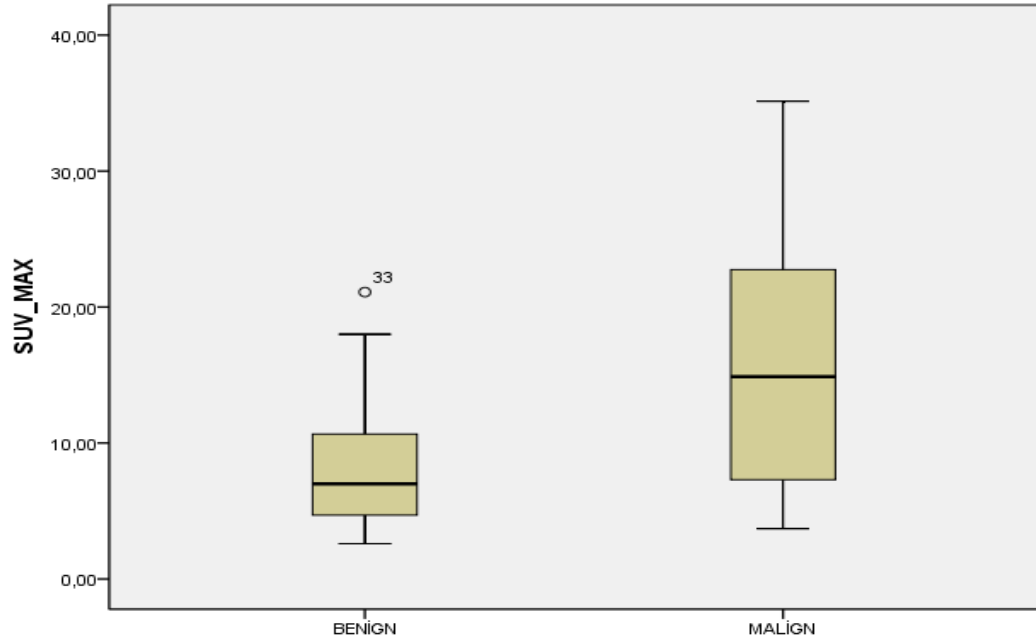
SUVmax CUT OFF Değeri	Sensivite(%)	Spesifite(%)
>4,9	91,67	9,68
>7,0	75	54,8
>9,0	58,33	64,52
>13,5	58,33	87,1

Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerlerinin dağılımını gösteren boksör torbası grafiği Şekil 4.2 de verilmektedir.

Tiroid USG’de nodül izlenen ve TİİAB yapılan hastaların cinsiyetleri, yaş ve tanı yaşı 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 ($\chi^2=0,559$ $p=0,955$ $p=0,630$, $p>0.05$)

TİİAB yapılan hastaların primer tanı ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı. İkisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.($p=0,66$).

TİİAB yapılan hastaların primer tanı evresi ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla χ^2 testi uygulandı. Primer tanı evresi ile sitoloji arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.($p=0,688$)



Şekil 4. 4 Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerlerinin dağılımını gösteren boksör torbası grafiği

TİİAB yapılan hastaların primer tanılarına yönelik aldıkları tedavi ve tedavi basamak sayısı ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla x2 testi uygulandı. İkisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. (p=0,719, p=0,244)

Hastaların serum TSH düzeyi ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuç olarak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,480, p>0,05).

Hastaların serum LDH, CEA, CA19-9, CA15-3, CA12-5 düzeyleri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuç olarak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırası ile p=0,34 p= 0,1 p=0,16 p=0,15 p= 0,08 p>0,05).

Tiroid USG'deki sonografik özelliklere göre yüksek riskli bulgular ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla sırasıyla x2 testi uygulandı. Malignite açısından yüksek risk bulguları ile sitoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. (p=0,036)

Tiroid USG'deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Sonuçta nodül çapı arttıkça malignite olasılığının arttığı gözlemlendi ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,83).

Tiroid USG'deki nodül sayıları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Sonuçta nodül sayısı arttıkça malignite olasılığının azaldığı gözlemlendi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olabilecek düzeye çok yakın bulundu. (p=0,052).

Tiroid USG'deki nodül çapı ile 18F-FDG PET'teki SUVmax1 değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı. Sonuçta aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,847 p>0,024).

Sigara ile malign sitoloji arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,32)

Primer tanı yaşı ile nodül saptanma yaşı arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Sonuç olarak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,108)

Primer tanı yaşı ile TİİAB uygulandığı yaş arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Malign sitoloji sonucu olanlarda daha erken biyopsi yapıldığı ve sonuç olarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek ilişki saptandı (p=0,063)

TİİAB uygulandığı yaş ile nodül saptanma yaşı arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Sonuç olarak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,305)

Primer tanı yaşı ile TİİAB uygulandığı yaş arasındaki süre ile 18F-FDG PET'teki SUVmax değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı. Sonuçta aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,035).

Tablo 4.9 18F-FDG PET-CT’de İnsidental tiroid tutulumu olan hastaların karakteristik özellikleri

Özellikler	Benign (33 hasta)	Malign (12 hasta)	Pdeğeri
Cinsiyet(E/K)	16/17	7/5	0,559
Yaş(yıl)	60,5±9,2	60,2±15,02	0,96
Tanı Yaşı (yıl)	55,4±10,4	57,8±15,2	0,63
Nodültanı_tanıyaş (ay)	65,2±37,9	12,5±11,7	0,108
Biyopsi tanı yaşı (ay)	64,1±46,8	16,9±11,9	0,063
Biyopsi nodül tanı (ay)	7,6±7,3	4,1±3,6	0,305
Primer Tanı Evre1/2/3/4	3/10/8/12	2/2/2/6	0,688
Kaç Basamaktedavi 1/2/3	23/4/6	6/1/5	0,244
SUV max 1	8,49±4,72	15,73±10,04	0,03
SUV max 2	7,13±3,1	10,02±7,77	0,49
SUVmax Fark	0,09±2,77	-0,64±2,62	0,767
Nodül Çap*(mm)	21,3±10,36	22,36±13,39	0,83
Nodül Sayı*	3,55±2,36	2±0,9	0,052
USG *			0,036
Çok düşük Risk(sayı-%)	4(%12,1)	0	
Düşük Risk	14(%42,4)	2(%18,2)	
Orta Risk	5 (%15,2)	0	
Yüksek Risk	10(%30,3)	9(%81,8)	
Sigara	13	7	0,32
TSH (µIU/mL)	2,14±4,54	1,55±0,9	0,48
LDH	213,9±50,01	221,9±95,07	0,34
CEA	1,93±2,33	7,52±10,1	0,1
Ca19-9	9,25±5,49	39,9±45,05	0,16
CA15-3	17,66±10,68	71,67±65,9	0,15
CA12-5	16,12±17,91	42,54±11,51	0,08

5.TARTIŞMA

18F-FDGPET/CT'nin kanserlerin evresinin belirlenmesi, yeniden değerlendirmesi ve tedavi yanıtı değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanımı artmakta ve bunun sonucunda tesadüfen saptanan ikinci primer maligniteler görülebilmektedir. Malign olduğu doğrulanan insidental FDG PET lezyonlarının %27-44'ü tiroid bezinden kaynaklanmaktadır [98, 99].

18F-FDG PET/CT ile tespit edilen insidental tiroid insidansı giderek artmakta ve bu durum giderek artan klinik olarak önem arz eden bir durum haline gelmektedir [3].

Tiroid glukoz alımı nonspesifik olabileceğinden, tiroid insidentalomalar arasında malignitelerin prevalansı hala belirsizdir. Yeni bir meta-analizde, %19.8'lik bir malignite saptanırken[100], diğer çalışmalarda, 18FDG-PET/BT ile saptanan tiroid insidentaloma prevalansı %0.1-4,3 arasında değişmekte ve bu lezyonların malignite riski %10.3 ile %80.0 arasında değişmektedir.[4-6] Bizim çalışmamızda insidental saptanan tiroid lezyonların malignite riski %26,7 olarak saptanmış olup bu oran literatür ile uyumludur.

18-F-FDG PET/BT'deki insidental saptanan tiroid lezyonlarında kanser görülme oranının nispeten daha yüksek olması iki nedenle açıklanmaktadır.

Birincisi, malign lezyonlarda artmış glukoliz ve glukoz uptake'i sebebiyle PET-BT ile saptanan bu lezyonlarda artmış FDG tutulumu izlenir. Tiroid bezinin enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini kullanmasından ve tiroid dokusunda GLUT1 ekspresyonu olmadığından normal şartlarda F-18 FDG tutulumu beklenmemektedir[101]. Ancak GLUT1'in (Glukoz transport proteini) ekspresyonu birçok kanserde artmıştır. GLUT1 ekspresyonu, diferansiye tiroid karsinomlarında ve anaplastik tiroid karsinomunda immün boyama ile genellikle tespit edilebilmektedir. Fakat normal tiroid bezinde ve benign karakterli nodüllerde tespit edilememektedir[102]. Lazar ve ark. tiroid adenomlarının 1/24'ünde, tiroid karsinomlarının ise 8/43'ünde GLUT1 mRNA seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir[103].

İkincisi, çalışmaya alınan hastaların; primer kanser evrelemesi, tedavi yanıtı veya yeniden değerlendirme gibi nedenlerle gönderilen kanser hastalarından oluşması ve bu hastalarda ikinci bir tümör görülme olasılığının yüksek olması ile açıklanabilmektedir.[32]

Tiroid nodülleri ve 18F-FDG PET-CT'de tiroidde saptanan insidentalomalar kadınlarda daha sık görülmektedir [55, 104-106]. Bizim çalışmamızda da tiroid insidentaloması saptanan hastaların %47,9'unu erkekler, %52,1'ni kadınlar oluşturmaktaydı.

Literatür gözden geçirildiğinde F-18 FDG PET tirodt insidentaloması saptanan hastaların TFT değerlerinin birkaç çalışmada değerlendirildiği görülmüştür[107,108]. Önceki çalışmalara benzer şekilde benign ve malign gruplarında biyokimyasal parametreleri değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda 18F-FDG tutulumu saptanan insidentaloma vakalarını tutulumlarına göre fokal tutulum paterni, diffüz patern ve diffüz-fokal patern (fokal hipermetabolik alanların eşlik ettiği diffüz patern) olarak değerlendirdik. Çalışmamızda 71 hastanın 60'ında (%84,5) fokal, 6'sında (%8,5) diffüz, 5'inde (%7,0) diffüz-fokal FDG tutulumu saptandı.

18F-FDG'de tiroid bezinde insidental saptanan fokal FDG tutulumu olan hastalarda, diffüz tutulum görülenlere göre daha fazla malignite riski mevcuttur. Bu hastalara yapılan çalışmalarda çoğunlukla bu hastaların TFT, tiroid USG ile değerlendirilmesi ve hastalara ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmektedir[109-112].

Bununla birlikte, tiroid bezinde diffüz tutulum izlenen vakalarda da çok az sayıda da olsa malign tiroid lezyonu bildirilmiştir [113]

Literatüre göre, fokal lezyonların oranı tüm tiroid PET lezyonlarının%14 ila%73 arasında değişmektedir. Fokal tutulum saptanan lezyonların malignite riski %33 olarak belirtilmiştir.[113-116] Yine Bae ve arkadaşları fokal tutulum izlenen hastalarda malignite riskini %30.9 olarak bildirmiştir[105]. Ö.DEMİR ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise primer tiroid kanseri veya tiroide uzak

metastaz varlığı 18F-FDG PET/CT de fokal F-FDG tutulumu olanlarda %31,3, diffüz tutulumu olanlarda %8,3 olarak belirlendi[21]. Bizim çalışmamızda 71 hastanın 60'ına TİİAB uygulandı ve 45 hastanın TİİAB sonucu benign veya malign olarak değerlendirildi. 18F-FDG PET/CT de fokal F-FDG tutulumu olan 38 hastanın %26,3 malign olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızdaki bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

TİİAB yapılan hastaların 6'sında diffüz tutulum olup 5'inde TİİAB sonuçları benign (tiroidit veya kolloid nodül) olarak değerlendirildi. 1 hasta ise papiller karsinom şüphesi olarak değerlendirildi. 2 hastada diffüz-fokal tutulum saptanmış olup TİİAB sonuçları malign (tiroid papiller karsinom) olarak değerlendirildi. Bazı çalışmalarda ise diffüz tutulum olan 18F-FDG PET/CT insidentaloma gruplarında malignite oranı %1.2-6.4 arasında bildirilmiştir[117, 118]

Biz bu çalışmada diffüz-fokal tutulum grubunu diffüz grubundan ayrı olarak sınıflandırdık ve diffüz-fokal tutulum grubunda tiroid karsinomları tespit ettik. Bu durum, bizim çalışmamızda diffüz tutulum grubunda hiç tiroid malignitesi olmamasının nedeni olabilir.

Yapılan çalışmalarda, tiroid USG'de 1 cm ve üzerinde saptanan nodüllerde ve bu nodüllerin çapı arttıkça malignite risklerinin de arttığı gösterilmiştir. Ayrıca USG sırasında değerlendirilen malignite açısından şüpheli nodül özellikleri (Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar(infiltrative, mikrobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyunun eninden daha uzun olması, çevresinde hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı) bulunan nodüllerin malign olma ihtimalinin de arttığı bilinmektedir[57]

Bu çalışmada, önceki çalışmaların bulguları ile uyumlu olan şüpheli USG bulguları ile malignite riski anlamlı olarak artmıştır($P = 0,036$). Nodül çapı ile malignite riski artmış, ancak bu korelasyon istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($P = 0.83$). Bu durum vaka sayısının az olması nedeni ile açıklanabilir. Ayrıca nodül sayısı arttıkça malignite olasılığının azaldığı gözlemlendi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olabilecek düzeye çok yakın bulundu. ($p=0,052$).

Kim ve ark. tiroid bezinde fokal uptake izledikleri nodüllerin çapları ile SUVmax değerleri arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir ($r:0,56$, $p:0,04$) [1]. Ancak yapılan başka bir çalışmada nodül çapları ile SUVmax değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır[109, 118] Bizim çalışmamızda tiroid USG'deki nodül çapı ile 18F-FDG PET'teki SUVmax1 değeri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's korelasyonu uygulandı. Sonuçta aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,847$ $p>0,024$).

Tiroid insidentalomalarındaki SUVmax değeri ile malignite riski arasındaki ilişki halen tartışma konusudur. SUVmax metabolik aktiviteyi yansıtan semikantitatif bir parametredir ancak malignitelerin spesifik bir belirteci değildir. Genel olarak, malign lezyonların benign lezyonlardan daha yüksek glukoz metabolizması, dolayısıyla daha yüksek SUVmax değeri beklenmektedir. Bu nedenle malign lezyonlardan benign lezyonları ayırt etmek için birçok eşik değer önerilmiştir ancak güvenli bir kesim tespit edilmemiştir. Aslında, çalışmaların yaklaşık yarısı SUVmax için benign lezyonlar ile malign olanların değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar ise bunun tersini göstermektedir[23, 114, 119].

Are ve arkadaşlarının 8800 hastada yaptığı çalışmada, hastaların %1.15'inde (101 hasta) fokal tiroid insidentaloması ile karşılaşmış, TİİAB yaptıkları 57 hastanın %42'sinde (24 hasta) malignite saptamışlardır. Lezyonların SUVmax değerleri ile malignite olasılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır ($p=0.7$) [118].

Hagenimana, N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign lezyonların benign lezyonlardan daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p =0,499$)[120].

Bae ve arkadaşlarının 99 hastada yaptığı çalışmada yüksek SUVmax değeri ile malignite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ve bu çalışmada SUVmax için sınır değeri sırasıyla 3,5 olarak bildirilmiştir(sensivite:%80 spesifite:%66,1)[105].

2017'de Makis, W. ve A. Ciarallo tarafından yapılan çalışmada 18F-FDG PETCT'de tiroid insidentaloması saptanan 128 hastanın değerlendirilmesinde benign lezyonlardaki SUVmax değeri(median SUV max:4,2) ile malign

lezyonlardaki SUVmax değeri(median SUV max:6,3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur [121].

2014’de yapılan bir meta-analizde tiroid insidentalomaları için benign malign ayırımında SUVmax cut-off değeri:3,3 rapor edilmiştir[122].Fakat bu konuda otörler bu cut-off değerinin gerçekten de yüksek bir sensitivitesi(%82,4) olmasına rağmen düşük bir spesifitenin(%36,8) olduğunu belirtmektedirler.

Bu sebeple bu cut-off değeri ile değerlendirilen hasta gruplarında yanlış negatiflik oranı yüksektir.

Lee, S. Ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada farklı zamanlarda çekilen 18F-FDG PET/BT’de saptanan tiroid insidentalomalardaki SUVmax1 ve SUVmax2 değişimleri değerlendirilmiş olup SUVmax1(P=0,058) ve SUVmax2(P=0,008) olarak saptanmış olup SUVmax2 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş[123].

Bizim çalışmamızda ise TİİAB ve/veya total tiroidektomi yapılan sitoloji sonucu malign veya benign olarak değerlendirilen 45 hastanın, %26,6’sında tiroid malignitesi saptanmıştır. SUVmax1 ve SUVmax2 değeri ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan istatistiksel analizde SUVmax1 değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur fakat SUVmax2 değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p:0,03 ve p:0,49 p<0,05). SUVmax2 değerinin anlamlı bulunmamasının sebebinin 2.kez PET-BT görüntülenme ihtiyacı olan az sayıda hasta olmasından kaynaklabileceğini düşünüyoruz. Belkide ilk kez tespit edilen tüm hastalarda PET-BT görüntüleyebilseydik anlamlı olabilirdi.

Maksimum SUV değeri büyüdükçe testin pozitif olma olasılığı(malignite) güçleniyordu. Buna göre malign tiroid lezyonları benign lezyonlara göre daha yüksek SUVmax değerine sahipti.

Çalışmamızda malign nodülleri benign nodüllerden ayırt etmede kullanılabilecek SUVmax cut off değeri 7,0 olarak aldığımızda F-18 FDG PET ile tespit edilen

fokal insidentalomalarda malignite ayrımında kullanıldığında test duyarlılığı %75 özgülüğü ise %54,8 olarak belirledik.

İnsidental tiroid lezyonlardaki SUVmax değeri ile ilgili bu tartışmalar, bazı benign lezyonlarda da artmış FDG tutulumunun görülebilmemesinden kaynaklanmaktadır. Kim TY ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, insidental tiroid lezyonlarındaki SUVmax değeri ile malign-benign ayrımının yapılamaması üç şekilde açıklanmıştır. İlk olarak küçük papiller karsinomlarda parsiyel volüm etkisi nedeniyle SUVmax değerinin olduğundan düşük hesaplanabilme ihtimalinden. İkincisi, çalışmalarda sitolojik tanısı benign olarak raporlanan lezyonların histolojik doğrulama yapılamaması ve bu lezyonlarda da halen malignite ihtimalinin bulunması. Üçüncüsü ise, Hürthle hücreli adenomlarda da yoğun FDG tutulumunun olması ve yüksek SUVmax değerlerinin görülebilmemesidir. Hürthle hücreli adenomlardaki yüksek SUVmax değerlerinin, bu adenomlardaki yüksek mitokondri sayısından kaynaklanabileceği belirtilmiştir[1, 124, 125]. Sonuç olarak bu çalışmalar sitoloji sonucu malign ve benign olarak değerlendirilen olguların SUVmax değerleri arasında çoğunlukla birbirine yakın olduğu, bu nedenle FDG tutan tüm tiroid nodüllerinin malignite riski taşıdığını ve ileri incelemeler gerektirdiğini göstermektedir.

Bertagna ve ark. Tarafından yapılan en büyük meta-analiz, en yüksek biyopsi oranına sahip çalışmalarda en düşük malignite oranlarının bildirildiğini ortaya koymaktadır[119].(27 çalışma) Tiroid insidentaloma saptanan kanser hastalarında TİİAB oranları %80'in üzerinde olan 4 çalışmada saptanan malignite oranları %10[126], %14[116], %23[127] ve %24[128] idi. Bizim çalışmamızda biyopsi oranı %84,5, malignite oranı ise %20 olarak saptanmış olup önceki çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda hastaların primer tanı yaşı, nodül saptanma yaşı ve biyopsi yapılma yaşı arasında geçen süreler ile malign sitoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Primer tanı yaşı ile TİİAB uygulandığı yaş arasındaki süre ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U test uygulandı. Malign sitoloji sonucu olanlarda daha erken biyopsi yapıldığı ve sonuç olarak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da($p=0,063$) klinik olarak bu hastalara en kısa sürede TİİAB yapılması kanaatindeyiz.

Literatürde bildirilen çalışmalara göre malign tiroid insidentalomasında en sık görülen histolojik tip(vakaların ~% 84'ü) papiller tiroid karsinomudur[25, 26,

118, 119]. Klinik olarak tiroide metastaz nadirdir ve kötü prognozu gösterir. Tiroid kanserleri içerisinde %1'den az kısmını tiroidin metastatik kanserleri oluşturmaktadır. Fakat çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri %26, akciğer kanseri %25, böbrek kanseri %10 oranında tiroide metastaz yapabilmektedir[129].Çalışmamızda TİİAB ve/veya total tiroidektomi yapılan sonucu malign olarak değerlendirilen 12 hastanın 8'inde tiroid papiller karsinom (%66,7) 4 hastada metastatik tutulum(%33,3) tespit edildi. 3 hasta akciğer kanser metastazı, 1 hasta da larenks kanser metastazı olarak değerlendirildi. Eğer çalışmamıza alınan hastaların sitoloji sonucu belirsiz veya yetersiz gelen hastalara ve TİİAB yapılamayan 11 hastaya da(TABLO:TİİAB yapılamayan hastaların özellikleri verilmiştir.) 2.kez TİİAB yada total tiroidektomi yapılabilseydi muhtemelen daha fazla sayıda primer ve/veya sekonder tiroid malignitesi saptanabilirdi. Çalışmamızdaki sitoloji sonucu veya TT sonucu malign gelen 12 hasta 18F-FDG PET/BT çekim endikasyonlarına göre irdelendiğinde 3 hasta meme ca, 4 hasta akciğer ca, 1 hasta kolon ca, 1 hasta rektum ca, 1 hasta adrenokortikal ca, 1 hasta oral kavite tümörü ve 1 hasta prostat ca şeklinde sıralanmaktadır. Muhtemelen sitoloji sonucu malign gelen hasta sayısının az olması nedeniyle 18F-FDG PET/BT endikasyonu ile tiroid insidentaloması saptanma sıklığı hakkında yorum yapılamamıştır. Çalışmamızda kısıtlayıcı faktörler retrospektif olması ve hasta popülasyonun küçük olmasıydı. Ülkemizde 18F-FDG PET/BT çekim endikasyonlarının kısıtlı olması ve tutulum saptanan hastaların bir bölümünde ileri evre ve yaygın metastazlar nedeniyle ileri incelemeye gidilememesi bu durumun nedenlerini oluşturmaktadır.

Tablo 5.1 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) yapılmamış olan hastaların verileri

Hast a No	Yaş/Cinsiyet	Primer Tanı	18F- FDG	SUV max	USG Nodül (mm)	USG Bulguları	Sintigrafi
1	39/K	Meme CA	Diffüz- fokal	.	7	Düşük risk	-
2	70/K	Primeri bilinmeyen malignite	Diffüz- fokal	18	.	.	-
3	58/K	SSS Lenfoması	Fokal	4,7	40	Düşük risk	HİPER- HİPOAKTİF
4	79/K	Kolon CA	Fokal	32,2	28	Düşük risk	HİPER- HİPOAKTİF
5	66/E	Akciğer CA	Fokal	30	19	Düşük risk	-
6	66/K	Meme CA	Fokal	.	14	Düşük risk	HİPER- HİPOAKTİF
7	69/E	Mesane CA	Fokal	4,2	16	Yüksek risk	Diffüz
8	58/E	Kondrosarkom	Fokal	7	7	Düşük risk	-
9	67/E	Kolon CA	Fokal	5,4	21	Düşük risk	Diffüz
10	63/K	Meme CA	Diffüz- fokal	6	7	Düşük risk	-
11	60/K	Over CA	Fokal	14	22	Yüksek risk	-

6.SONUÇ

18FDG-PET/BT ile saptanan tiroid insidentalomaları nispeten seyrek olmasına rağmen malignite riskleri açısından yüksek risklidir. Bu nedenle klinisyenler tarafından takip edilmeleri gerekmektedir. En sık tutulum şekli fokal olanlardır. 18F-FDG PET/CT de tiroid glandında insidental olarak fokal FDG tutulumu izlenen hastaların %26,3'ünde primer veya sekonder malign lezyonun varlığı doğrulandı. Diffüz-fokal tutulum saptanan 2 hasta malign olarak değerlendirildi. Diffüz tutulum saptanan hastalarda ise malignite saptanmadı. Bu nedenle diffüz-fokal tutulum paterni izlenen insidentalomalar aynen fokal tutulum paterni izlenen hastalar gibi değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda benign ve malign tiroid lezyonların SUVmax değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. SUVmax değeri malign lezyonlarında anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu SUVmax değeri ile tiroid malignitesinin öngörülebileceği düşüncesini desteklemektedir. Fakat FDG tutulumlarına göre bu lezyonlarda malign-benign ayrımını yapabilecek net bir cut-off değeri belirlemek mümkün değil. TI yönetimi ve geçerli bir SUVmax cut-off belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kesin bir eşik değeri belirlenemediği için FDG PET/BT çalışmalarında tutulum gösteren ve SUVmax değerine sahip tiroid insidentalomalarının, USG ve gerekirse (TSH<0.1) sintigrafi ile korelasyon yapılması, sintigrafide hipoaktif nodül saptanan olguların TİİAB ile konfirme edilmesi gerekmektedir.

Bu hastalarda tiroid hastalığının, primer hastalığının tedavi planını veya sağkalımını etkileyip etkilemediği de göz önüne alınmalıdır.

7.ÖZET

18F-FDG PET/BT'de Saptanan İnsidental Tiroid Lezyonların Yönetim Algoritması Ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Antalya, 2018

Giriş: Günümüzde 18F-FDG PET/CT'nin kanserlerin evresinin belirlenmesi, yeniden değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yaygın bir şekilde kullanımı artmakta ve bunun sonucunda tesadüfen saptanan insidental tiroid insidansı giderek artmakta ve bu durum giderek artan klinik olarak önem arz eden bir durum haline gelmektedir

Amaç: Onkoloji kliniğimizde takipli hastalarda görüntülenen 18F-FDG PET/CT' de tiroid bezinde insidental saptanan fokal veya diffüz 18F-FDG tutulumunun yaklaşım algoritmasını, klinik önemini ve bu hastalarda malignite riskini değerlendirmek.

Yöntem: Ocak 2015-Ekim 2017 tarihleri arasında tiroid dışı malign hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla 18-F-FDG PET/BT çekilen ve daha önceden primer tiroid patolojisi bilinmeyen ve tiroid bezinde fokal, diffüz veya fokal-diffüz FDG tutulumu izlenen 71 hasta retrospektif olarak değerlendirilip çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan TFT istendi. 69 hastaya USG yapıldı. Tirotoksikoz saptanan hastalara tiroid sintigrafisi çekildi. Kesin tanıya TİİAB ve/veya total tiroidektomi ile ulaşıldı.

Bulgular: 71 hastanın 34'ü(%47,9) erkek, 37'si(%52,1) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $60,2 \pm 11,3$ idi Bu hastaların 60'ında(%84,5) fokal, 6'sında(%8,5) diffüz, 5'inde(%7,0) diffüz-fokal FDG tutulumu saptandı. Fokal tutulum saptanan hasta gruplarında %26,3, diffüz-fokal tutulum saptanan 2 hastada malignite saptandı. Diffüz tutulum paterni izlenen hastalarda malignite saptanmadı. 69 hasta USG ile değerlendirildi. Tiroid USG'deki sonografik özelliklere göre yüksek risk bulguları ile malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.($p=0,036$) Diğer taraftan, USG'deki nodül boyutları ile sitoloji sonucunun benign veya malign olması arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak TİİAB ve/veya TT uygulanan 60 hastanın insidental saptanan tiroid

lezyonların malignite riski %26,7 olarak saptandı. Malign olarak değerlendirilen 12 hastanın 8'inde tiroid papiller karsinom(%66,7), 4 hastada metastatik tutulum(%33,3), (3 hastada akciğer kanser metastazı, 1 hastada larenks kanser metastazı tespit edildi.) Malignite saptanan hastalarda SUVmax1 değeri benign hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,03$) fakat SUVmax2 değeri ile malignite olasılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,49$ $p<0,05$). Malign-benign ayrımı için SUVmax eşik değeri 7,0 olarak alındığında bu değer için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %54,8 olarak hesaplandı. TİİAB sonucu benign gelen bir hastada total tiroidektomi sonrası fokal FDG tutulumu izlenen nodüllerde malignite saptandı.

Sonuç: 18FDG-PET/BT ile saptanan tiroid insidentalomları nispeten seyrek olmasına rağmen malign lezyon saptanma olasılığı yüksek oranda görülmektedir. Her ne kadar fokal tutulum saptananlarda ve SUVmax değeri malign lezyonlarda anlamlı düzeyde yüksek tespit edilsede FDG tutulumlarına göre ve SUVmax değerlerine göre bu lezyonlarda malign ve benign ayırıcı tanısını kesin olarak yapmak mümkün değildir. TI yönetimi ve geçerli bir SUVmax cut-off belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kesin bir eşik değeri belirlenemediği için FDG PET/BT çalışmalarında tutulum gösteren ve SUVmax değerine sahip tiroid insidentalomalarının, USG ve gerekirse(TSH<0.1) sintigrafi ile korelasyon yapılması, sintigrafide hipoaktif nodül saptanan olguların TİİAB ile konfirme edilmesi gerekmektedir.

Bu hastalarda tiroid hastalığının hastanın tedavi planına etkisi ile primer hastalığından hayat beklentisi de göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: 18F-FDG PET, Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, kanser, tiroid insidentaloma, ultrasonografi

8. ABSTRACT

MANAGEMENT ALGORITHM AND CLINICAL EVALUATION OF INCIDENTAL THYROID LESIONS DETECTED IN 18F-FDG PET / CT

Introduction: Today, 18F-FDG is widely used for PET / CT assessment of the cancer stage, reassessment and evaluation of treatment response. As a result, the incidence of incidental thyroid lesions is increasing, and this situation becomes clinically important

Purpose: We aimed to evaluate the approach algorithm, clinical significance, and malignancy risk of focal or diffuse 18F-FDG involvement detected incidentally in the thyroid gland on 18F-FDG PET / CT images displayed in our oncology clinic.

Methods: Seventy-one patients who underwent 18-F-FDG PET / CT for the evaluation of non-thyroid malignancies between January 2015 and October 2017 who had focal, diffuse or focal-diffuse FDG uptake in the thyroid gland with previously unknown primary thyroid pathology, were retrospectively evaluated and included in the study. Thyroid function tests were conducted in all patients. 69 patients underwent USG. Thyroid scintigraphy was ordered in patients with thyrotoxicosis. Definitive diagnosis was achieved by fine needle aspiration biopsy and / or total thyroidectomy.

Findings: 34 (47.9%) of 71 patients were male and 37 (52.1%) were female. Mean age of the patients was 60.2 ± 11.3 . Focal FDG uptake was detected in 60 (84.5%) of these patients, 6 (8.5%) patients had diffuse, and 5 (7.0%) patients had focal-diffuse uptake. Malignancy was detected in 26.3% of patients with focal involvement and in 2 patients with focal-diffuse involvement. Malignancy was not detected in patients with diffuse involvement pattern. 69 patients were evaluated with USG. There was a statistically significant correlation between high risk sonographic characteristics and malignancy ($p = 0,036$). On the other hand, the relationship between nodule size in USG and benign or malignant cytology results was not significant. In conclusion, the incidence of malignancy of incidentally detected thyroid lesions in 60 patients with fine needle aspiration biopsy and / or total thyroidectomy was 26.7%. Of 12 patients with malignant involvement, 8 patients had thyroid papillary carcinoma (66.7%), 4 patients had metastatic involvement (33.3%), in which 3 patients had lung cancer metastasis and 1 patient had laryngeal cancer metastasis. SUVmax1 was significantly higher in patients with malignancy ($p = 0.03$), but the relationship between SUVmax2 value and the likelihood of malignancy was not statistically significant. ($p = 0.49$ and $p > 0.05$ respectively). For the cut-off value of SUVmax value of 7.0, sensitivity and specificity for this value were calculated as 75% and 54.8% respectively. Incidentally, a patient with focal FDG uptake had benign fine needle aspiration biopsy, however, total thyroidectomy revealed papillary thyroid carcinoma.

Conclusion: Although thyroid incidentalomas by 18FDG-PET / CT are relatively rare, malignancy is highly likely to be detected. Although focal involvement and higher SUVmax values were predictors of malignant lesions, it is not possible to definitively differentiate malignant and benign lesions. Further studies are needed to determine thyroid incidentaloma management algorithms and a valid SUVmax cut-off. Since a definite threshold value can not be determined for 18FDG-PET / CT, it is necessary to correlate thyroid incidentalomas with USG and if necessary, scintigraphy, and confirm possible malignant cases with fine needle aspiration biopsy.

The effect of thyroid disease should be considered in the treatment plan and life expectancy of the primary disease should be considered in these patients.

Key words: 18F-FDG PET, Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy, cancer, thyroid incidentaloma, ultrasonography



9. KAYNAKLAR

1. Kim, T.Y., et al., *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): p. 1074-8.
2. Nakamoto, Y., et al., *Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation*. Radiology, 2005. **234**(3): p. 879-85.
3. Yasuda, S. and M. Ide, *PET and cancer screening*. Ann Nucl Med, 2005. **19**(3): p. 167-77.
4. Yang, Z., et al., *Prevalence and risk of cancer of thyroid incidentaloma identified by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **41**(5): p. 327-33.
5. Yi, J.G., 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**(1): p. 271-5.
6. Jamsek, J., et al., *Thyroid lesions incidentally detected by (18)F-FDG PET-CT - a two centre retrospective study*. Radiol Oncol, 2015. **49**(2): p. 121-7.
7. Gordon, B.A., F.L. Flanagan, and F. Dehdashti, *Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **169**(6): p. 1675-80.
8. Shreve, P.D., Y. Anzai, and R.L. Wahl, *Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants*. Radiographics, 1999. **19**(1): p. 61-77; quiz 150-1.
9. Jin, J. and C.R. McHenry, *Thyroid incidentaloma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(1): p. 83-96.
10. Mitchell, J. and S. Parangi, *The thyroid incidentaloma: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging*. Semin Ultrasound CT MR, 2005. **26**(1): p. 37-46.
11. Dobrinja, C., et al., *Sensitivity evaluation of fine-needle aspiration cytology in thyroid lesions*. Diagn Cytopathol, 2009. **37**(3): p. 230-5.
12. Chiu, C.G., et al., *Diagnostic utility of galectin-3 in thyroid cancer*. Am J Pathol, 2010. **176**(5): p. 2067-81.
13. Tan, G.H. and H. Gharib, *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging*. Ann Intern Med, 1997. **126**(3): p. 226-31.
14. Shetty, S.K., et al., *Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(5): p. 1349-56.
15. Hegedus, L., *Clinical practice. The thyroid nodule*. N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1764-71.
16. Poller, D.N., E.B. Stelow, and C. Yiangou, *Thyroid FNAC cytology: can we do it better?* Cytopathology, 2008. **19**(1): p. 4-10.
17. Lundgren, C.I., J. Zedenius, and L. Skoog, *Fine-needle aspiration biopsy of benign thyroid nodules: an evidence-based review*. World J Surg, 2008. **32**(7): p. 1247-52.
18. Al Ghuzlan, A., B. Caillou, and M. Schlumberger, *Galectin-3 for indeterminate thyroid cytology*. Lancet Oncol, 2008. **9**(6): p. 508-10.
19. DeGroot, L.J., et al., *Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **71**(2): p. 414-24.

20. Stokkel, M.P., C.S. Duchateau, and C. Dragoiescu, *The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **50**(1): p. 78-87.
21. Demir, O., et al., *Clinical significance of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET/CT: correlation of ultrasonography findings with cytology results*. Nucl Med Commun, 2016. **37**(7): p. 715-20.
22. Kang, K.W., 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**(9): p. 4100-4.
23. Choi, J.Y., et al., *Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization*. J Nucl Med, 2006. **47**(4): p. 609-15.
24. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules*. Endocr Pract, 2010. **16 Suppl 1**: p. 1-43.
25. Kwak, J.Y., et al., *Thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET: sonographic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 598-603.
26. Kang, B.J., et al., *Incidental thyroid uptake on F-18 FDG PET/CT: correlation with ultrasonography and pathology*. Ann Nucl Med, 2009. **23**(8): p. 729-37.
27. J. Ruhlman, , *Basic and Clinical Application*. PET in oncology. 1999. 89-101.
28. Ter-Pogossian, M., *Semin Nucl Med The origins of positron emission tomography*. Vol. 22. 1992. 9-140.
29. Schoder, H., et al., *PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(10): p. 1419-37.
30. Sönmezoğlu., K., *Journal of Clinical and Analytical Medicine Published Online*. Akciğer Kanserlerinde Fluorodeoksiglukoz ile Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) Uygulamaları 2010.
31. Choi, J., *J Nucl Med Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization*. 2006. 609-615.
32. Van den Bruel, A., et al., *Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1517-20.
33. Katz, S.C. and A. Shaha, *PET-associated incidental neoplasms of the thyroid*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(2): p. 259-64.
34. Lynch, T., *PET/CT in Clinical Practice*, T. Lynch, Editor. 2007.
35. Purandare, N., *J Postgrad Med PET-CT in oncology*. 2010. 103-108.
36. I.Ziegler, S., *Nuclear Physics A. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments*. Vol. 752. 2005. 679-687.
37. Ziessman, H., *Nuclear Medicine The Requisites in Radiology Inc. Mosby Elsevier Pres. Oncology: Positron Emission Tomography*. 2006, Philadelphia. 45-302.
38. Gallagher, B., *Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals*. 1997. **18**: p. 6-990.

39. Gerhard W, G., *Positron Emission Tomography and PET CT of the Head and Neck: FDG Uptake in Normal Anatomy, in Benign Lesions, and in Changes Resulting from Treatment* Read More: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.179.5.1791337>. 2002. **179**: p. 1337-1343.
40. Dilsizian, V., et al., *Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technologic issues*. J Nucl Cardiol, 2001. **8**(1): p. 75-88.
41. Ak I, S.M., *Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours*. 2000. **126**: p. 74-560.
42. Dimitrakopoulou-Strauss, A., L.G. Strauss, and C. Burger, *Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[18F]fluoro-L-dopa with 18F-FDG and (15)O-water using compartment and noncompartment analysis*. J Nucl Med, 2001. **42**(2): p. 248-56.
43. Delbeke, D., *Verbal communication*. GE PET Masters Series Clinical PET. 2002: p. 18-20.
44. Jadvar H, P.J., *Klinik PET/CT*. Tiroid Kanseri. 2008. 107-110.
45. Sippel, R.S., M. Kunnimalaiyaan, and H. Chen, *Current management of medullary thyroid cancer*. Oncologist, 2008. **13**(5): p. 539-47.
46. Beck-Peccoz, P. and V.K. Chatterjee, *The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome*. Thyroid, 1994. **4**(2): p. 225-32.
47. Monaco, F., *Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1428-32.
48. Mazzaferri, E.L., *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med, 1993. **328**(8): p. 553-9.
49. Van Sande, J., et al., *Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(9): p. 2577-85.
50. Punales, M.K., et al., *Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A*. Thyroid, 2008. **18**(12): p. 1261-8.
51. Rosenbaum, M.A. and C.R. McHenry, *Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland*. Expert Rev Anticancer Ther, 2009. **9**(3): p. 317-29.
52. Corrias, A., et al., *Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(10): p. 4644-8.
53. Burman, K.D. and L. Wartofsky, *CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules*. N Engl J Med, 2015. **373**(24): p. 2347-56.
54. Tan, G.H., H. Gharib, and C.C. Reading, *Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1995. **155**(22): p. 2418-23.
55. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, N., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
56. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Thyroid, 2003. **13**(1): p. 3-126.
57. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The*

- American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26**(1): p. 1-133.
58. Elisei, R., et al., *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): p. 163-8.
 59. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations*. *J Endocrinol Invest*, 2010. **33**(5 Suppl): p. 51-6.
 60. Solbiati, L., et al., *Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes*. *Eur Radiol*, 2001. **11**(12): p. 2411-24.
 61. Baloch, Z.W., et al., *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. *Diagn Cytopathol*, 2008. **36**(6): p. 425-37.
 62. Crippa, S., et al., *The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens*. *Am J Clin Pathol*, 2010. **134**(2): p. 343-4; author reply 345.
 63. Gharib, H. and E. Papini, *Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007. **36**(3): p. 707-35, vi.
 64. Charles, B.F., *Schwartz's Principles of Surgery*. Ninth Edition ed. *Thyroid, Parathyroid, Adrenal*. 2010, New York: McGraw Hill Company. 1343-1408.
 65. Amdur, R., Mazzaferi *Essentials of Thyroid Cancer Management*, ed. S.S.-B. Media. 2005, New York. 3-39.
 66. Acar, H., et al., *Effects of the chernobyl disaster on thyroid cancer incidence in Turkey after 22 years*. *ISRN Surg*, 2011. **2011**: p. 257943.
 67. Townsend, M., *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th edition ed. *Thyroid*, ed. H. BJ. 2004, Philadelphia Saunders Elsevier. 947-999.
 68. Rahman, A.G., *Extend of surgery for differentiated thyroid cancer*. *Oman Medical Journal* 2011. **26**(1): p. 56-58.
 69. Tuttle MR, R.S., Mulder EJ *Overwiev of the management of differentiated thyroid cancer*.
 70. RA, D., *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Third ed. WHO Classification of Tumours. Vol. 8. 2004, Lyon. 51-56.
 71. Fitzgerald, P., *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 53th ed. *Endocrine Disorders*. . 2014, usa: McPhee SJ 149-1053.
 72. Malloy, M., *Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms*. 2008. **17**(1): p. 57-70.
 73. Ron, E., et al., *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies*. *Radiat Res*, 1995. **141**(3): p. 259-77.
 74. Schneider, A.B. and D.H. Sarne, *Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005. **1**(2): p. 82-91.
 75. Melmed, S., *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. *Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia*. 2011, Philadelphia Saunders Elsevier. 440-475.
 76. Legakis, I. and K. Syrigos, *Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer*. *J Thyroid Res*, 2011. **2011**: p. 384213.
 77. Garnett, J., *BRAF is a human oncogene*. *Cancer Cell* 2004. **6**(4): p. 313-319.

78. Suliburk, J. and L. Delbridge, *Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art*. Surg Clin North Am, 2009. **89**(5): p. 1171-91.
79. Jameson, J., *Endocrinology adult and pediatric*. . 6th ed. Thyroid neoplasia. . 2010, Philadelphia Saunders Elsevier. 1668-1701.
80. Eustatia-Rutten, C.F., et al., *Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 313-9.
81. Tuttle, R.M., *Risk-adapted management of thyroid cancer*. Endocr Pract, 2008. **14**(6): p. 764-74.
82. Goldman, L., *Cecil medicine*. . Thyroid cancer. . 2010, Boston 1711-1713.
83. Layfield, L.J., et al., *Thyroid aspiration cytology: current status*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(2): p. 99-110.
84. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9rd ed. Thyroid Gland. 2004, New York. 94-515.
85. Grebe, S.K. and I.D. Hay, *Follicular thyroid cancer*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1995. **24**(4): p. 761-801.
86. Kushchayeva, Y., et al., *Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer*. Am J Surg, 2008. **195**(4): p. 457-62.
87. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
88. Pacini, F., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(6): p. 475-85.
89. Bugalho, M.J., J.R. Santos, and L. Sobrinho, *Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement*. J Surg Oncol, 2005. **91**(1): p. 56-60.
90. Bhanot, P., et al., *Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature*. Diagn Cytopathol, 2007. **35**(5): p. 285-92.
91. Kudo, T., et al., *Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens*. Thyroid, 2007. **17**(7): p. 635-8.
92. Neff, L., *Anaplastic thyroid cancer*. . Endocrinol Metab Clin N Am, 2008: p. 525-538.
93. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
94. Tsubaki, F., et al., *Clinical significance of patterns of increased [(18)F]-FDG uptake in the thyroid gland: a pictorial review*. Jpn J Radiol, 2018. **36**(3): p. 181-193.
95. Syed Z. Ali, E.S.C., *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. 2 ed. 2012: springer.
96. Bongiovanni, M., et al., *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis*. Acta Cytol, 2012. **56**(4): p. 333-9.
97. Cibas, E.S., S.Z. Ali, and N.C.I.T.F.S.o.t.S. Conference, *The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology*. Am J Clin Pathol, 2009. **132**(5): p. 658-65.
98. Ishimori, T., P.V. Patel, and R.L. Wahl, *Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT*. J Nucl Med, 2005. **46**(5): p. 752-7.
99. Kojima, S., et al., *Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study*. Eur J Cancer, 2007. **43**(12): p. 1842-8.

100. Nayan, S., J. Ramakrishna, and M.K. Gupta, *The Proportion of Malignancy in Incidental Thyroid Lesions on 18-FDG PET Study: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **151**(2): p. 190-200.
101. Macheda, M.L., S. Rogers, and J.D. Best, *Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer*. J Cell Physiol, 2005. **202**(3): p. 654-62.
102. Haber, R.S., et al., *GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules*. Thyroid, 1997. **7**(3): p. 363-7.
103. Lazar, V., et al., *Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(9): p. 3228-34.
104. Jin, J., S.M. Wilhelm, and C.R. McHenry, *Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy*. Am J Surg, 2009. **197**(3): p. 320-4.
105. Bae, J.S., et al., *Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer*. World J Surg Oncol, 2009. **7**: p. 63.
106. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
107. Cohen, M.S., et al., *Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 941-6.
108. Bogsrud, T.V., et al., *The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT*. Nucl Med Commun, 2007. **28**(5): p. 373-81.
109. Ohba, K., et al., *High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose [corrected] positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up*. Endocr J, 2010. **57**(5): p. 395-401.
110. Law, T.T. and B.H. Lang, *Incidental thyroid carcinoma by FDG-PET/CT: a study of clinicopathological characteristics*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 472-8.
111. Nishimori, H., et al., *Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake*. Can J Surg, 2011. **54**(2): p. 83-8.
112. Bertagna, F. and R. Giubbini, *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: exclusion of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology after negative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: interim analysis*. World J Surg, 2011. **35**(5): p. 1146-7; author reply 1148-9.
113. Kurata, S., et al., *Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis*. Ann Nucl Med, 2007. **21**(6): p. 325-30.
114. Pagano, L., et al., *Thyroid incidentaloma identified by (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): clinical and pathological relevance*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(4): p. 528-34.
115. Are, C., et al., *Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(11): p. 3210-5.
116. King, D.L., et al., *Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **137**(3): p. 400-4.

117. Shie, P., et al., *Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Nucl Med Commun, 2009. **30**(9): p. 742-8.
118. Are, C., et al., *FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 239-47.
119. Bertagna, F., et al., *Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 3866-75.
120. Hagenimana, N., et al., *Thyroid incidentalomas on 18FDG-PET/CT: a metabolico-pathological correlation*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017. **46**(1): p. 22.
121. Makis, W. and A. Ciarallo, *Thyroid Incidentalomas on (18)F-FDG PET/CT: Clinical Significance and Controversies*. Mol Imaging Radionucl Ther, 2017. **26**(3): p. 93-100.
122. Qu, N., et al., *Risk of malignancy in focal thyroid lesions identified by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography: evidence from a large series of studies*. Tumour Biol, 2014. **35**(6): p. 6139-47.
123. Lee, S., et al., *The Clinical Role of Dual-Time-Point (18)F-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma*. Nucl Med Mol Imaging, 2014. **48**(2): p. 121-9.
124. Kresnik, E., et al., *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area*. Surgery, 2003. **133**(3): p. 294-9.
125. Sobrinho-Simoes, M.A., et al., *Hurthle cell and mitochondrion-rich papillary carcinomas of the thyroid gland: an ultrastructural and immunocytochemical study*. Ultrastruct Pathol, 1985. **8**(2-3): p. 131-42.
126. Hsieh HJ, L.S., Yang BH, Chu YK, Chang CP, Liu RS. , *The clinical relevance of thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Ann Nucl Med Sci 2003. **16**: p. 53-58.
127. Kim, B.H., et al., *Risk stratification and prediction of cancer of focal thyroid fluorodeoxyglucose uptake during cancer evaluation*. Ann Nucl Med, 2010. **24**(10): p. 721-8.
128. Bonabi, S., et al., *Thyroid incidentalomas in FDG-PET/CT: prevalence and clinical impact*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012. **269**(12): p. 2555-60.
129. Leboeuf, R., F. Benard, and M.F. Langlois, *Thyroid cancer presenting as a PET incidentaloma in a patient with concomitant breast cancer metastases to the thyroid*. Clin Nucl Med, 2006. **31**(7): p. 382-5.

10. EKLER

EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
2017		
KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
ETİK KURUL KODU		2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVAN/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Hasan Şenol COŞKUN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		18F-FDG PET/CT'de Tespit Edilen İnsidental Tiroid Lezyonlarının Yönetim Algoritması ve Klinik Önemi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 623	Tarih: 01.11.2017
	Yukarıdaki bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz	

ASLİNIN AYNISIDIR

Yusuf ATEŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selma Gül KILIÇ
Üye

Doç.Dr.Gülşim Güneş BAYRAL
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bülent KARSLI
Üye

Doç.Dr.Dile KIRMAN KORGUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Prof.Dr. Arda TAŞAFAKILI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr.Dilek İNAN
Üye (izinli)

Prof.Dr.Yeliz YAZGIR
Üye

Doç.Dr.Özge DURSUN
Üye

Dr.Önal HÜLLÖR
Üye (izinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKELİ
Üye