

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**F-18 FDG PET/BT İLE SAPTANAN  
İNSİDENTAL TİROİT  
LEZYONLARINDA MALİGNİTE VE  
DİĞER PATOLOJİLERİN PREVALANSI:  
KESİTSEL BİR ÇALIŞMA**

**MİNE ŞENCAN EREN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**F-18 FDG PET/BT İLE SAPTANAN  
İNSİDENTAL TİROİT  
LEZYONLARINDA MALİGNİTE VE  
DİĞER PATOLOJİLERİN PREVALANSI:  
KESİTSEL BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr. Özhan Özdoğan

**MİNE ŞENCAN EREN**

## İÇİNDEKİLER:

|                                                              |      |
|--------------------------------------------------------------|------|
| <b>TABLO LİSTESİ</b> .....                                   | v    |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....                                   | vi   |
| <b>RESİM LİSTESİ</b> .....                                   | vii  |
| <b>KISALTMALAR</b> .....                                     | viii |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                        | x    |
| <b>1. ÖZET</b> .....                                         | 1    |
| <b>2. SUMMARY</b> .....                                      | 2    |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....                                | 3    |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....                               | 5    |
| 4.1. Tiroit Bezinin Anatomisi .....                          | 5    |
| 4.2. Tiroit Bezinin Histolojisi .....                        | 5    |
| 4.3. Tiroit Bezinin Embriyolojisi .....                      | 7    |
| 4.4. Tiroit Bezinin Fizyolojisi .....                        | 7    |
| 4.5. Tiroit Bezi Hastalıkları .....                          | 8    |
| 4.5.1. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları; Hipertirodi ..... | 9    |
| 4.5.2. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları; Hipotiroidi ..... | 9    |
| 4.5.3. Tiroit Bezinin Malign Hastalıkları .....              | 10   |
| 4.5.3.1. Papiller Tiroit Karsinomu .....                     | 10   |
| 4.5.3.2. Folliküler Tiroit Karsinomu .....                   | 12   |
| 4.5.3.3. Hurthle Hücreli Tiroit Karsinomu .....              | 13   |
| 4.5.3.4. Medüller Tiroit karsinomu .....                     | 13   |
| 4.5.3.5. İndiferansiye Tiroit Karsinomu .....                | 14   |
| 4.5.3.6. Diğer Tiroit Maligniteleri .....                    | 14   |
| 4.6. Tiroit Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri .....       | 15   |
| 4.6.1. Biyokimyasal Testler .....                            | 15   |
| 4.6.2. Tanı Yöntemleri .....                                 | 15   |
| 4.6.2.1. Tiroit Ultrasonografisi .....                       | 16   |
| 4.6.2.2. Tiroit Sintigrafisi .....                           | 16   |
| 4.6.3. Tiroit İnce İğne Biyopsisi .....                      | 16   |
| 4.7. Tiroit Bezi Patolojilerinde Görüntüleme .....           | 17   |

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.7.1. Radyolojik Yöntemler .....                                   | 18        |
| 4.7.1.1. Ultrasonografi .....                                       | 18        |
| 4.7.1.2. Bilgisayarlı Tomografi .....                               | 18        |
| 4.7.1.3. Manyetik Rezonans .....                                    | 18        |
| 4.7.2. Nükleer Tıp Yöntemleri .....                                 | 19        |
| 4.7.2.1. Teknesyum-99m Perteknetat Sintigrafisi .....               | 20        |
| 4.7.2.2. İyot-123 Sintigrafisi .....                                | 20        |
| 4.7.2.3. İyot-131 Sintigrafisi .....                                | 20        |
| 4.7.2.4. PET/BT Görüntülemesi .....                                 | 21        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>                                  | <b>23</b> |
| 5.1. Çalışma Protokolü ve Vaka Seçimi .....                         | 23        |
| 5.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirmesi .....           | 24        |
| 5.3. USG Görüntüleme Protokolü .....                                | 25        |
| 5.4. İİAB Tetkiki .....                                             | 26        |
| 5.5. Sitopatolojik İnceleme .....                                   | 26        |
| 5.6. Klinik Değerlendirme .....                                     | 27        |
| 5.7. Tedavi ve Takip .....                                          | 27        |
| 5.8. Veri Değerlendirme .....                                       | 28        |
| 5.9. İstatistiksel Analiz.....                                      | 29        |
| <b>6. BULGULAR .....</b>                                            | <b>30</b> |
| 6.1. Çalışma grubunda Primer Malignite Sınıflandırması.....         | 31        |
| 6.2. Çalışma Grubunda F-18 FDG PET/BT Tetkik Endikasyonları.....    | 32        |
| 6.3. Çalışma Grubunda Tiroit Hormon Düzeyleri.....                  | 33        |
| 6.4. F-18 FDG Tutulum Paternleri.....                               | 34        |
| 6.4.1. Fokal Tutulum.....                                           | 34        |
| 6.4.1.1. Fokal İnsidentalomalarda Malignite Oranı.....              | 38        |
| 6.4.2. Diffüz Tutulum Grubu.....                                    | 38        |
| 6.4.2.1. Diffüz İnsidentalomalarda Malignite Oranı.....             | 39        |
| 6.4.3. Diffüz-Fokal Tutulum Grubu.....                              | 40        |
| 6.4.3.1. Diffüz-Fokal İnsidentalomalarda Malignite Oranı.....       | 41        |
| 6.5. Fokal ve Diffüz-Fokal Tutulum Gruplarında Malignite Oranı..... | 46        |
| <b>7. TARTIŞMA .....</b>                                            | <b>47</b> |

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b> | <b>55</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR .....</b>         | <b>56</b> |
| <b>10. EKLER .....</b>            | <b>62</b> |
| <b>11. RESİMLER .....</b>         | <b>68</b> |

## TABLO LİSTESİ:

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: F-18 FDG PET insidentaloma vakaları.....                                   | 30 |
| Tablo 2: F-18 FDG PET insidentaloma tutulum paternleri.....                         | 31 |
| Tablo 3: Fokal tutulum paternleri.....                                              | 34 |
| Tablo 4: Fokal tutulum alanlarında USG ile nodül varlığı.....                       | 34 |
| Tablo 5: USG’de nodül özellikleri.....                                              | 35 |
| Tablo 6: Fokal uptake izlenen hastalarda İİAB.....                                  | 35 |
| Tablo 7: İİAB sonuçları.....                                                        | 36 |
| Tablo 8: Fokal tutulum izlenen hastalarda tanısal algoritma sonrası kesin tanı..... | 37 |
| Tablo 9: Fokal insidentaloma grubunda malignite saptanan hastalar.....              | 38 |
| Tablo 10: Diffüz tutulum grubunda tanısal algoritma ve tanılar .....                | 40 |
| Tablo 11: Tiroit bezinde diffüz-fokal tutulum izlenen hastalar.....                 | 41 |
| Tablo 12: Diffüz-fokal insidentalomalarda tanısal algoritma sonuçları.....          | 42 |
| Tablo 13: Diffüz-fokal insidentaloma grubunda malignite saptanan hastalar .....     | 43 |
| Tablo 13: ROC eğrisi koordinat tablosu .....                                        | 45 |

## ŞEKİL LİSTESİ:

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Tiroit bezinin anatomisi .....                                   | 5  |
| Şekil 2: Tiroit bezinin BT’de görünümü .....                              | 6  |
| Şekil 3: Çalışma vakalarının tanıların grafik gösterimi.....              | 32 |
| Şekil 4: Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT tetkik endikasyonları.....      | 33 |
| Şekil 5: Benign ve malign hasta gruplarında SUVmax dağılımı.....          | 43 |
| Şekil 6: Benign ve malign ayrımında SUVmax değerleri için ROC eğrisi..... | 44 |
| Şekil 7: Olabilirlik oranı nomogramı .....                                | 50 |

## RESİM LİSTESİ:

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Vaka 1: Fokal insidentaloma izlenen hasta .....        | 68 |
| Vaka 2: Fokal insidentaloma izlenen hasta .....        | 69 |
| Vaka 3: Fokal insidentaloma izlenen hasta .....        | 69 |
| Vaka 4: Fokal insidentaloma izlenen hasta .....        | 70 |
| Vaka 5: Fokal insidentaloma izlenen hasta.....         | 71 |
| Vaka 6: Diffüz-fokal insidentaloma izlenen hasta ..... | 72 |
| Vaka 7 Diffüz-fokal insidentaloma izlenen hasta .....  | 73 |
| Vaka 8: Diffüz insidentaloma izlenen hasta.....        | 74 |



## KISALTMALAR:

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>APUD:</b>     | Amin Precursor Uptake Decarboxylase                 |
| <b>ATPO:</b>     | Anti Tiroit Peroksidaz                              |
| <b>Anti Tg:</b>  | Anti Tiroglobulin                                   |
| <b>BT:</b>       | Bilgisayarlı Tomografi                              |
| <b>DIT:</b>      | Diiodotirozin                                       |
| <b>DTC:</b>      | Diferansiye Tiroit Karsinomları                     |
| <b>F-18 FDG:</b> | Flor-18 Florodeoksi Glukoz                          |
| <b>FTC:</b>      | Foliküler Tiroit Kanseri                            |
| <b>GLUT:</b>     | Glukoz Transport Protein                            |
| <b>İİAB:</b>     | İnce İğne Aspirasyon Biyopsi                        |
| <b>İV:</b>       | İntravenöz                                          |
| <b>PACS:</b>     | Picture Archiving and Communication System          |
| <b>MEN2:</b>     | Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2                     |
| <b>MBq:</b>      | Megabecquerel                                       |
| <b>MHz:</b>      | Megahertz                                           |
| <b>MIT:</b>      | Monoiodotirozin                                     |
| <b>μCi:</b>      | Mikrocurie                                          |
| <b>μg:</b>       | Mikrogram                                           |
| <b>mCi:</b>      | Milicüri                                            |
| <b>MNG:</b>      | Multi Nodüler Guatr                                 |
| <b>MR:</b>       | Manyetik Rezonans                                   |
| <b>PET/BT:</b>   | Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi |
| <b>PTC:</b>      | Papiller Tiroit Kanseri                             |
| <b>RAI:</b>      | Radyoaktif İyot Tedavisi                            |
| <b>ROI:</b>      | Region Of Interest                                  |
| <b>sT3:</b>      | Serbest Triiyodotironin                             |
| <b>sT4:</b>      | Serbest Tiroksin                                    |
| <b>SUV:</b>      | Standart Uptake Value                               |
| <b>SUVmax:</b>   | Maximum Standart Uptake Value                       |

|              |                              |
|--------------|------------------------------|
| <b>T3:</b>   | Triiyodotironin              |
| <b>T4:</b>   | Tiroksin                     |
| <b>TAEK:</b> | Türkiye Atom Enerjisi Kurumu |
| <b>TBG:</b>  | Tiroksin Bağlayan Globulin   |
| <b>TFT:</b>  | Tiroit Fonksiyon Testi       |
| <b>Tg:</b>   | Tiroglobulin                 |
| <b>TPO:</b>  | Tiroit Peroksidaz            |
| <b>TR:</b>   | Tiroit Hormon Reseptörü      |
| <b>TRH:</b>  | Tiroit Releasing Hormon      |
| <b>TSH:</b>  | Tiroit Stimülan Hormon       |
| <b>USG:</b>  | Ultrasonografi               |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çalışırken ve araştırırken bilimin ne kadar keyifli ve anlamlı olduğunu her zaman desteği ile bana hatırlatan, hakkını asla ödeyemeyeceğim çok değerli hocam Prof.Dr. Hatice Durak’a saygıyla sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca dört yıl boyunca eğitimime katkıda bulunan, desteklerini hiç eksik etmeyen, anlayışlı ve sabırlı, değerli hocalarım Prof.Dr. Erkan Derebek’e, Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya’ya, Prof.Dr. Berna Polack’a ve Prof.Dr. Recep Bekiş’e çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her zaman bana vakit ayıran, deneyimleri ile her görüşmemizde yeni bir şeyler öğrenmeme katkıda bulunan, tüm enerjisi ve sabrı ile bana yardımcı olan tez danışmanım Doç.Dr. Özhan Özdoğan’a ayrıca çok teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde gayret ve sabırları için, endokrinoloji anabilim dalından Uzm. Dr. Arzu Gedik ve tüm Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Radyoloji Anabilim Dalı’ndan Dr. Mehmet Ceylan’a ve Prof. Dr. Mustafa Seçil’e, Patoloji Anabilim Dalı’ndan Doç. Dr. Merih Güray’a çok teşekkür ederim.

Tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümümüzden uzmanlığını alan Dr. Sadet Soyal’a sevgiyle teşekkür ederim.

Değerli dostlarım İsmail Evren’e, Banu Uysal’a, Doç. Dr.Türkan Ertay’a, Özden Ülker’e ayrıca teşekkür ederim.

Bölüme ilk geldiğim günden itibaren tüm uzmanlık eğitimim boyunca dostlukları, emekleri ve insanlıkları ile beni asla yalnız bırakmayan hemşirelerimize, tüm teknik gruptan arkadaş ve dostlarıma en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Bölümümüzde özel olduklarını her zaman hissettiğim sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimize ayrıca teşekkür ederim.

## 1. ÖZET:

### **F-18 FDG PET/BT ile Saptanan İnsidental Tiroit Lezyonlarında Malignite ve Diğer Patolojilerin Prevalansı; Kesitsel Bir Çalışma**

*Mine Şencan Eren, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 35340 İnciraltı İzmir*

**Amaç ve Hipotez:** Kliniğimizde F-18 FDG PET ile tetkik edilen hastalarda tiroit insidentaloma sıklığının ve altta yatan patolojilerin saptanmasıdır.

**Yöntem:** F-18 FDG PET görüntüleri prospektif olarak değerlendirildi, tiroit insidentalomaları tespit edildi. Hastalar endokrinoloji uzmanına yönlendirildi. Klinik muayene sonrası tanısal algoritma uygulandı. Kesin tanıya İİAB ve/veya total tiroidektomi ile veya USG ile nodül saptanmayanlarda ya da biopsi alınamayan bir cm'den küçük nodüllerde ise USG bulguları ve biyokimyasal testler sonrası klinik olarak ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmada prospektif olarak izlenen 4204 hastanın 178'inde (%4.2) tiroit insidentaloması tespit edildi. Bu hastalardan 116'sı çalışmaya dahil edildi, 68'inde (%59) fokal, 35'inde (%30) diffüz, 13'ünde (%11) ise diffüz-fokal uptake izlendi. Diffüz tutulum paterni izlenen hastalarda malignite saptanmadı. Bu hastalardan 30'unda tiroitit tanısı (birinde cerrahi ile), birinde Graves' hastalığı tanısı konulurken, dördünde bulgular normaldi. Fokal ve diffüz-fokal tutulum saptanan hasta gruplarında sırasıyla %29 ve %33 oranında malignite saptandı. Malignite saptanan hastalarda SUVmax değeri benign hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.006$ ). Malign-benign ayrımı için SUVmax eşik değeri 3.5 ve bu değer için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %66 olarak hesaplandı. İİAB sonucu benign gelen iki hastada total tiroidektomi sonrası fokal FDG tutulumu izlenen nodüllerde malignite saptandı.

**Sonuç:** F-18 FDG PET tiroit insidentalomaları seyrek olmayarak karşılaştığımız bir durumdur. Fokal ve diffüz-fokal tutulum paterni izlenen hastaların yaklaşık üçte birinde malignite saptanmaktadır. Diffüz tutulum gösteren tiroit insidentalomalarında eşlik eden malignite tespit edilmemiştir. Malign-benign ayrımında SUVmax eşik değeri 3.5 olarak kullanılabilir. Fokal tiroit insidentalomalarında İİAB ile benign sitoloji bildirilse dahi ihmal edilemeyecek oranda malignite riski devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** F-18 FDG PET, tiroit, insidentaloma, malignite

## 2. **SUMMARY:**

### **The Prevalance of Malignancy and Other Pathologies in Incidental Thyroid Lesions Detected by F-18 FDG PET/CT; A Cross-Sectional Study**

*Mine Şencan Eren, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine  
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine, 35340 İnciraltı İzmir*

**Aim:** To determine the prevalence and the causative pathologic conditions of F-18 FDG PET thyroid incidentalomas.

**Material and Methods:** The images of the patients referred with a known oncologic disease were evaluated prospectively for the presence of any thyroid uptake. A diagnostic algorithm was performed by an endocrinologist following a thorough physical examination in patients with incidentalomas. The final diagnosis was made by USG and biochemical tests or FNAB and/or a total thyroidectomy in patients with nodules. A clinical diagnosis was made in patients without any thyroidal nodule or in patients with a thyroidal nodule that is smaller than one centimeter and in whom a FNAB can't be performed.

**Results:** A thyroid incidentaloma was detected in 178 of the 4204 patients (4.2%). One hundred and sixteen of them were included in the study. Three different uptake patterns were observed; focal uptake in 68 (59%), diffuse uptake in 35 (30%) and diffuse-focal uptake in 13 (11%). We did not diagnose any malignancy in the diffuse uptake group. A malignant thyroid nodule was diagnosed in 29% and 33% of the focal and diffuse-focal uptake groups respectively. The SUVmax values of the nodules were significantly higher in the patients with thyroid carcinoma than the patients with benign nodules ( $p=0.006$ ). The calculated cut-off value of SUVmax for malignancy was 3.5. The sensitivity and the specificity values for this cut-off value were 73% and 66%, respectively. A malignant nodule was diagnosed with total thyroidectomy in two patients in whom the FNAB revealed a benign disease.

**Conclusion:** A F-18 FDG PET incidentaloma is not a rare finding in oncology patients. A malignant nodule was present in one out of three in patients with focal or diffuse-focal uptake patterns. A SUVmax value of 3.5 can be applied as a cut-off value for the differentiation of benign versus malignant lesion. A benign cytology on FNAB in patients with focal or diffuse-focal thyroid incidentalomas may underestimate a thyroid malignancy.

**Keywords:** F-18 FDG PET, thyroid, incidentaloma, malignancy

### **3. GİRİŞ ve AMAÇ:**

Tiroit insidentaloması tiroit glandını görüntüleme amacı olmaksızın farklı nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemlerinde tiroit glandında nodül izlenmesidir (1-3).

Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) onkolojik hastalıklarda biopsiyi yönlendirme, tanı, evreleme, tedaviye yanıt, yeniden evreleme amacı ile kullanılan ve giderek yaygınlaşan çok değerli bir görüntüleme tekniğidir (3-6).

Tiroit bezi, iyottan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezleyen folliküler hücreler, kalsitonin sekrete eden parafolliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinden oluşur (1). Dokuların glukoz kullanımını gösteren F-18 FDG PET tetkikinde normal koşullarda tiroit bezinde bir tutulum beklenmemektedir. Ancak değişik nedenlerle tetkik edilen hastaların tiroit bezinde yaklaşık %1.2 - %4.3 oranında fokal veya diffüz F-18 FDG tutulumu insidental olarak izlenmektedir (1,7). Fokal tutulum izlenen vakaların yaklaşık %14 - %50'sinde tiroit kanseri, diffüz tutulum izlenen hastalarda ise genellikle tiroidit veya diffüz hipertiroidi tespit edilmektedir (1,7). Yapılan bir sistematik derleme makalesinde malignite oranları fokal tutulum için %34.8, diffüz tutulum için ise %4.4 olarak bildirilmektedir (7,8).

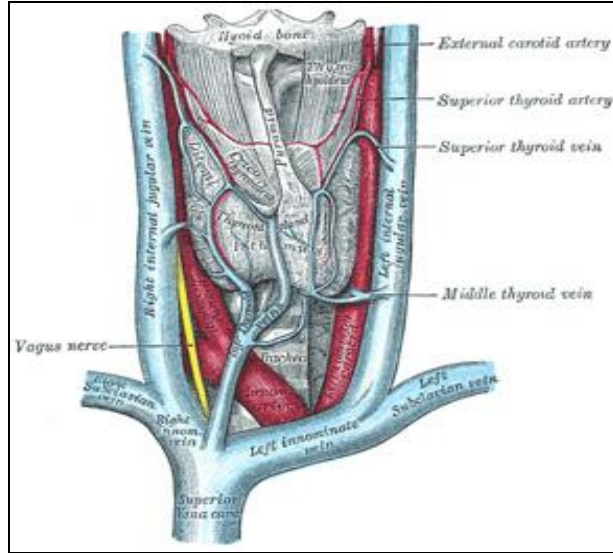
Literatürde bu konuda yer alan çalışmalar retrospektif çalışmalardır (9,10). Bu çalışmalarda tiroit bezinde tespit edilen insidental F-18 FDG tutulumlarının sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda değerlendirmeler retrospektif olduğu için standart bir tanı algoritması uygulanmamış veya eksik uygulanmıştır. Sonuca ulaşılan hastalar uygun istatistiksel yöntemlerle seçilmemiş, hasta ve hekimlerin PET rapor sonuçlarına olan farkındalığına göre ve rastlantısal olarak sonuca ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda retrospektif olarak saptanan insidental tiroit tutulumlarında kesin tanı hastaların yaklaşık %30 ile %50'sinde elde edilebilmiştir (9-11). Bu alanda yapılan sistematik değerlendirme analizlerinde ise belirgin limitasyonlar vardır. Bu limitasyonların başında çalışmaların belirgin olarak heterojen olması ve yayınlanma biası başta gelmektedir (12). Öte yandan çalışmalar Amerika kıtası, Avrupa ve Asya ülkelerini içeren farklı coğrafi bölgelerden gelmektedir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında verilen malignite oranlarının Türkiye genelinde uygulanabilirliği tartışmalıdır.

Bu prospektif çalışmada amaç kliniğimizde F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılacak onkolojik hastalarda tiroit glandında insidental F-18 FDG tutulumu olanların tespit edilmesi ve bu hastaların varsa altta yatan malignite ve diğer patolojilerin tanısal klinik algoritmaya uygun olarak değerlendirilerek belirlenmesidir.

## 4. GENEL BİLGİLER:

### 4.1. Tiroit Bezinin Anatomisi:

Tiroit bezi kelebek şeklinde olup ikinci ve dördüncü trakeal kıkırdak hizasında trakea anteriorunda yer alır. Bez sağ, sol lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır (şekil 1ve şekil 2). Ayrıca %50-80 sıklıkla bu yapılara ilave olarak isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Her lob yaklaşık beş cm uzunluğunda olup, iki-iki buçuk cm genişliğindedir. Loblar bir-bir buçuk cm kalınlığındadır. Tiroit bezi yaklaşık olarak 10-20 gram ağırlığındadır. Bağ dokusundan oluşan bir kapsül glandı çevreler ve bezin stromasını yapan septalar oluşturur (13,14).



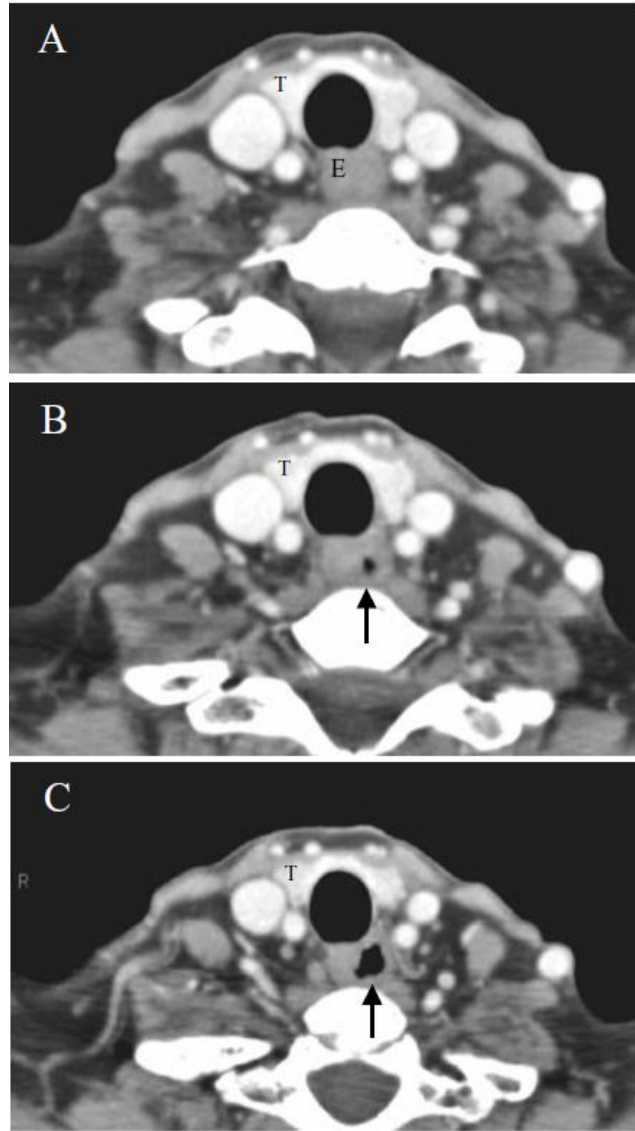
Şekil 1: Tiroit bezinin anatomisi (15)

### 4.2. Tiroit Bezinin Histolojisi:

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroit bezini çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içinde septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin sitrüktürel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 30-40 follikül vardır. Her bir follikül, içi kolloid ile dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı kuboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücrelerine tiroisit adı da verilir (14).



Bir tiroit follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar folliküler lümen ve bazal membran ile ilişkide olan follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ile lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir (14). A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit) tiroit hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi), çok miktarda serotonin maddesi içermektedir. Ayrıca TSH reseptöründe içermekte olup tiroglobulin (Tg) sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur. C hücresi TSH etkisinde değildir. Amin precursor uptake decarboxylase (APUD) sisteminin bir parçasıdır (14).



Şekil 2: Tiroit bezinin BT’de görünümü T:Tiroit, E:Özefagus (1)

#### **4.3. Tiroit Bezinin Embriyolojisi:**

Tiroit bezi dil kökünde foramen cecum bölgesinden köken alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Farengial kabartı tabanının medialindeki endoderm hücreleri genişler ve kaudale, boyuna doğru göç eden tiroit kabartısını oluşturur. Aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci farengial poşların ultimobronşial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır (13-15). Gebeliğin yedinci haftasından itibaren tiroidin folliküler yapısı gelişmeye başlar ve yaklaşık 16. haftada tamamlanır. Bu devrelerde 12S yapısında olan Tg, 28. haftadan sonra 19S yapısına kavuşur ve tiroit kıkırdağı altına yerleşir. Erişkinlerde tiroit bezinde izlenen düzen, büyük oranda hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenindeki etkileşimlere bağlıdır. İntrauterin hayatta her üç organ birbirinden bağımsız gelişir (13,14).

Daha sonra bu üç sistemin birbirleri ile olan ilişkileri başlar ve eksenin tam olgunlaşması doğumdan sonraki ilk iki ay içinde tamamlanır (13-14).

Tiroidin gelişimindeki kritik evre yedinci haftaya kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar. Anomaliler arasında en sık rastlanılan ektopik tiroit ve tiroglossal kisttir. Tiroglossal kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrar ve kaybolur. Ancak bazen epitelyuminin anormal çoğalması sonucu lümeni kapanarak piramidal lob haline döner ya da epitelyuminin salgıladığı proteinden zengin sıvı ile dolarak tiroglossal kist adını alır. Diğer az rastlanan bir anomali ise, ultimobronşial cismin medyan tiroit ile birleşmemesi sonucu ortaya çıkar. Bu durumda normalden fazla C hücrelerinden oluşan doku kalır, bu doku ilerde neoplastik değişime uğrayabilir (13,14).

#### **4.4. Tiroit Bezinin Fizyolojisi:**

Tiroit hormonunun yapımı için gerekli ilk madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100-200 µg arasında değişir. İnorganik iyot gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroitten gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Bazal membrandan aktif transport ile tiroositlere geçen iyodür, apikal membranda tiroit peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit ile organik iyot haline geçerek Tg'lere bağlanır. Böylece monoiyodotirozin (MIT) ve diiyotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleşerek T4, DIT ve MIT birleşerek T3 ortaya çıkar. Tg'ye bağlı bu hormonlar ve iyodotirozinler follikül lümeninde kolloid içinde depolanır. Periferde hormon gereksinimi olduğunda, Tg-hormon kompleksi kolloid damlaları

ile beraber endositoz yolu ile alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile Tg, T3 ve T4'ten ayrılır ve T3-T4 bazal membran yolu ile dolaşıma katılır. Tg'den ayrılan iyodotirozinler deiyodine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler (13-14).

Dolaşımdaki tiroit hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin, ve albumine bağlanarak taşınır. TBG dolaşımdaki tiroit hormonlarının yaklaşık %75'ini taşır. Az miktarda T4 ve T3 hormonları serbest olarak dolaşır. Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların hormon ihtiyacı karşılanır. Metabolik aktiviteden serbest T3 sorumludur. Periferdeki T3'ün çoğu T4'ten deiyodinasyon ile oluşur. T4'ün yarı ömrü yedi gün, T3'ün yarı ömrü ise bir-üç gündür (16). TSH hormonunun yapımı ve salınması hem hipotalamustan salınan tiroit releasing hormon (TRH), hem de periferde dolaşan tiroit hormonlarının etkisi altındadır. TRH salınması tiroit hormonlarının negatif feedback kontrolündedir. T3, TSH yapımını direkt olarak inhibe ederken, ayrıca tiroitroplardaki TRH reseptör sayısını azaltarak bu inhibisyona katkıda bulunur. T3, tirotrop membranında bulunan ve TRH'yi parçalayan piroglutamil aminopeptidaz aktivitesini de artırarak TRH'nun TSH üzerindeki uyarıcı etkisini de önler.

Tiroit hormon düzenlenmesinde rol oynayan diğer faktörler, tiroit dışı hastalıklar, açlık, çevre ısı değişimleri, yaş, yükseklik, egzersiz, farmakolojik ajanlar (perklorat, perteknetat, tiyosiyanat, tiyonamid, salisilat,  $\beta$ -adrenerjik bloker, antiaritmik, antiepileptik ve antitüberküloz ilaçlar) olarak sıralanabilirler (16).

#### **4.5. Tiroit Bezinin Hastalıkları:**

Tiroit bezinin hastalıkları benign ve malign olmak üzere iki grupta incelenir. Tiroitin benign hastalıkları diffüz tiroit büyümeleri, otoimmün tiroit hastalıkları, fibrozis oluşturan tiroit lezyonları şeklinde olabilir. Bu hastalıklar bazen hiçbir bulgu vermeyebilirler.

Tiroit kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan diferansiye tiroit karsinomları (DTC) papiller (PTC) ve folliküler (FTC) karsinomların ortak adıdır. Anaplastik karsinom folliküler hücrelerden kaynaklanır (1,14,16).

DTC genel olarak iyi prognozlu ve tedavi edilebilir olmakla birlikte yıllar içinde nüksler, yakın ve uzak metastazlar da gelişebilmektedir. Hastalığın değişen prognozu üzerinde hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün patolojik alt tipleri ve bölgesel yaygınlığı, lenf bezlerinin durumu, metastazların varlığı etkilidir.

Tiroit bezi hastalıklarının tedavisinde medikal tedavi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.

#### *4.5.1. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları; Hipertiroidi:*

Hipertiroidi tiroit hormonları olan serbest tiroksin (sT4) ve sT3 aşırı salınması nedeni ile sistemik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Birçok nedeni bulunmaktadır.

Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves' hastalığında, hipertiroidiye tiroit stimulan immunglobulinler yol açarlar (1,14,17). Graves' hastalığı başlangıçta aşık olamayabilir. Kişiye yakın zamanda iyot fazlalığına yol açabilecek durumlara maruz kalıp kalmadığı sorulmalı, geçmişinde tiroit hormonu kullanıp kullanmadığı, boynun ön yüzünde ağrı olup olmadığı, hamilelik durumu ve ailesindeki guatr öyküsü de ayrıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nabız dakika hızı ve düzeni, kan basıncı, kalp muayenesi, ekstremitelerde proksimalinde kuvvetsizlik, derin tendon refleksleri, tremor incelenmelidir. Göz muayenesi ekzoftalmi, kapak inversiyonu, genişlemiş palpebral fissürler gibi bulguları ortaya koyabilir (17). Cildin yumuşak ve düz olduğu, palmar eritem ve pretibial mikstödem bulunduğu fark edilebilir (17). Tiroit boyutları ve yapısı da incelenmelidir. Graves' hastalığında genellikle homojen ve diffüz bir büyüme vardır. Tanıda yüksek T4 ve T3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır (17). Eğer serbest T4 yüksekken TSH baskılanmamışsa, TSH üreten bir hipofizer adenomdan şüphelenilebilir. Tiroit oto antikorları ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves' hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilirler (1,14,17). Graves' hastalığı tedavi seçeneklerinde antitiroit ilaçlar, tiroit cerrahisi ve radyoaktif tedavi bulunmaktadır.

Toksik nodüler guatr (Plummer Hastalığı) yaşlılarda daha sıktır ve artmış tiroit hormon sentezi görülür. Graves' ten farklı olarak tiroit bezi küçük ya da büyük olabilir, mikro veya makronodüller, tek veya multiple nodüller olabilir. Hipo ve hipertiroidi gözlenebilir. Tiroit otoantikorlarının bulunmaması Graves' hastalığından ayırıcıdır (14,17).

#### *4.5.2. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları; Hipotiroidi:*

Hipotiroidi tiroit bezinin yeterli hormon salgılamaması sonucu oluşur. Primer, sekonder veya tersiyer olabilir. Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir

veya palpabl bir gland yoktur, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (1,17). Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiye destekler. Hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde düşük saptanılan T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir (17). Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (1,14,17). Boyun sertliğinden şikâyet eden, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündürülen bulgular mevcut ise antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor (Anti TPO - Anti M), antitiroglobulin (Anti Tg) testinden daha duyarlı ve özgündür (17).

#### 4.5.3. *Tiroit Bezinin Malign Hastalıkları:*

Tiroit kanseri Amerika'da genel popülasyonda % 0.07 oranında izlenmektedir. 2003 yılında her yıl yaklaşık 20.000 yeni vaka eklendiği bildirilmiştir (1).

Tiroit kanseri herhangi bir yaşta erkeklere oranla kadınlarda üç kat daha sık izlenmektedir. Kadınlarda 44-49 yaş arasında erkeklerde ise 65-69 yaşları arasında pik yapmaktadır (1). Türkiye'de tiroit kanseri epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışmada her 100.000 kişiden 8'inde tiroit kanseri mevcut olduğunu bildirmektedir (18).

##### 4.5.3.1. *Papiller Tiroit Karsinomu:*

Diferansiye tiroit karsinomunun en yaygın tipidir, %80'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır, toplumlara göre bu sıklık değişkenlik gösterir. Erkek/kadın oranı 1:2 ile 1:10 arasında değişir. Sıklıkla hayatın 3.-5. dekadında ortaya çıkarlar (1,13,14,17). Radyasyona maruziyet ile ilişkili diferansiye tiroit karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon papiller tiroit karsinomu gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Çernobil'de meydana gelen nükleer kaza sırasında o bölgede yaşayan çocuklar arasında bugün papiller tiroit karsinomu oldukça yaygındır. Nadiren ailesel geçiş gösterir. Diyetle ve çevrede iyot miktarı arttıkça papiller tiroit karsinomunun diğer tiroit karsinomu türlerine göre oranı artar (1,13,14). Papiller tiroit karsinomlarına Basedow hastalığı, Hashimoto hastalığı, adenomlar, nodüller eşlik edebilir, aralarındaki ilişki kesin değildir (1,14). Papiller tiroit karsinomunun 10 yıllık sağ kalımı yaklaşık %93'tür (1).

Vakaların üçte birinde tiroit dışı yayılım görülür. Larenks, trakea, özefagus ve cilde direk uzanımı nadirdir (1,14,19,20). Lateral servikal, santral servikal ve mediastinal lenf nodlarına metastazları sıktır. Tanı sırasında vakaların yarısında büyük, %85’inde mikroskobik lenf nodu metastazları vardır. Lenf nodu metastazları ile tümör boyutu arasında doğru orantılı ilişki vardır. Tümör isthmusta yerleşimli veya bilateral ise servikal lenf nodu metastazları bilateral olma eğilimindedir (1,14,19,20).

Papiller mikro karsinom tümör çapının 1 cm’den küçük olmasıdır. Yaklaşık %20’si çok odaklıdır. Çok odaklı mikro karsinomlar sıklıkla lenf metastazı yaparlar ancak nadiren büyük kitle oluştururlar. Akciğer metastazları nadirdir. Papiller tiroit karsinomun alt tipleri şöyledir;

*Enkapsüle varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Çevresi tamamen fibröz kapsülle sarılmıştır. Papiller tiroit karsinomlarının %10’unu oluşturur. Rekürrens hızı düşüktür. Kansere özel mortalite hızı ise sıfıra yakındır (1,14).

*Foliküler varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Papiller tiroit karsinomlarının %10’unu oluşturur. Genellikle kapsülsüzdür. Mikro folliküler yapısı ile folliküler tiroit karsinomundan ayırt edilemez. Tipik hücre yapısı ile papiller tiroit karsinomu olduğu anlaşılır. Metastazlarında psammoma cisimleri bulunur ve metastaz özelliği alışılmış papiller tiroit karsinomuna benzerdir (1,14,20).

*Tall Cell varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Papiller tiroit karsinomlarının yaklaşık %30’unu oluşturur. Alışılmış papiller tiroit karsinomu hücrelerine göre iki kat daha uzun hücrelerden oluşan yaygın papiller yapılar oluştururlar. Bu varyantın tanısı için hücrelerin % 70’inde “tall cell” özelliği olmalıdır. Ortalama tanı yaşı 55’tir. Tiroit dışına invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Hücreleri I-131’i daha az konsantre ederler. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroit karsinomuna göre iki-üç kat daha fazladır (1,14,20).

*Kolumnar hücreli varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Tall cell varyant papiller tiroit karsinomu ile ilişkili olabilecek nadir varyantlardan birisidir. Berrak sitoplazmalı ve köşeleri belirgin hücrelerden oluşmuşlardır. Yaklaşık %1 oranında izlenmektedir. Erkeklerde daha sıktır. Uzak metastazlara %90 sıklıkta rastlanır. Genellikle RAI tedavisine dirençlidir. Eğer tümör kapsülle çevrelenmişse prognozu daha iyidir (1,14,20).

*Diffüz sklerozan varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Papiller tiroit karsinomlarının %5'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Genellikle her iki tiroit lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Skleroz ve çok sayıda psammoma cisimlerine rastlanır. Lenf nodu metastazları çok sıktır. Akciğer metastazlarına %25 sıklıkta rastlanır. Sitolojisini tiroiditten ayırmak zordur. Alışılmış papiller tiroit karsinomu ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir (1,14).

*Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant Papiller Tiroit Karsinomu:* Papiller tiroit karsinomlarının %3'ünde hücre yapısı Hurthle hücreli folliküler tiroit karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Ailesel olma eğilimi vardır. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ile ayırt edilemez. Daha geniş alanı kapsayan kesitler incelenerek papiller yapı görülür ve tanı konur. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir. Bu özellikleri ile de folliküler hurthle hücreli karsinoma benzer (1,14,20).

*İnsüler Karsinom:* Tiroit kanserlerinin yaklaşık % 2'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 45-55 yaşlar arasındır. Hücrelere fibröz doku çevrili adalar (islet) şeklinde gelişmiştir.

#### *4.5.3.2. Folliküler Tiroit Karsinomu:*

Tiroit kanserlerinin yaklaşık %13'ünü oluşturlar. Papiller kansere (ortalama 35 yaş) göre daha ileri yaşta (ortalama 50 yaş) görülür. Uzun zamandan beri var olan guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde sık rastlanır. Çoğu vakada soliter nodül şeklindedir. Tümör kapsüllüdür. Yavaş gelişir. Sitolojik olarak adenom-karsinom ayrımı yapmak zordur; ayrımında en önemli husus kapsül ve kan damarı invazyonudur. Papiller kanserden farklı olarak vasküler invazyon, hematojen yayılım, kemik, akciğer ve karaciğer metastazları sıktır (1,14,20). Lenf nodu metastazı %10'dan az görülür. Literatürde tiroit dokusu içinde iken bile uzak metastazlar bildirilmiştir. Bazen izole metastazlarla rastlantısal olarak saptanabilmektedir. Bu durumlarda bile total tiroidektomi vazgeçilmezdir (1,14,20).

Büyük boyutlara seyrek olarak ulaştığı için klinikte pek sık fizik muayene bulgusu vermez. Uzak metastaz %25'in üzerindedir (1). Mikroskopik olarak az da olsa papiller yapılar

varsa, Orphan Annie nükleusu bulunuyorsa ve bu görünüme psammoma cisimleri eşlik ediyorsa bu varyasyonun adı papiller tiroit karsinomunun folliküler varyantıdır (1,14).

#### *4.5.3.3. Hurthle hücreli Tiroit Karsinomu:*

Tiroit kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Vakaların %50'sinde bilateral olma eğilimindedir. Dünya Sağlık Örgütü, bu tipi papiller veya folliküler karsinomun oksifilik varyantı olarak kabul eder. Hurthle hücre neoplazmı olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %75'ten fazlasının Hurthle hücrelerinin oluşturması gerekir. Papiller ve folliküler kanserlere göre daha saldırgan seyirlidir. Folliküler tiroit karsinomu ile patolojik ve histokimyasal alanda benzerlik gösterir. Ancak bölgesel lenf tutulumu tanı anında %25, uzak metastaz oranları %2-30'lara kadar yükselir. RAI tutma yeteneği çok azdır. Familial özelliği vardır. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alanlarda sık görülür. Kapsüler invazyon, çevre dokulara invazyon, kan damarı invazyonu, uzak metastaz Hurthle hücreli tiroit karsinomlarının karakteristik özelliğidir. Bu özellikleri ile adenomdan ayırt edilirler (1,14,20). İİAB yanlış sonuçlar verebileceği gibi zaten tanı koymak için yetersizdir. Tedavi kesinlikle cerrahidir. Total tiroidektomi yapılmalıdır.

#### *4.5.3.4. Medüller Tiroit Karsinomu:*

Tüm tiroit karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. 50-60 yaşlarında sık görülür. C hücrelerinden kaynaklanır. Multisentrik olabilir. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır. Metastaz gelişimi için geçen latent süre kısadır. Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi karakteristiktir. Ailevi ve sporadik olmak üzere iki ana tipi vardır. Tedavi total tiroidektomidir. Lenf ganglionu pozitif olan vakalarda lenf nodu diseksiyonu gerekir. Medüller tiroit karsinomları radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, radyoterapi, tiroit supresyon tedavilerine cevap vermez. Multipl endokrin neoplazilerin bir parçası olabilir. Cerrahi operasyonlardan sonra hastaların paratiroit ve sürrenal bezlerini tetkik etmek gerekir (1,14,20).

İİAB tanıda yardımcı olabilir. Diare, Cushing sendromu, depresyon, ses kısıklığı, uzak metastazlara ait klinik belirtiler görülebilir. Takip ve tanıda kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyonik antijen ve 24 saatlik idrarda metanefrin kullanılır. Hastaların birçoğu uzak metastazla başvurur. C hücreleri tiroit hormonu salgılamazlar. Vücuttaki nöroendokrin sistemin bir üyesi olarak fonksiyon görürler. TSH gibi düzenleyici faktörlere yanıt vermezler.



Bu özellikleri ile folliküler hücrelerden ayrılırlar (1,14). Metastatik lezyonlara metastazektomi eğer yapılamıyorsa palyatif amaçla radyoterapi yapılır. Akciğer metastazlarında ise kemoterapi yapılır. Sporadik medüller tiroit karsinomunda total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Ancak tümör iki cm'den büyük ve karşı boyun kısmında da palpabl lenf nodu varsa karşı tarafa da lenf nodu diseksiyonu yapmak gerekir (1).

#### *4.5.3.5. İndiferansiye Tiroit Karsinomu:*

Tüm tiroit karsinomlarının %1'ini oluşturur. Oldukça kötü seyirli ve kısa zamanda hematojen ve lenfojen yolla metastaz yapma eğilimindedir. Ameliyat sırasında olguların %20'sinde hastalık tiroide sınırlı olarak bulunurken, çoğunlukla inoperabl dönemdedir. Hastaların çoğu 1 yıl içinde kaybedilir. İgisi hücreli, dev hücreli ve skuamoid olmak üzere 3 farklı histolojik tipi vardır, seyir açısından farklılık göstermezler. 10 yıllık yaşam şansı %5'tir.

Endemik bölgelerde iyot eksikliği olan yerlerde sık görülür. Özellikle kadınlarda ve altmış yaşından sonra sık görülür. Erkeklerde prognoz daha da kötü seyreder. Tiroit fonksiyonlarını fazla bozmaz. Çoğunlukla ani büyüyen bir kitle söz konusudur. Trakeaya bası bulgularına ve metastatik lezyonlara bağlı klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir. En sık rastlanan metastatik klinik bulgu vena kava superior sendromudur. En çok akciğer metastazları görülür. Tedavi ile hastaların yaşam beklentisi azdır. Tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi üçlüsünden oluşur. Radikal cerrahi girişim yapılabilen vakalar literatürde son derece azdır. Çoğunlukla tanı konduğu anda inoperabldır. Ölüm sebebi genellikle akciğer metastazları ile ilgilidir (1,14).

#### *4.5.3.6. Diğer Tiroit Maligniteleri:*

Tiroit lenfomalarının, otoimmün tiroit hastalıkları, özellikle Hashimoto tiroiditlerinden sonra seyrek de olsa görülme potansiyelleri vardır. Tiroidde görülen lenfomalar genellikle Hodgkin dışı lenfomalardır. Primer tedavisi radyoterapidir. Boyun dışına yayılım varsa kemoterapi ve radyoterapi beraber uygulanır. Nükslerde kemoterapi uygulanır. Cerrahi uygulanmaz. Bazen yaygın vücut lenfomasının bir parçası olabilir. Yayılımı fazla olan hastalarda prognoz kötüdür. Erken yakalanan vakalarda beş yıllık yaşam oranı kanser tiroit içinde sınırlı ise %80 civarındadır. Boyun dışına yayılım varsa bu oran %20'nin altına iner (1,14,20).

Tiroit sarkomları, oldukça seyrek görülür. Prognozu çok kötüdür. Endotelyomalar tarzında görülmektedir (1). Yassı hücreli karsinom ise çok seyrek görülür. Kan kalsiyum seviyesinin yükselmesi eşlik edebilir. Yaşlı kadınlarda ortaya çıkma eğilimindedir (14).

#### **4.6. Tiroit Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri:**

##### *4.6.1. Biyokimyasal Testler:*

Tiroit nodülü saptanan hastada hipertiroidiye neden olabilecek otonom fonksiyonu olan nodülün ön tanısını koymak için ilk yapılacak test TSH ölçümüdür. Ayrıca, sT4, sT3 ve T4 ölçümleri de ilk yapılacak tetkik parametrelerindendir (1,20,21). Tiroit otoantikörleri olarak bilinen Anti Tg, Anti TPO ölçümü Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı gibi otoimmün tiroit hastalıklarını ayırmada yardımcı olacaktır. Ayrıca Hashimoto tiroiditi ile hurthle hücre tümörlerini ayırmak için önemlidir, çünkü İİAB her ikisinde de hurthle hücrelerinden zengin içerik elde edilebilir.

Tg 660.000 dalton ağırlığındır. Serum Tg ölçümünün değeri çok düşüktür. Benign tiroit nodülü olan hastalarda tiroidektomi operasyonu yapılmamışsa tiroglobulin değeri yüksek saptanabilir (1,14,20,21).

Kalsitonin 32 aminoasit yapısında bir polipeptittir. Farmakolojik dozlarda, kemik resorbsiyonuna neden olan osteoklastları inhibe etmektedir. Fizyolojik dozlarda kas - iskelet sistemi üzerinde etkisi minimal ve geçicidir. Kalsitonin medüller tiroit kanserinde tümör markırı olarak kullanılmaktadır. Kalsitonin seviyesi ölçmenin mutlaka gerekli olduğu koşullar; ailesinde medüller tiroit karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip iki ya da histolojik tipi bilinmeyen tiroit karsinomu olan hastalardır. Bununla birlikte serum kalsitonin ölçümünün sporadik medüller tiroit karsinomunu saptamada değeri vardır (1, 18,21,22).

Yukarıda anlatılan biyokimyasal olarak tiroit fonksiyonlarını gösteren parametrelerin normal değerleri laboratuvaradan laboratuvara değişkenlik göstermektedir.

##### *4.6.2. Tanı Yöntemleri:*

USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi radyolojik yöntemler ile tiroit sintigrafileri tiroit bezinin patolojilerinin tespitinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir.

#### 4.6.2.1. Tiroit Ultrasonografisi:

Tiroit USG tetkiki, tiroit nodüllerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Fizik muayenede tek nodül saptanmış hastaların yaklaşık yarısında tiroit USG'si ile başka nodüller tespit edilmiştir. Benign ve malign nodüller USG'de genellikle benzer özellikler gösterirler. Fakat USG'de tanımlanan bazı özellikler nodülün karsinom olabileceğini düşündürür. Bu özellikler diffüz mikro kalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınır, nodülün uzunluğunun genişliğinden büyük olması, santral vaskülarite varlığıdır (22-25). Boyun bölgesinde lenfadenopatinin varlığı da USG ile araştırılmalıdır. Lenfadenopati bulunursa nodülün karsinom olma ihtimali yükselir (19,22-25). USG'de tiroit nodülünün benign olabileceğini düşündüren özellikler de tanımlanmıştır. Bu özellikler belirgin sonolüsent halo, sınırlarının düzgünlüğü, içerisinde kaba kalsifikasyonlar, çevresinde halka şeklinde kalsifikasyon ve periferik vaskülarite varlığıdır. Fakat USG'de tiroit nodülüne ait hiçbir özellik karsinomu dışlayamaz (19,22-25).

#### 4.6.2.2. Tiroit Sintigrafisi:

Tiroit sintigrafisi TSH değeri düşük hastalarda İİAB öncesinde yapılmalıdır. Tiroit nodüllerinin %5-10'u otonom fonksiyonları olan adenomlardır ve tiroit sintigrafisinde sıcak nodül görünümü oluşturarak kolayca tanınırlar. Sıcak nodüllerde İİAB endikasyonu genelde yoktur ancak birkaç istisna durumda yapılabilir. Bunlar nodülün hızlı büyüme göstermesi ve sintigrafide nodül içinde hipoaktif alan izlenmesidir (1,21,25).

Tiroit sintigrafisinin diğer endikasyonu ise İİAB'nin folliküler tümör ile sonuçlanmasıdır. Bu vakalarda I-131 ile yapılan tiroit sintigrafisinde sıcak nodül saptanması malignite riskini (folliküler karsinom) %1'in altına düşürürken, soğuk nodül saptanması durumunda İİAB yapılması gerekmektedir (1,21,25).

Otonom fonksiyonu olan tiroit nodülleri İİAB'de histopatolojik olarak folliküler yapılar oluşturan diferansiye tiroit karsinomuna benzer (14,19).

#### 4.6.3. Tiroit İnce İğne Biopsisi:

İİAB'nin esas amacı tiroit nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB olması gerektiği gibi yapılır ve yeterli örnek alınabilirse hastaların %80'inde yeterli bilgi verir (14,26). Tiroit nodülü olan hastaların hemen hepsinde İİAB malignite tanısı için en uygun testtir.

Multinodüler guatr (MNG) ve soliter nodüllerde İİAB ile malignite tespit etme oranı yaklaşık %5-13 oranındadır. Ancak yapılmış çalışmalarda, multipl nodülde %5-14, soliter nodüllerde ise %5-17 oranında malignite de bildirilmiştir. 1 cm üzerinde tüm tiroit nodüllerinden İİAB önerilirken, çapı 5-8 mm olan nodüllerde USG bulguları malignite yönünden şüpheli ise USG eşliğinde İİAB önerilmektedir (19,22,26,27).

MNG tespit edilen hastalarda malignite oranı nodül sayısı ile orantılı olarak azaldığı bildirilmiştir. MNG'li hastalarda tiroit malignitesi genellikle dominant nodülden veya büyük nodüllerden çıkmaktadır. Nondominant nodüllerde ise vakaların 1/3'ünde malignite çıkabilir (23,24).

Tiroit nodülünden İİAB ile alınan materyalin patoloji raporunda sıklıkla bulunan tanımlar; tanısal açıdan yetersiz materyal, papiller tiroit kanseri, indetermine bulgular (folliküler neoplazm ve hurthle hücreli neoplazm), papiller karsinom açısından şüpheli ve benign sitolojik bulgulardır (14,25,28).

Folliküler adenomlarla folliküler yapılar oluşturan diferansiye tiroit karsinomları İİAB ile birbirinden ayıramaz. Bu nedenle her ikisini de kapsayan folliküler tümör veya folliküler neoplazm ifadesi kullanılır. İİAB'nin yanlış negatif sonuçları %0.7-2.4'tür yanlış pozitif sonuçları ise %0-1'dir (24,25,29).

#### **4.7. Tiroit Bezi Patolojilerinde Görüntüleme:**

Palpe edilebilen tiroit nodülü yaşamın ilk 5 dekatında %1 oranında izlenirken 50 yaş sonrası bu oran %3-7'lere ulaşmaktadır. Palpasyon ile tek soliter nodül saptanan hastalarda, USG ve diğer görüntüleme yöntemleri, cerrahi ve otopsilerde nodül tespit etme %26-48 oranında artmaktadır (25,27).

Yapılan çalışmalarda bilinen tiroit hastalığı olmayanlarda tek veya multipl tiroit nodül tespit etme oranının USG ile %19-46, otopsi serilerinde ise %51 olduğu bildirilmektedir. Otopsi çalışmalarında izlenen nodüllerin yaklaşık %4'ü maligndir (30).

Tiroit bezinin hastalıklarında farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan radyolojik yöntem USG'dir (24).

Tiroit sintigrafisi sık kullanılan diğer bir yöntemdir ve bu amaçla en çok kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m perteknetat ve I-131'dir. Ayrıca I-123 ile de tiroit sintigrafisi uygulanmaktadır (1,21,25).

#### 4.7.1. Radyolojik Yöntemler:

##### 4.7.1.1. Ultrasonografi:

Yüksek rezolüsyonlu USG günümüzde tiroit bezinin değerlendirilmesinde sık kullanılan bir görüntüleme modalitesidir. Ucuz olması, kısa sürmesi ve radyasyona maruz kalınmaması bu tetkikin avantajlarıdır. Tetkik genelde hasta yatar pozisyonda, boyun hiperekstansiyonda iken, hastanın sağından yapılır (23,24). Tiroit bezinin USG değerlendirilmesinde 7.5 – 15.0 Megahertz (MHz) arasında yüksek çözünürlükte olan problar kullanılmaktadır. Gri skala çözünürlüğüne ek olarak bez içindeki damarlanmayı da gösterecek ve aynı prob içinde bulunabilecek Doppler USG hemodinamik bilgiler açısından faydalıdır (23,24).

USG ile boyutu üç mm olan ve palpe edilemeyen nodüller dahi tespit edilebilir (22,23). USG ile genel olarak nodüllerin ve tiroit dokusunun boyutu, ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı, içeriği örneğin; kistik, solid, solid/kistik komponent içeriği, halo varlığı, sınırın düzenliliği veya düzensizliği, çevre doku ile ilişkisi ve boyunda patolojik lenf nodu varlığı değerlendirilir (19,23,24).

Tiroit parankimi ile aynı ekojeniteye sahip nodüller izoekoik, yüksek olanlar, hiperekoik, düşük olanlar hipoekoik olarak yorumlanır. Nodülleri çevreleyen düşük ekolu bölge mevcutsa bu “halo belirtisi” olarak isimlendirilir (23,24).

##### 4.7.1.2. Bilgisayarlı Tomografi:

Tiroit glandında fazla miktarda iyot bulunmaktadır. Bu nedenle normal tiroit dokusu çevre dokularla karşılaştırıldığında daha hiperdens izlenmektedir. Tiroit içinde var olan lezyonlar genellikle hiperdens izlenir.

BT tiroit patolojilerini değerlendirmede ilk kullanılan görüntüleme yöntemi değildir (30). BT tetkiki genel anlamda mediastinel/servikal lenf nodu değerlendirilmesinde, lezyonun çevre doku ile ilişkisinin belirlenmesinde, lezyon sınırlarının tespitinde ve retrosternal uzanımın değerlendirilmesinde kullanılır.

##### 4.7.1.3. Manyetik Rezonans:

MR, boyun yerleşimli hastalıkların gösterilmesinde kullanılan son dönem görüntüleme araçlarındandır. Global veya bölgesel tiroit hastalıklarında MR ile görüntüleme endikasyonu mevcut değildir (30).

MR’da doku karakterizasyonu, patolojik dokuda tahmini T2 relaksasyon zamanı ve sinyal yoğunluğu ile değerlendirilmektedir. MR tetkiki yapılması durumunda hasta supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken yapılır. Kontrast madde olarak “gadolinium” kullanılması önerilir (30).

MR’da T1-T2 sekanslarının relaksasyon zamanlarının benign veya malign tiroit patolojilerini ayırmada kullanılması önerilmemektedir. Eğer MR yapılacaksa tiroit patolojilerinde doku intensitesi yağ, kas ve parankim intensitesi ile karşılaştırılarak değerlendirilir (30).

Lokalize T1 sekansında intensite artışı hemoraji veya kolloidal kistte izlenir. Graves hastalığında, T2 sekansında daha belirgin olmak üzere T1 sekansında da diffüz artmış intensite izlenmektedir. Artmış tiroit parankim intensitesi serum T4 değeri ve iyot uptake’i ile korele izlenmiştir. Adenomatöz hiperplazide veya benign adenomlarda T1-T2 relaksasyon zamanı normal tiroit dokusundan daha uzundur. MNG’de T2 sekansında heterojen intensite izlenirken, genelde guatrda T1 sekansında azalmış, T2 sekansında ise artmış intensite dikkati çeker. Fonksiyonel nodül varlığında T1 ve T2 sekanslarında normal tiroit dokusuna göre rölatif izointensite mevcuttur (30).

Karsinomlarda tiroide intensitenin değişken olduğu bildirilse de adenom ve MNG’li hastalarda olduğu gibi karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir. Tiroide karsinom varlığında; T1 sekanslarında yağ dokusundan daha az intensite izlense de, normal tiroit dokusuna göre izointens, çok az hiperintens veya çok az hipointens izlenebilir. Tiroit lenfomasında ise T1sekansında düşük-orta intensite T2 sekansında ise heterojen artmış intensite mevcuttur. Bununla beraber; tiroit hastalıklarının hemen tamamında T2 sekansında homojen veya heterojen intensite artışı mevcuttur (30).

#### 4.7.2. Nükleer Tıp Yöntemleri:

Tiroit sintigrafisi, nodül tespit edilen hastalarda nodül fonksiyonunu değerlendirme amaçlı yapılmaktadır. Tiroit sintigrafisinde üç radyonüklid kullanılmaktadır. Bunlar Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131’dir. Tiroit nodülleri radyofarmasötiği yakalama (uptake) özelliğine bağlı olarak değerlendirilir.

Nodüllerin izlenebilmesi için belli bir boyutta olması gerekmektedir Bu boyut genel olarak beş mm’dir. Nodüller sintigrafik görünümüne göre çevre tiroit dokusuna eşdeğer uptake gösteriyorsa normoaktif, daha az uptake gösteriyorsa hipoaktif ve daha çok uptake

gösteriyorsa hiperaktif olarak değerlendirilir. Uyumsuz (diskordant) nodül ise Tc-99m perteknetat ile hiperaktif I-131 veya I-123 ile hipoaktif izlenen nodüller için kullanılan bir ifadedir. Bu nodüller organifikasyon bozukluğu gösteren nodüllerdir ve gerçek hiperaktif nodüller değildir. Tc-99m perteknetat ile izlenen nodüllerin yaklaşık %5'i uyumsuz nodüllerdir (21,25).

Sintigrafik olarak malignite tanısı konamaz. Ancak, yapılan çalışmalar göstermiştir ki; hipoaktif nodüller %10-20 oranında malign olabilir. Hiperaktif nodüller ise %1'in altında malignite göstermektedir (21,25).

#### *4.7.2.1. Teknesyum-99m perteknetat Sintigrafisi:*

Teknesyum-99m-perteknetat, tiroit sintigrafilerinde dünya genelinde en sık kullanılan radyofarmasötiktir. Molibden-99 (Molybdenum-99) jeneratöründen elde edilir. Altı saat yarı ömrü olan 140 keV gama enerjisi olan bir radyofarmasötiktir. Aktif transport ile tiroit hücrelerince uptake edilir. Ancak tiroit hormon sentezine katılmaz (1,21,22,25).

Yaklaşık 5-10 milicüri (mCi), [185-370 megabeqarel (MBq)] intravenöz (IV) enjekte edildikten 20 dakika sonra görüntü alınır (16,21,25).

#### *4.7.2.2. İyot-123 Sintigrafisi:*

İyot-123 tiroit glandını görüntülemeye ideal bir radyofarmasötiktir. Yarı ömrü 13 saat olup gama enerjisi 159 keV'dir. Bu radyofarmasötik siklotrona üretildiğinden oldukça pahalıdır. Bu nedenle sintigrafide sık kullanılmamaktadır. Tiroit tarafından aktif transporta alındıktan sonra tiroit hormon sentezine girer. 200-400 mikrocüri (µCi) (7.4-14.8 MBq) oral olarak verildikten sonra dördüncü saat ve 24.saatte görüntü alınır (1,16,21,25).

#### *4.7.2.3. İyot-131 Sintigrafisi:*

İyot 131 nükleer reaktörde üretilmektedir. Nükleer tıpta en sık tiroit uptake ölçümünde kullanılmaktadır. Ancak tiroit sintigrafisinde de kullanımı mevcuttur. Yarı ömrü sekiz gün olup, tiroit sintigrafisinde kullanılan diğer radyofarmasötiklerden çok daha uzun ömürlüdür. 364 keV gama enerjisi ve 664 keV beta enerjisi mevcuttur. 2-4 mCi (74-148 MBq) oral verildikten sonra 24-48 saat sonra görüntüleme yapılır (1,16,21,25).

#### 4.7.2.4. PET/BT Görüntülemesi:

PET neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesini ölçen bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle PET, anatomiden çok doku fonksiyonunu değerlendiren metabolik görüntüleme yöntemidir. Tümör hücrelerinde normal hücrelere göre glukoz metabolizması yüksek olması F-18-FDG'nin tümör görüntülemesinde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Tümör hücrelerindeki artmış glikoliz, glukoz transport proteinlerinin sayısında (özellikle GLUT1) ve intrasellüler heksokinaz enzim düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Glukoz ve F-18 FDG intravenöz verildikten sonra glukoz metabolizmasının belli bir aşamasına kadar aynı yolu izlerler. F-18 FDG, glukoz gibi insülin bağımlı olmayan GLUT1 ile tümör hücresi içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek F-18 FDG-6P formuna dönüştürülür. F-18 FDG-6P, glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığı için glikolizin diğer metabolik reaksiyonlarına girmez. F-18 FDG-6P, kandan yeni F-18 FDG geldiği ölçüde tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. F-18 FDG-6P'nin tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz enzimleri ile F-18 FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak, F-18 FDG-6P'yi F-18 FDG'ye dönüştürecek glukoz-6-fosfat enziminin hepatositler dışındaki dokularda çok az miktarda bulunması nedeniyle geri dönüşüm çok az miktarda olur. F-18 FDG-6P aktif glikoliz gösteren dokularda (özellikle beyin, kalp ve tümör dokusunda) glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Bu olaya “metabolik kapan” da denmektedir (6,31).

Hücre içinde biriken bu radyoaktif işaretli bileşikler, PET kameraları kullanılarak görüntülenir.

F-18 FDG fizyolojik olarak beyin, kalp, karaciğer, böbrek, mesane ve bazen kas gibi doku/organlarda tutulurken tiroit bezinde tutulması beklenmez. Ancak genel olarak çeşitli tiroit patolojilerinde ve seyrek olarak patoloji tanımlanamayan tiroit bezlerinde de tutulduğu bildirilmiştir (32-36).

Bir lezyondaki FDG tutulum oranını gösteren bazı hesaplama yöntemleri vardır. En sık kullanılan standart uptake value (SUV) denilen yarı sayısal bir değerdir. SUV<sub>max</sub> lezyonda en yüksek sayımı içeren pixel veya voxelden elde edilir.

Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtrelenmiş geriye projeksiyon, iteratif rekonstrüksiyon) gibi birçok faktörden etkilenebilir ve değişiklik gösterebilir (37).



Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir.

SUV değeri hesaplanırken uygulanan formülde vücut boyutları kullanılır. Vücut boyutları olarak; vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi alınabilir. En sık kullanılan yöntem vücut ağırlığıdır. Bu durumda nihai birim kg/ml olur.

## **5. GEREÇ VE YÖNTEM:**

### **5.1. Çalışma Protokolü ve Vaka Seçimi:**

Çalışma için Mayıs 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalına F-18 FDG PET/BT çekimi için refere edilen onkoloji hastalarından tiroit glandında insidental F-18 FDG tutulumu olanlar tespit edildi. Hastalara tiroit bezinde insidental F-18 FDG tutulumu ile ilgili bilgi verilip bu bulgunun olası malign ve benign hastalıklarla ilgili olabileceği açıklandı. Hastalara bu bulgunun varsa altta yatan patolojisinin belirlenmesi için araştırılması gerektiği bildirildi. Bu amaçla düzenlenen ve etik kurul onayı almış çalışma anlatıldı. İleri evre malignitesi ve yaşam beklentisi 1 yıldan kısa olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş olur formunu (ek-1) imzalayan hastalardan tiroit fonksiyon testleri (TFT) ve kan kalsitonin düzeyi ve boyun USG tetkiki (çalışma grubunda yer alan radyoloji uzmanları tarafından yapılmıştır) istendi. Hastalar tetkik sonuçları ile birlikte daha sonra klinik değerlendirme için çalışma grubunda bulunan endokrinoloji uzmanlarına yönlendirildi.

Hastaların endokrinoloji hekimi tarafından klinik değerlendirme ve muayeneleri yapıldı. Boyun USG’de bir cm ve üzerinde nodülü/nodülleri olanlar, USG’de malignite yönünden şüpheli kriter taşıyanlar İİAB için yönlendirildi. Klinik değerlendirme sonucunda tiroit bezinde nodül olmayan hastalar ile bir cm altında nodülü olan fakat malignite kriteri taşımayan hastalar biyopsi için uygun değilse altı aylık periyotlar ile kontrole çağrıldı.

İİAB sonuçları malignite açısından şüpheli veya malign gelen hastalar nükleer tıp uzmanı, endokrinoloji uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı, patoloji uzmanı ve genel cerrahi uzmanının katıldığı konseyde tartışıldı. Tedavi ve takipleri planlandı. Cerrahi tedavi gereken hastaların takibinden sorumlu hekime ulaşarak tedavi öncelikleri belirlendi ve tedavileri planlandı. İİAB sonuçları benign olan hastalar endokrinoloji kliniğinde takibe alındı. İİAB sonuçları yetersiz olan hastalara İİAB tekrarı önerildi.

Çalışma protokolü 05-İÖÇ/2010 protokol numarası ile 12/05/2010 tarih ve 2010/01-05 numaralı karar ile DEÜTF Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (ek-2).

## 5.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirmesi:

Görüntülemeler en az altı saat açlık sonrası ve açlık kan şekeri (AKŞ) 200 mg/dl altında olan hastalarda yapıldı. Enjekte edilen F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) dozları 5.7-12.8 mCi (210-473 MBq) arasındaydı. Görüntülemelerde oral kontrast kullanıldı. Enjeksiyondan bir saat sonrasında atenüasyon düzeltme amaçlı düşük doz BT çekimi yapıldı. Tanısal olmayan BT görüntüleri 50-100 mAs ve 120 kVp değeri ile kesit kalınlığı beş mm, rotasyon süresi 0.5 sn, yatak hızı 39mm/sn ve 512x512 matriks ile elde edildi. BT görüntülerini takiben proksimal uyluktan vertekse doğru supin pozisyonunda, altı-yedi yatak pozisyonunda ve her yatak pozisyonu bir buçuk-iki dakika süreli PET görüntüleri elde edildi. PET/BT cihazı Philips Gemini TF (time-of-flight) markaydı. Görüntüleme 3D mod ile yapıldı. Cihaz rezolüsyonu 4.7 mm, kristal maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22 mm, kristal sayısı 28.336'dır. Dedektör pikselar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekonstrüksiyon için iteratif algoritma kullanıldı.

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer olan SUV kullanılır. Bu değer, dokudaki (lezyondaki) 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 (36).

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

*\*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 tiroit bezinde izlenen fokal ve/veya diffüz F-18 FDG tutulumların SUVmax değeri belirlendi, kayıt altına alındı.

### 5.3. USG Görüntüleme Protokolü:

Hastaların USG görüntülemeleri radyoloji anabilim dalında araştırma grubunda yer alan radyologlar tarafından gerçekleştirildi. Tetkik için 2D mod ve 7-12.5 MHz yüksek çözünürlüklü “Philips HDI 5000 Ultrasound System” cihazı kullanıldı. Boyun USG tetkikleri F-18 FDG PET/BT görüntülemesi sonrası iki ile beş gün içinde yapıldı.

USG görüntüleme hastalar supine pozisyonda ve baş hiperekstansiyonda iken yapıldı. Değerlendirmede tiroit glandı sağ ve sol lobları ile isthmus boyutları ölçüldü. Veriler genişlik, uzunluk ve derinlik olarak kaydedildi. Tiroit 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.

Nodülün hiperekojen olması, nodülde kistik komponentin solid komponentden fazla olması, nodülde vaskülaritesi olmaması veya çok az olması, nodülün kalsifikasyon içermemesi veya kaba kalsifikasyon (eğer nodül boyutu 1.5 cm altında ise) varlığı radyolojik olarak benign kriterler olarak kabul edildi (24).

Malignite kriterleri olarak ise nodülün hipoekojen olması, solid olması, internal vaskülaritenin artmış olması (nodül boyutundan bağımsız), mikrokalsifikasyon varlığı (nodül boyutu bir cm üzerinde ise) ve halo bulunmaması veya ince bir halo içermesi (nodül boyutundan bağımsız) kabul edildi (24). Ayrıca nodülün uzunluğunun, genişliğinden fazla olması (solbiati index) malignite kriteri olarak kabul edildi.

Çalışmamızda nodüllerde malignite olasılığı nodül boyutu, kaba kalsifikasyon, mikrokalsifikasyon ve internal vaskülarite temel alınarak değerlendirildi (24).

Ayrıca USG’de soliter nodül saptandığında İİAB karar kriterleri aşağıdaki bulgulara göre verildi;

1. soliter nodül bir cm ve daha büyük ise İİAB önerildi,
2. soliter nodül mikrokalsifikasyon içeriyorsa İİAB önerildi,
3. soliter nodül 1-1.5 cm arasında ve kaba kalsifikasyon içeriyorsa veya kalsifikasyon yoksa İİAB önerilmedi (19-24).

USG’de boyunda patolojik lenfadenopati olup olmadığı ayrıca incelenmiştir.

#### 5.4. İİAB Tetkiki:

İİAB tetkiki önerilen hastalara İİAB işlemi radyoloji anabilim dalında USG eşliğinde yapıldı. Hastalara supine pozisyonunda, boyun hiperekstansiyonda olmak üzere, 21 Gauge (0.70x32mm) 10 ml enjektör ile negatif basınç oluşturularak İİAB 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.

#### 5.5. Sitopatolojik İnceleme:

Havada kurutularak fikse edilen biyopsi materyallerine Giemza, alkolde fikse edilen materyallere ise Hematoksilen-Eozin boyası uygulandı. Daha sonra materyaller sitopatolojik olarak değerlendirildi. Sitopatolojik olarak değerlendirme yapılırken Bethesda Sistemi kriter olarak alındı (37).

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.

Bethesda sistemi tiroit sitopatolojisi raporlamasında altı kategoride değerlendirme yapmaktadır.

- 1- Nondiagnostik ya da yetersiz (sadece kist sıvısı, asellüler örnek, diğer)
- 2- Benign sitolojik bulgular [benign folliküler nodül ile uyumu, lenfositik tiroidit, granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu, diğer].
- 3- Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
- 4- Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazm şüphesi [Hurthle hücreli (onkositik) tip ise belirtiniz].
- 5- Malignite kuşkulu sitolojik bulgular (papiller karsinom şüphesi, medüller karsinom şüphesi, metastatik karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi, diğer)
- 6- Malign sitolojik bulgular [papiller tiroit karsinom, az diferansiye karsinom, medüller tiroit karsinom, indifferansiye (anaplastik) karsinom, skuamöz hücreli karsinom, metastatik karsinom, Non-Hodgkin lenfoma, diğer].

## **5.6. Klinik Değerlendirme:**

Hastalar endokrinoloji hekimi tarafından değerlendirilmeye alındı. Hastaların boyun ve sistemik genel muayeneleri yapıldı. Tiroit glandı operasyonu geçirip geçirmediikleri ve tiroit glandı hastalıkları yönünden tedavi görüp görmedikleri sorgulandı. Daha sonra TFT değerleri ve USG sonuçları ile tekrar değerlendirme yapıldı.

USG’de tiroit glandında nodül izlenmeyen hastalar klinik olarak benign kabul edildi ve TFT sonuçlarıyla USG’deki diğer bulgular dikkate alınarak tedavi ve takipleri planlandı. USG’de tiroit glandında F-18 FDG tutulum alanında biyopsi için yeterli boyutta (> 5-8 mm) nodül tespit edilen tüm hastalara İİAB önerildi. İİAB sonuçlarına göre tedavi ve takipleri planlandı.

İİAB sonucu benign gelen hastaların tiroit glandında izlenen F-18 FDG tutulumu klinik olarak benign kabul edildi ve hastalar boyun USG ile klinik takip programına alındı. İİAB sonucu yetersiz gelen hastalara İİAB tekrarı önerildi. İİAB sonucuna göre tekrar değerlendirme yapıldı. İİAB sonucu malign sitolojik bulgular ve/veya papiller karsinom, folliküler karsinom ile uyumlu ve indetermine sitolojik bulgular ile uyumlu gelen hastalar multidisipliner konseyde görüşülerek primer onkolojik hastalıkları ve prognozları göz önüne alınarak uygun vakalarda primer malignitelerinin tedavisini etkilemeyecek şekilde en kısa zamanda olacak şekilde cerrahi tedavi önerildi.

TFT sonuçlarına göre tiroit fonksiyon bozukluğu tespit edilen vakalarla USG’de tiroitit bulguları olan, PET/BT tetkikinde diffüz tutulum olan hastalar klinik olarak değerlendirildi. Durumlarına uygun tedavi ve takip planı yapıldı.

## **5.7. Tedavi ve Takip:**

İİAB sonuçları malignite kuşkulu veya malign gelen hastalara total tiroidektomi önerildi. Cerrahi operasyonu (total tiroidektomi) kabul edenlere primer onkolojik hastalığı değerlendirilerek uygun zamanda operasyon planlandı. Operasyon esnasında frozen çalışması yapılmadı.

Cerrahi rezeksiyon geçiren ve patoloji sonuçları papiller tiroit karsinom ve/veya alt grupları, folliküler karsinom ve hurthle hücreli karsinom olarak gelen hastalar multidisipliner konseyde değerlendirildi. Bu hastalardan (radyoaktif iyot) RAI ablasyon tedavisi endikasyonu konulan hastalarda tedavi öncesi evreleme tetkikleri ve tedavi planlandı.

Tarama tetkikleri olarak; tiroit sintigrafisi, tiroit USG'si, batin USG'si, kontrastsız toraks BT, kemik sintigrafileri yapıldı. Bu tetkik sonuçları ile nükleer tıp ana bilim dalında yapılan konseyde hastalar görüşüldü. Tetkik sonuçlarına göre RAI tedavi dozları belirlendikten sonra yatış için planlamaları yapıldı. Ablasyon/metastaz tedavisini takiben yapılan dozimetri ölçümleri sonrasında Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından belirlenen radyasyon güvenliği talimatlarına uygun şekilde taburculukları yapıldı. Hastalara T4 replasman tedavisi başlandı. Takip protokolüne alındı.

### **5.8. Veri Değerlendirme:**

Nükleer tıp departmanında hastalara ait F-18 FDG PET/BT görüntüleri PACS (Picture archieving and communication system, i-SITE PACS, Philips Medical) arşivinden direkt olarak bir nükleer tıp iş istasyonu aracılığı ile değerlendirildi. Değerlendirme doğrudan bilgisayar ekranı üzerinden yapıldı. Tiroit glandında çevre dokudan yüksek düzeyde olan diffüz, fokal ve diffüz-fokal tutulumlar dikkati çekti. Tiroit glandında fokal tutulum alanlarının lokalizasyonu için atenüasyon amaçlı BT görüntüleri kullanıldı. BT görüntülerinde tiroit glandının en alt ve en üst kesitleri ile tiroit bezinin izlendiği toplam kesit sayısı belirlendi. Fokal F-18 FDG tutulum alanına karşılık gelen BT kesitleri belirlendi. BT görüntüleri temel alınarak insidentalomanın bezdeki lokalizasyonu üst, orta, alt kesim olarak belirlendi. İsthmus lokalizasyonlu lezyonlar ayrıca not edildi. Tutulum alanlarında BT görüntülerinde nodül varlığı değerlendirildi. Lezyonların SUVmax değeri ölçüldü ve kaydedildi. Nihai olarak fokal F-18 FDG tutulumunun lokalizasyonu tiroit glandının bölgelerine göre sağ üst, sağ orta, sağ alt, isthmus, sol üst, sol orta ve sol alt olacak şekilde sınıflanarak kaydedildi.

Radyoloji anabilim dalında yapılan USG görüntülerine ve raporlarına PACS üzerinden direkt olarak bir nükleer tıp iş istasyonu aracılığı ile ulaşıldı. Hastaların USG raporlarında bildirilen nodüller lokalizasyonlarına göre değerlendirilerek F-18 FDG tutulumu gösteren nodüller ile uyumuna bakıldı ve kaydedildi. Hastaların tüm verileri toplandı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

Nodüllerin uzunluk, genişlik ve derinlikleri baz alınarak nodül volümleri hesaplandı. Hesaplama “uzunluk (mm) x derinlik (mm) x genişlik (mm) x 0.524” formülü kullanıldı (38).

Hastalara ait tiroit hormon değerlerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Hastaların tüm verileri toplandı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

### **5.9. İstatistiksel Analiz:**

Histopatoloji sonuçları ile biyokimyasal tetkikler arasındaki korelasyon ve bu değişkenlerin kendi ilerinde uyumluluklarını test etmek için Spearman ve Pearson korelasyon analizi yapıldı. Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerleri ve nodül boyutları arasındaki fark analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anti TPO pozitifliği ile tutulum paterni arasında bağıntı için ki-kare testi kullanıldı. Benign-malign tanısı ayırımında SUVmax cut-off değerinin saptanması için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi kullanıldı.



## 6. **BULGULAR:**

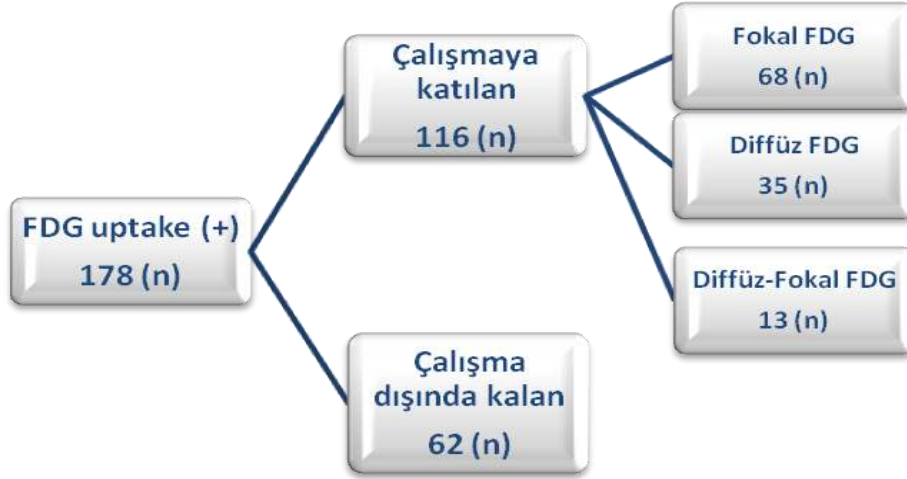
Mayıs 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan 4204 hastanın 178'inde (%4.2) tiroit glandında insidental uptake (fokal, diffüz ve diffüz-fokal) izlendi (tablo 1 ve tablo 2). Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve/veya hastalıkları ileri evre olup genel durum bozukluğu olan 62 hasta (%34.9) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 116 hasta (%65.1) dahil edildi.



*Tablo 1: F-18 FDG PET insidentaloma vakaları*

Hastaların yaş ortalaması  $60.0 \pm 12.6$  (min:23-max:95) idi. Yüzonaltı hastanın 78'i (%67.2) kadın, 38'i (%32.8) erkekti. Hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması  $110.6 \pm 22.7$  (min:74-max:195) mg/dl idi. Hastalara enjekte edilen F-18 FDG doz ortalaması  $9.7 \pm 1.0$  (min:5.7-max:12.8) mCi idi. Bir hastada F-18 FDG PET-BT tetkikinde sol supraklavikular bölgede patolojik lenf nodu tespit edildi. (SUVmax: 6.8). Bu hastada primer malignite akciğer kanseri idi.

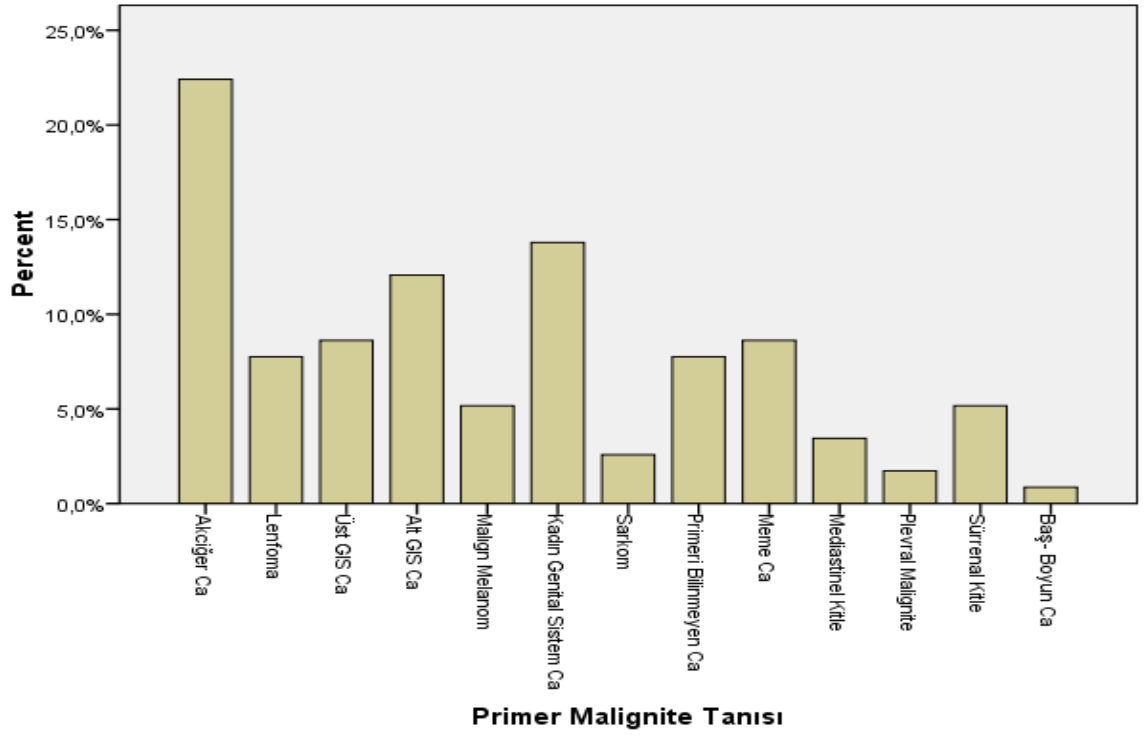
İnsidental olarak tiroit glandında uptake izlenen 116 hastanın 68'inde (%59) fokal, 35'inde (%30) diffüz, 13'ünde (%11) ise diffüz-fokal uptake izlendi (tablo 2). Fokal uptake izlenen hastalarda F-18 FDG uptake'i izlenen nodüllerin ortalama çapları  $20.7 \pm 13.1$  mm (min:5-max:81) olup nodül volüm ortalaması ise  $6.5 \pm 1.9$  cc (min:41.92-max:167399.13) olarak hesaplandı. Bu nodüllerde SUVmax ortalaması  $5.9 \pm 4.6$  (min:2.2-max:26.2) olarak tespit edildi.



Tablo 2: F-18 FDG PET insidentaloma tutulum paternleri

#### 6.1. Çalışma Grubunda Primer Malignite Sınıflandırması:

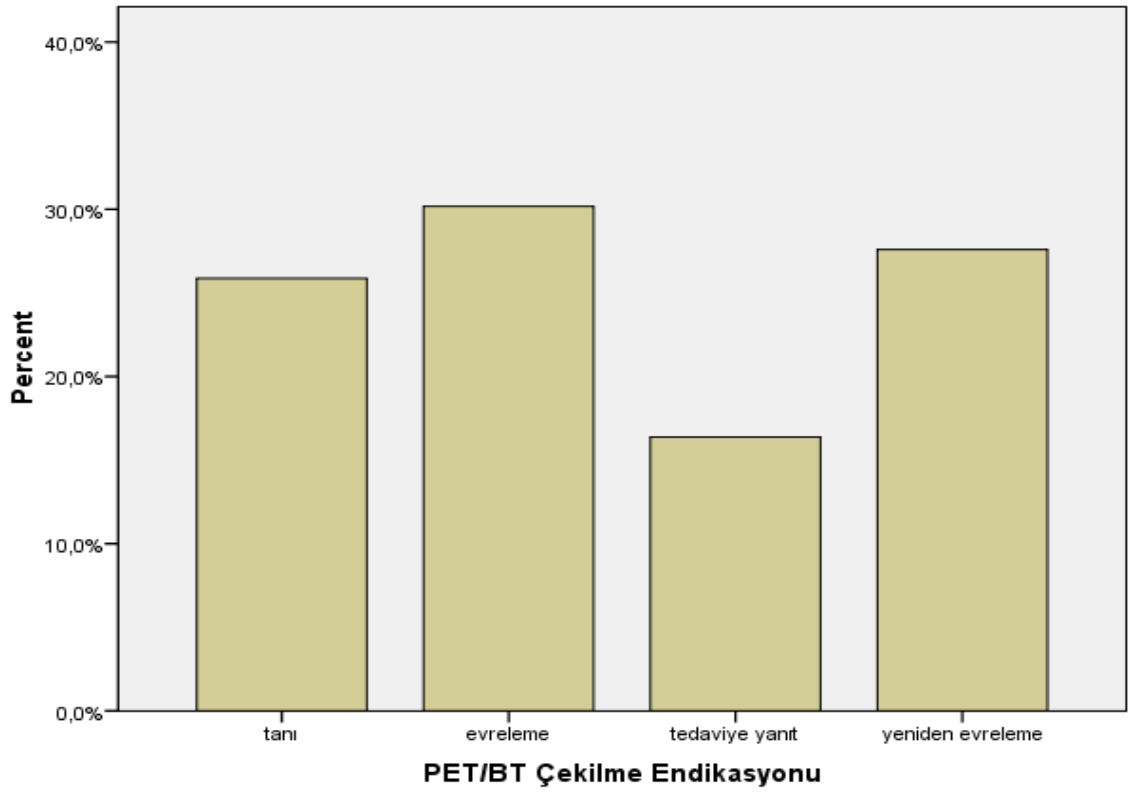
Hastaların maligniteleri analiz edildi. 26 hastanın (%22.4) akciğer kanseri, 16 hastanın (%13.8) kadın genital sistem kanseri (endometrium, over ve serviks), 14 hastanın (%12.1) alt gastrointestinal sistem (GIS) kanseri (kolon, rektosigmoid, rektum), 10 hastanın (%8.6) üst GIS (mide, duodenum, safra kesesi v.b), 10 hastanın meme kanseri (%8.6), dokuz hastanın (%7.8) lenfoma (non-hodgkin lenfoma, hodgkin lenfoma), dokuz hastanın primeri bilinmeyen kanser (%7.8), altı hastanın malign melanom (%5.2), üç hastanın (%2.6) yumuşak doku sarkomu, bir hastanın ise (%0.09) baş boyun kanseri tanısı ile takip edildiği tespit edildi. 12 hasta ise (%10.3) diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş kitlesel lezyonların (altı hastada sürrenal lezyon, dört hastada mediastinal kitle ve iki hastada plevral lezyon) metabolik karakterizasyonunun belirlenmesi için refere edilmişti (şekil 3).



Şekil 3: Çalışma vakalarının tanılarının grafik gösterimi

## 6.2. Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT Tetkik Endikasyonları:

Hastaların PET/BT çekilme endikasyonları incelendi. 30 hasta (%25.9) tanı, 35 hasta (%30.2) evreleme, 19 hasta (%16.4) tedaviye yanıt, 32 hasta (%27.6) yeniden evreleme amacı ile PET/BT tetkikine refere edilmişti. Şekil 4’de hastaların PET/BT çekilme endikasyonlarına göre grafik yapısı verilmiştir.



Şekil 4: Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT tetkik endikasyonları

### 6.3. Çalışma Grubunda Tiroit Hormon Düzeyleri:

Çalışmaya katılan 116 hastanın tamamında TSH, sT3, sT4 değerleri, 113'ünde ise Anti Tg ve Anti TPO değerleri elde edildi.

Hastaların TSH değerinin ortalaması  $4.27 \pm 1.14$   $\mu\text{IU/mL}$  (min:0.004-max:75), sT3 değerinin ortalaması  $3.1 \pm 0.9$  pg/mL (min:1.11-max:7.9), sT4 değerinin ortalaması  $1.1 \pm 0.2$  ng/mL (min:0.30-max:2.14), Anti Tg değerinin ortalaması  $196.3 \pm 6.0$  IU/mL (min:20-max:3000), Anti TPO değerinin ortalaması  $197.3 \pm 343.7$  IU/mL (min:10-max:1000) idi. Laboratuvar referans değerleri ile (TSH: 0.4-4.0  $\mu\text{IU/mL}$ , sT3: 1.57-4.71 pg/mL), sT4:0.70-1.8 ng/mL, Anti TPO: 0-35 IU/mL, Anti Tg: 0-40 IU/mL idi. Referans laboratuvar değerleri ile karşılaştırıldığında hastaların 77'sinde (%66.4) ötiroidi, 23'ünde (%19.8) hipotiroidi, 16'sında (%13.8) hipertiroidi saptandı. Hastaların 84'ünde (%74.3) Anti Tg normal, 29'unda

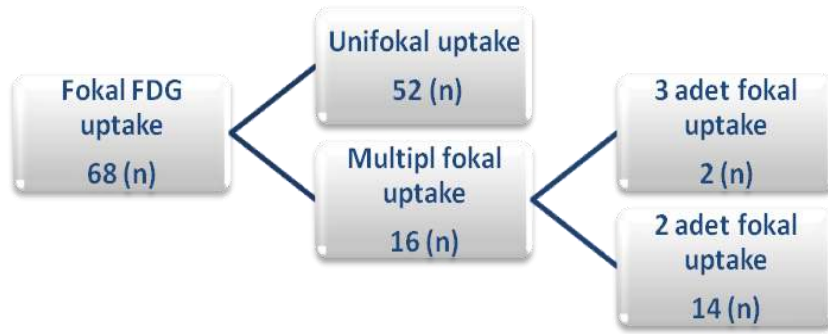
(%25.7) ise yüksek saptanırken, Anti TPO 73 hastada (%64.6) normal, 40'ında (%35.4) yüksekti.

#### 6.4. F-18 FDG Tutulum Paternleri:

F-18 FDG PET insidentalomaları görsel olarak üç farklı paternde izlendi. Fokal tutulum paterni, diffüz tutulum paterni ve diffüz-fokal tutulum paterni.

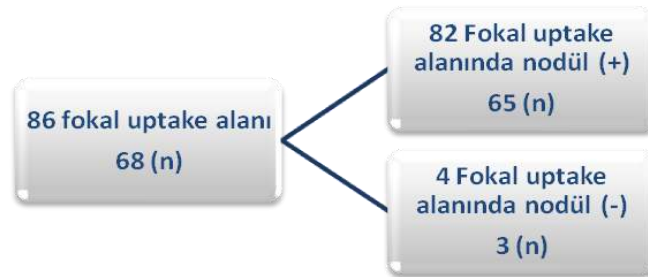
##### 6.4.1 Fokal Tutulum Grubu:

İnsidental olarak fokal F-18 FDG tutulumu tespit edilen hastaların 52'sinde (%76.5) tiroit bezinde bir alanda metabolik aktivite izlenirken 16 hastada (%23.5) en az iki fokal alanda (14 hastada iki odakta, 2 hastada üç odakta) metabolik aktivite mevcuttu (Tablo 3).



Tablo 3: Fokal tutulum paternleri

F-18 FDG PET/BT tetkikinde fokal tutulum izlenen 68 hastada toplam 86 adet fokal uptake izlendi. Fokal tutulum izlenen 86 alan boyun USG ile değerlendirildiğinde 82'sinde (%95.3) nodül mevcuttu (tablo 4).



Tablo 4: Fokal tutulum alanlarında USG ile nodül varlığı

Fokal uptake izlenen hastalar USG ile değerlendirildi. Fokal tutulum alanlarında izlenen nodüller; komponent, ekojenite, sınır özelliği, halo özellikleri, vaskülarite, kalsifikasyon içeriğine göre değerlendirildi. Bu özelliklerin göre görülme sıklığı tablo 5’de verildi.

| <b>Komponent</b>             |       | <b>Kalsifikasyon</b>                 |       |
|------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| Solid Komponent              | %21.9 | Mikrokalsifikasyon                   | %17.2 |
| Kistik Komponent             | %3.1  | Kaba Kalsifikasyon                   | %10.9 |
| Kistik-solid komponent       | %73.4 | Egg shell kalsifikasyon              | %6.2  |
| İçerik değerlendirilemedi    | %1.6  | Kalsifikasyon yok                    | %64.1 |
| <b>Nodül sınır özelliği</b>  |       | Kalsifikasyon değerlendirilemedi     | %1.6  |
| Sınırı düzenli ve net        | %61.9 | <b>Vaskülarite</b>                   |       |
| Sınırı irregüler             | %12.7 | Vaskülarite yok                      | %12.8 |
| Sınırları net değil          | %25.4 | Vaskülarite belirgin değil           | %42.2 |
| <b>Ekojenite</b>             |       | Vaskülarite belirgin                 | %34.4 |
| İzoekojen                    | %6.2  | Araba tekerleği tarzında vaskülarite | %4.7  |
| Hipoekojen                   | %64.1 | Vaskülarite değerlendirilemedi       | %1.6  |
| Hiperekojen                  | %9.4  | <b>Nodül halo özelliği</b>           |       |
| İzohipoekojen                | %12.5 | Halo var                             | %81.0 |
| İzohiperekojen               | %6.2  | Halo yok                             | %15.9 |
| Ekojenite değerlendirilemedi | %1.6  | Halo değerlendirilemedi              | %3.1  |

Tablo 5: USG’de nodül özellikleri

Fokal uptake izlenen ve uptake alanında USG’de nodül saptanan hastaların 43’üne (%63.2) İİAB yapıldı. Hastaların 25’ine (%35.3) ise İİAB yapılamadı. Bir hastada ise (%1.5) İİAB fokal tutulum izlenen nodül dışındaki başka nodülden yapılmıştı. Farklı nodülden İİAB yapılan hasta tekrar İİAB’yi kabul etmediği için İİAB yapılmayan gruba dahil edildi. Böylece İİAB yapılan grup 42, yapılmayan grup ise 26 hastadan oluştu (tablo 6).



Tablo 6: Fokal uptake izlenen hastalarda İİAB

İİAB yapılmayan 26 hastanın üçü (%11.5) nodül bir cm'den küçük, posterior yerleşimli olduğu için ve USG'de malignite kriteri olmadığı için klinik olarak benign kabul edildi. İİAB önerilmesine rağmen dokuz hasta (%38.5) kabul etmedi, çalışma dışı bırakıldı. 10 hastada ise (%38.5) İİAB genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamadı, ve çalışma dışı bırakıldı. İki hasta (%7.7) FDG tutulum alanında ve diğer kesimlerde USG'de nodül izlenmediği ve TFT sonuçları otoimmün tiroiditi desteklediği için klinik olarak benign kabul edildi. İİAB'yi kabul etmeyen bir hasta doğrudan total tiroidektomiyi tercih etti ve histopatolojik sonuç benign nodüldü. Son hasta (%3.8) İİAB FDG tutulum alanı dışında farklı bir nodülden yapılmış ve benign sitolojik bulgular rapor edilmiş vakaydı ve çalışma dışı bırakıldı.

İİAB yapılan 42 hastadan 23'ünde (%54.8) sitopatolojik incelemede benign sitolojik bulgular, yedi hastada (%16.7) malign sitolojik bulgular, yedi hastada (%16.7) malignite kuşkulu sitolojik bulgular, iki hastada (%4.7) indetermine sitolojik bulgular, üç hastada (%7.1) yetersiz sitolojik bulgular bildirildi (tablo 7).

| İİAB | Benign | Malign | Malignite şüpheli | Belirsiz sitoloji | Yetersiz Materyal | Toplam |
|------|--------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Sayı | 23*    | 7      | 7                 | 2                 | 3                 | 42     |

Tablo 7: İİAB sonuçları

\*İİAB sonucu benign gelen iki hastada total tiroidektomi sonucu tiroit karsinomu tanısı kondu.

İİAB sonuçları “benign sitolojik bulgular” olarak bildirilen 23 hastadan dokuzunda USG'de benign kriterler, 14'ünde ise malignite kriterleri mevcuttu. Bu hastalardan maksimum SUVdeğeri 3.0 ve 21.2 olan ikisinde (bir hastada nodül boyutunun dört cm'den büyük olması, diğerinde ise hasta talebi nedeniyle) total tiroidektomi uygulandı. Her ikisinde de histopatolojik olarak tiroit karsinomu saptandı. USG'de bir hastanın nodülü benign özellikteydi. Diğerinde ise nodül malignite yönünden kuşkulu bulgular içeriyordu.

İİAB sonucu kesin olarak malign gelen yedi hastadan beşinde nodüller USG'de malignite kuşkulu kriterler, ikisinde ise benign kriterler taşıyordu. Bu yedi hastadan dördüne total tiroidektomi uygulandı ve hepsinde fokal FDG tutulum alanlarında histopatolojik olarak papiller tiroit karsinomu bildirildi. İİAB sonucu kesin malign gelen iki hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle, bir hastada ise takipten çıktığı için tiroidektomi uygulanamadı.

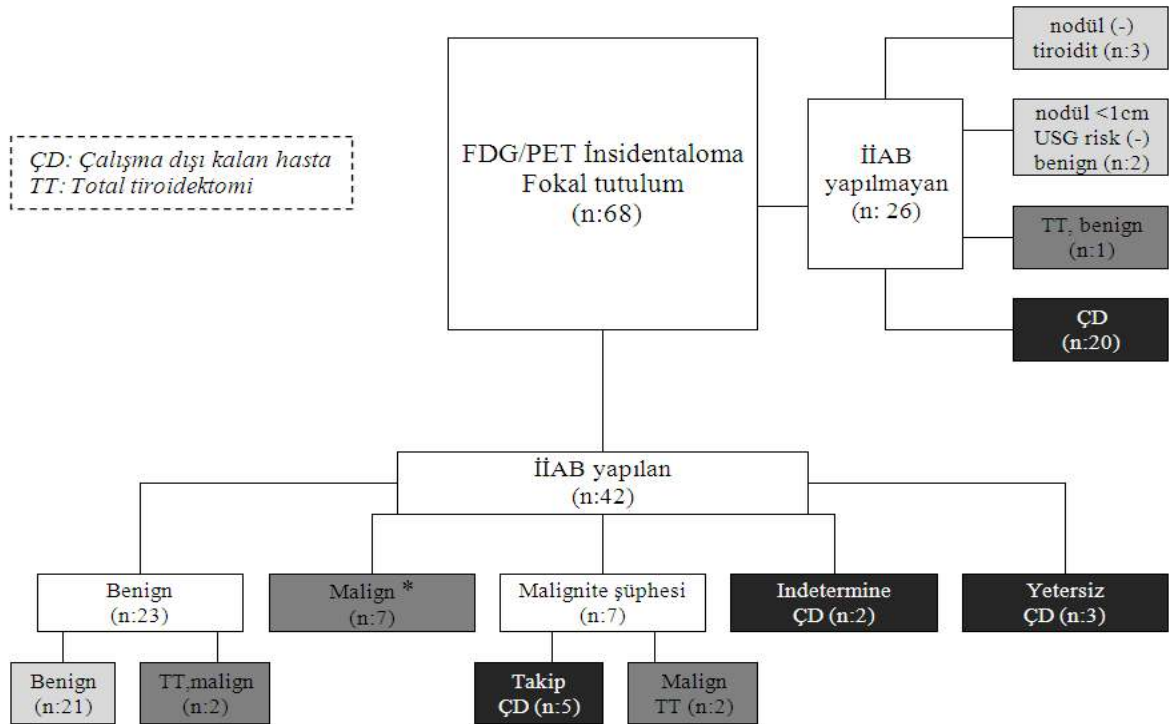
İİAB sonucu malignite kuşkulu olarak bildirilen yedi hastanın ikisinde (SUVmax: 4.1 - 4.2 olan) USG'de FDG uptake'i izlenen nodüller benign kriterler taşıırken, beş hastada

(SUVmax: 3.2-4.1-5.2-9.5-15.3 olan) USG’de nodüller malignite açısından kuşku olarak rapor edildi. Bu hastaların ikisine total tiroidektomi uygulandı ve histopatolojik tanı papiller tiroit karsinomu olarak geldi.

İİAB sonuçları malignite kuşku gelen diğer beş hastadan ikisi takiplerine gelmedikleri, ikisi operasyonu kabul etmediği, sonuncusu ise genel durum bozukluğu nedeniyle opere edilemedi. İİAB sonuçları indetermine sitolojik bulgular olarak gelen iki hastanın FDG uptake’i izlenen nodüllerinde USG’de benign kriterler mevcuttu. Bu hastalar (SUVmax: 4.1 ve 4.2 olan) İİAB tekrarını ve total tiroidektomi operasyonunu kabul etmedi.

İİAB sonuçları yetersiz olarak gelen üç hastanın (SUVmax: 2.2, 2.6, 3.6), ikisinde FDG uptake’i izlenen nodüller USG’de malignite kuşku kriterler taşıırken, bir hastada nodül USG’de benign kriterler taşımaktaydı. Bir hastaya İİAB tekrarı yapılmasına rağmen İİAB sonucu yetersiz olarak geldi. Diğer iki hasta ise tekrar İİAB yapılmasını kabul etmedi. İİAB sonuçları yetersiz olarak bildirilen hastaların hiçbirisi total tiroidektomiyi kabul etmedi.

Sonuç olarak tiroit bezinde fokal uptake izlenen 68 hastanın sadece dokuzunda total tiroidektomi uygulanırken hastaların 59’una ise total tiroidektomi yapılamadı. Total tiroidektomi sonrası yedi hastada (%77.8) papiller tiroit karsinom, bir hastada (%11.1) folliküler tiroit karsinomu saptanırken, bir hastada ise (%11.1) malignite saptanmadı (tablo 8).



\*İİAB sonucu malign gelen yedi hastadan dördünde total tiroidektomi yapıldı ve histopatolojik olarak DTC tanısı konuldu.

Tablo 8: Fokal tutulum izlenen hastalarda tanısal algoritma sonrası kesin tanı



#### 6.4.1.1 Fokal İnsidentalomalarda Malignite Oranı:

Total tiroidektomi sonrası malignite tanısı alan hastalar (sekiz hasta), İİAB sonucu Bethesda sınıflamasına göre malignite ile uyumlu olan hastalar (üç hasta, papiller tiroit karsinomu raporlanmıştır) malign hasta grubuna dahil edildi. Fokal FDG uptake'i izlenen 68 hastadan toplam 11'inde tiroit malignitesi kanıtlandı.

Total tiroidektomi sonrası (bir hasta), İİAB sonrası (21 hasta) histopatolojik olarak benign nodül tanısı aldı. USG ile nodül saptanmayan ve laboratuvar sonuçları otoimmün tiroiditi destekleyen hastalar (üç hasta) ve USG'de nodüllerin bir cm'den küçük olduğu ve malignite kriteri taşımadığı (iki hasta) klinik olarak benign kabul edildi. Fokal FDG uptake'i izlenen 68 hastadan 27'sinde tiroit malignitesi ekarte edilirken fokal uptake izlenen 30 hastada kesin tanıya ulaşılamadı.

Fokal F-18 PET insidentaloması saptanan hastalardan kesin tanıya ulaşılanlarda malignite oranı %29 (11/38) olarak hesaplandı. Fokal hasta grubunda yapılan tanı girişimleri ve sonuçlar tablo 8'de verilmiştir. Malignite tespit edilen 11 hastaya ait test sonuçları tablo 9'da yer almaktadır.

| Hasta no | Cinsiyet | Yaş | USG     | Tanı Yöntemi | SUVmax  | Tanı | Tümör çapı (mm) |
|----------|----------|-----|---------|--------------|---------|------|-----------------|
| 1        | K        | 62  | Kuşkulu | TT           | 3.0     | FTC  | 24              |
| 2        | K        | 44  | Kuşkulu | TT           | 21.2    | PTC  | 30              |
| 3        | K        | 72  | Kuşkulu | İİAB         | 6.3-2.9 | PTC  | 25-19           |
| 4        | K        | 83  | Kuşkulu | İİAB         | 22.3    | PTC  | 55              |
| 5        | K        | 55  | Benign  | TT           | 4.8     | PTC  | 5               |
| 6        | K        | 81  | Kuşkulu | TT           | 4.6     | PTC  | 15              |
| 7        | E        | 53  | Kuşkulu | TT           | 7.9     | PTC  | 12              |
| 8        | E        | 82  | Kuşkulu | İİAB         | 16.1    | FTC  | 46              |
| 9        | E        | 41  | Benign  | TT           | 10.8    | PTC  | 12              |
| 10       | E        | 56  | Benign  | TT           | 4.1     | PTC  | 1.5-1.3         |
| 11       | E        | 56  | Kuşkulu | TT           | 6.3     | PTC  | -----           |

Tablo 9: Fokal insidentaloma grubunda malignite saptanan hastalar

#### 6.4.2. Diffüz Tutulum Grubu:

Diffüz uptake izlenen 35 hastada maksimum SUV değeri ortalaması  $4.48 \pm 2.0$  (min:2.2 - max:9.9) olarak hesaplandı. Bu grupta 14 hastada (%40.0) hipotiroidi, 17 hastada (%48.6) ötiroidi, 4 hastada ise (11.4) hipertiroidi saptandı. Anti Tg değeri 14 hastada (%41.2) normal,

20'sinde ise (%58.8) yüksek saptandı. Bir hastanın Anti Tg değerine ulaşamadı. Anti TPO değeri ise sekiz hastada (%23.5) normal izlenirken 26'sında (%76.5) yüksek olarak tespit edildi.

Otuzbeş hastada F-18 FDG PET görüntülemeye diffüz tutulum paterni mevcuttu. Bu hastalardan 19'unda USG'de nodül izlenmedi. USG'de nodül izlenmeyen 19 hastadan birinde tiroit parankiminde kuşkulu bir alan bildirildi. Yedisinde bir santimetreden küçük nodül, dokuz hastada ise bir cm'den büyük nodül vardı.

Bir cm'den büyük nodülleri olan dokuz hastaya İİAB önerildi ve bu hastalardan yedisi İİAB yapılmasını kabul etti. İİAB yapılmasını kabul eden yedi hastanın dördünde USG'de nodüllerin benign kriterler, üçünde ise malignite kuşkulu kriterler taşıdığı bildirildi. Bu hastaların hepsinde İİAB sonuçları benign sitolojik bulgular olarak raporlandı. Bu hastalardan biri İİAB benign sitolojik bulgular bildirmesine rağmen, USG'de malignite şüphesi olması nedeniyle opere olmak istedi. Operasyon materyali histopatolojik olarak benign raporlandı. İİAB yapılmasını kabul etmeyen iki hastada USG'de nodüller benign kriterler taşımaktaydı.

USG'de bir cm altında nodülü olan hastaların tamamında USG'de nodüllerin benign kriterler taşıdığı bildirildi ve İİAB yapılmadı.

USG'de nodül izlenmemesine rağmen kuşkulu bir alan tanımlanan hastada (SUVmax:4.0 olan) bu alana yönelik yapılan İİAB sonucu malignite kuşkulu sitolojik bulgular olarak raporlandı. Hasta total tiroidektomi yapılmasını kabul etmedi.

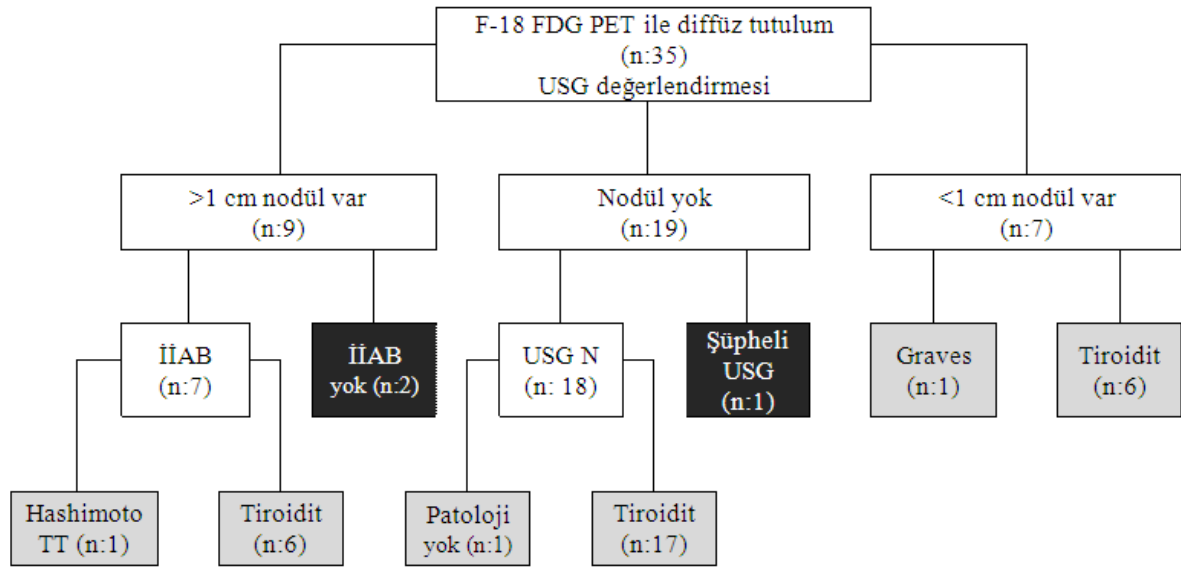
Diffüz insidentaloma saptanan 35 hastanın 30'unda klinik değerlendirme, otoantikörler ve USG sonuçları ile tiroitit tanısı kondu. Bu hastalardan bir santimetreden büyük nodülü olan birinde bu tanı total tiroidektomi sonrası histopatolojik olarak da konfirme edildi. Hipertiroidi saptanan bir hastada klinik, laboratuvar ve USG verileriyle Graves' hastalığı tanısı konuldu. Bir hastada klinik, laboratuvar ve USG verilerinde hiçbir patoloji saptanmadı. Üç hastada ise nodül varlığı veya şüpheli alan varlığı konfirme edilemediğinden sonuca ulaşamadı, çalışma dışı bırakıldı.

#### *6.4.2.1. Diffüz İnsidentalomalarda Malignite Oranı:*

Bir cm den büyük nodülleri olan hastaların yedi tanesi İİAB sonrası (bir hasta USG'de malignite düşündürülen bulgular nedeniyle kendi tercihi ile total tiroidektomi olmuştur histopatolojik olarak benign olduğu gösterilmiştir) benign kabul edildi. Bir cm'den küçük nodülü olan yedi hasta tiroit antikörleri, USG bulguları ile birlikte değerlendirilerek klinik

olarak benign kabul edildi. Tiroit bezinde diffüz FDG tutulum izlenen ve USG’de nodül saptanmayan 18 hasta benign kabul edildi. Bu grupta yer alan ve USG’de tiroit bezinde kuşku alan tariflenen hastada İİAB sonucu malignite kuşku geldi, hasta total tiroidektomiye kabul etmedi ve çalışma dışı bırakıldı. USG’de bir cm den büyük nodülü olan ancak İİAB yapılmasını kabul etmeyen iki hasta USG ile nodüllerinde malignite kriteri olmamasına rağmen malignite riski hesaplamasında kullanılmadı, çalışma dışı bırakıldı.

Diffüz insidentaloma grubunda 32 hastada İİAB, total tiroidektomi ve klinik değerlendirme ile malignite dışlandı. Bu 32 hastadan nodül saptanmayan birinde TFT ve antikorlar normaldi ve USG’de tiroidit bulgusu izlenmedi. Bir santimetreden küçük nodülü olan diğer bir hastada Graves tanısı kondu. Kalan 30 hastanın tamamında Anti TPO, Anti Tg veya USG’de tiroidit bulgularından en az biri vardı ve bu hastalar tiroidit tanısıyla takibe alındı (tablo 10).



Tablo 10: Diffüz tutulum grubunda tanısal algoritma ve tanılar  
(Siyah kutucuklar çalışma dışı kalan hastalardır)

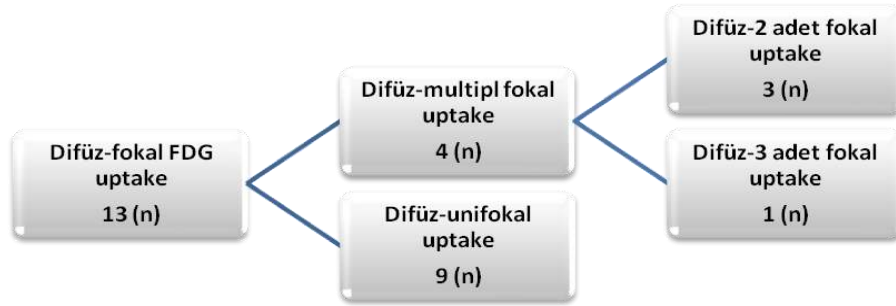
#### 6.4.3. Diffüz-Fokal Tutulum Grubu:

Bu hasta grubunda üç hastada hipotiroidi (%23.1), dokuz hastada ötiroidi (%69.2), bir hastada ise (%7.7) ise hipertiroidi tespit edildi. Anti Tg 11 hastada (%84.6) normal, iki hastada (%15.4) yüksek iken, Anti TPO yedi hastada (%53.8) normal seviyede, altı hastada (%46.2) yüksekti.

Hastaların yapılan USG'lerinde 10 hastada (%76.9) multipl nodül mevcut iken, iki hastada (%15.4) soliter nodül tespit edildi. Bir hastada ise (%7.7) nodül mevcut değildi. Tek fokal uptake izlenen hastaların nodüllerinin boyutlarının ortalaması  $13.9 \pm 8.4$  mm (min:6-max:37), hacim ortalamaları ise  $1351.7 \pm 2415.6$  cc (min:78.6-max:8472.5)'dir.

İki farklı alanda fokal uptake izlenen hastaların nodüllerinin boyutlarının ortalaması  $14.3 \pm 5.7$  mm, (min:8-max:19), hacimlerinin ortalaması ise  $786.5 \pm 591.6$  cc (min:104.8-max:1164.8) cc idi.

Toplam 13 hastada tiroit bezi her iki lobunda diffüz tutulum izlenirken aynı anda fokal tutulum da mevcuttu. Bu grupta dokuz hastada bir alanda, üç hastada iki farklı alanda ve bir hastada da üç farklı alanda fokal uptake izlendi (tablo 11). Üç farklı odakta fokal uptake izlenen hastada USG'de nodül mevcut değildi.



Tablo 11: Tiroit bezinde diffüz-fokal tutulum izlenen hastalar

#### 6.4.3.1. Diffüz-Fokal İnsidentalomalarda Malignite Oranı:

Diffüz-fokal uptake izlenen hastaların fokal uptake izlenen ve USG'de bu alanda nodülü olan yedi hastaya bu alana yönelik İİAB yapıldı. Altı hastaya ise İİAB yapılamadı.

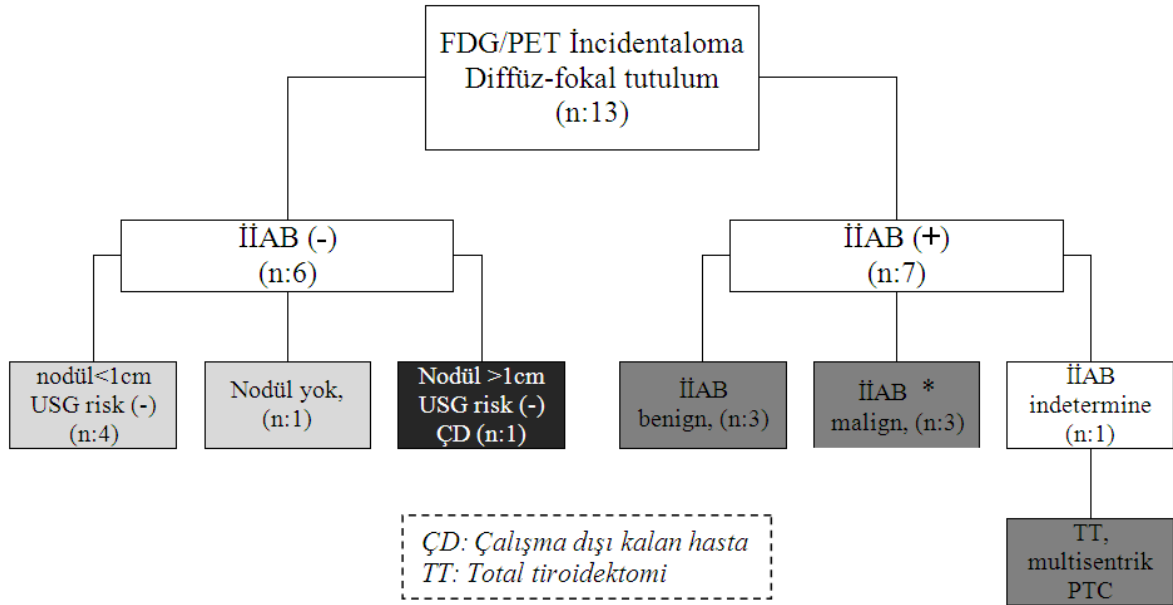
İİAB yapılan hastalardan iki hastanın sitopatolojik raporları malignite ile uyumlu bulgular (USG'de bir nodülü benign kriter taşıırken, diğer hastada malignite kriterleri taşımaktaydı), bir hastanın folliküler karsinom ile uyumlu bulgular (USG'de nodül malignite kriterleri taşımaktaydı), bir hastanın indetermine sitolojik bulgular (USG'de nodül benign kriterler taşımaktaydı), üç hastanın ise benign sitolojik bulgular (USG'de nodüller malignite kuşku kriterler taşımaktaydı) olarak bildirildi.

İİAB sonucu malignite ile uyumlu gelen bir hastaya ve indetermine gelen diğer hastaya total tiroidektomi uygulandı. Histopatolojik tanımlar her iki hastada da multisentrik papiller karsinom olarak bildirildi. İİAB sonucu malignite uyumlu gelen diğer hasta ve folliküler kanser ile uyumlu bildirilen hastalar total tiroidektomiye kabul etmediler.

İİAB sonucu benign olarak bildirilen hastalara total tiroidektomi yapılmadı.

Diffüz-fokal uptake izlenen ve fokal uptake alanından İİAB yapılamayan altı hastadan dördünde nodüller bir cm'den küçüktü ve USG'de nodüller benign kriter taşıymaktaydı. Bir hastada nodül izlenmemişti ve USG'de Hashimoto tiroidit bulguları mevcuttu.

Bir hasta ise bir cm'den büyük nodülü olmasına rağmen İİAB'yi kabul etmemişti. Bu hastada USG'de benign kriterler taşıyan nodül bildirilmişti. Bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme sonuçları tablo 12'de verilmiştir.



\* İİAB ile tüm hastalarda papiller karsinom tanısı konuldu. PTC tanısı konan bir hastaya total tiroidektomi yapıldı, multisentrik papiller karsinom tanısı aldı.

Tablo 12: Diffüz-fokal insidentalomalarda tanısal algoritma sonuçları

Diffüz-fokal tutulum izlenen 12 hastada kesin tanıya ulaşıldı. Dört hastada malignite saptandı. Diffüz-fokal tutulum izlenen hastalarda malignite oranı %33 olarak bulundu. Malignite saptanan dört hastaya ait test sonuçları tablo 13'de verilmiştir.

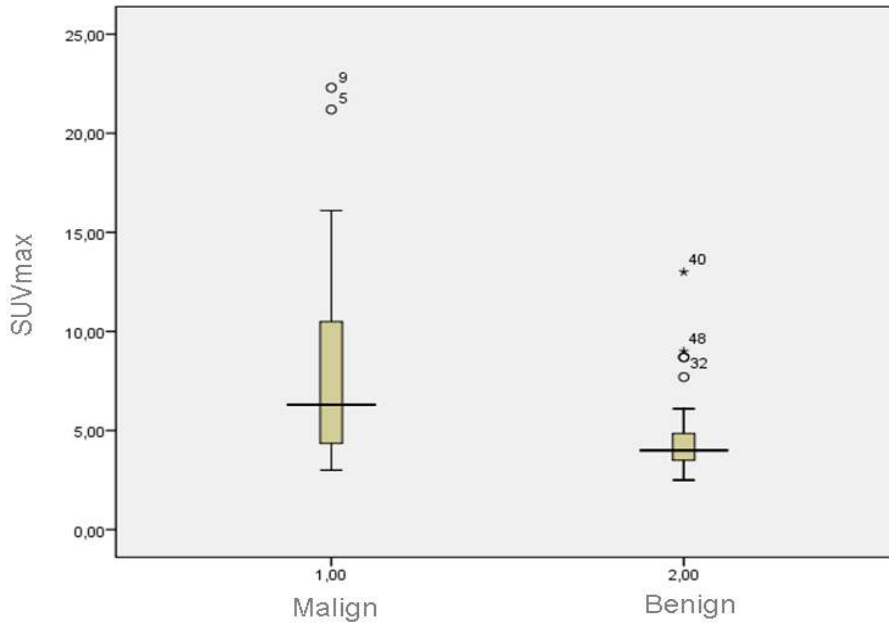
| Hasta no | Cinsiyet | Yaş | USG     | Tanı Yöntemi | SUVmax  | Tanı | Tümör çapı mm) |
|----------|----------|-----|---------|--------------|---------|------|----------------|
| 1        | K        | 65  | Malign  | İİAB         | 7.9     | PTC  | 16             |
| 2        | K        | 65  | Kuşkulu | TT           | 3.8-4.8 | PTC  | 14             |
| 3        | K        | 73  | Benign  | TT           | 3.0     | PTC  | 12             |
| 4        | K        | 95  | Benign  | İİAB         | 10.2    | PTC  | 12             |

*Tablo 13: Diffüz-fokal insidentaloma grubunda malignite saptanan hastalar*

İstatistiksel analizler için fokal ve diffüz-fokal tutulum paterni izlenen ve tanısal algoritma sonucu kesin tanıya ulaşılan 50 hasta kullanıldı. Bu hastalardan 15'inde malignite saptandı. Anti Tg ve Anti TPO pozitifliği ile histopatoloji sonucunun benign veya malign olması arasında bağıntı yoktu ( $p>0.05$ ).

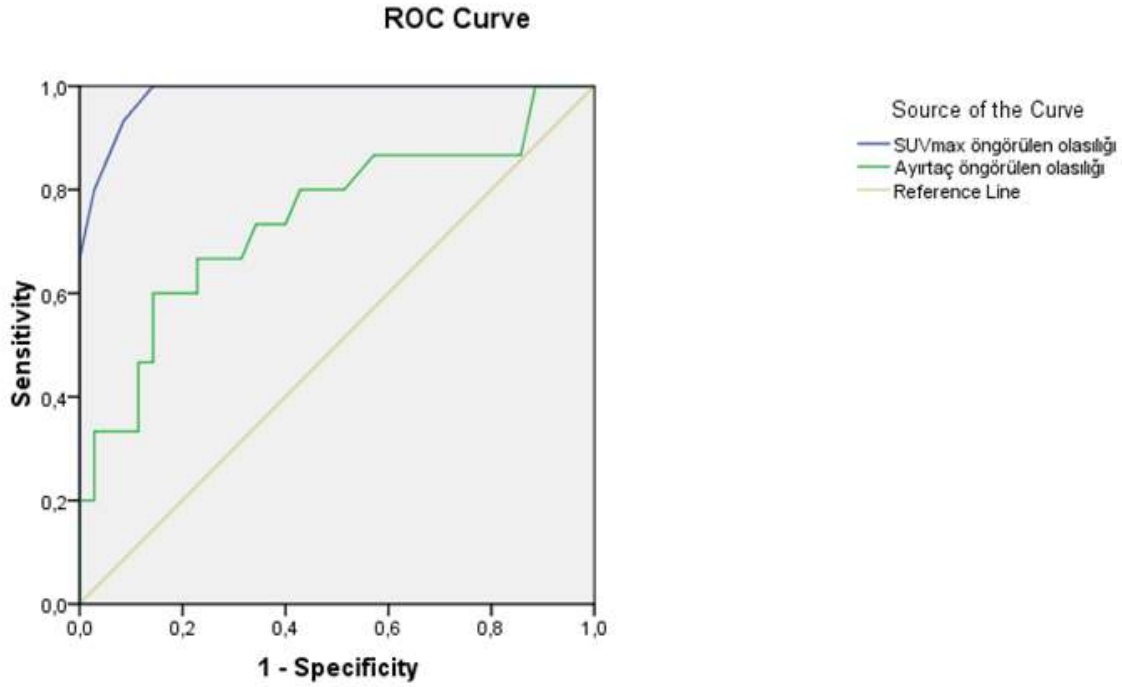
AntiTPO ve insidentaloma paternleri arasında ilişki test edildiğinde Anti TPO yüksekliği diffüz patern izlenen hasta grubunda anlamlı olarak fazlaydı ( $p<0.001$ ).

Yapılan istatistiksel analizlerde maksimum SUV değerleri ile nodül hacmi, maksimum SUV değerleri ile TFT sonuçları arasında bağıntı yoktu. Benign ve malign hasta grubunda nodül hacimleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), SUVmax değerleri anlamlı şekilde farklıydı ( $p=0.006$ ). Maksimum SUV değeri büyüdükçe testin pozitif olma olasılığı (malignite) güçleniyordu. Benign ve malign hasta grubunda SUVmax değerlerinin dağılımını gösteren boksör torbası grafiği şekil 5'de verilmektedir.



*Şekil 5: Benign ve malign hasta gruplarında SUVmax dağılımı*

SUVmax değerlerinin benign ve malign grupta anlamlı olarak farklı olması nedeniyle benign-malign ayırımında kullanılabilecek karar eşik değerinin tespit edilmesi için elde edilen ROC eğrisi şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6: Benign ve malign ayırımında SUVmax değerleri için ROC eğrisi

Eğri koordinatları incelendiğinde duyarlılık-özgüllük ikilisi için en uygun değer 3.5 olarak bulundu. Bu eşik değer F-18 FDG PET ile tespit edilen fokal insidentalomalarda malignite ayırımında kullanıldığında test duyarlılığı %73, özgüllüğü ise %66 olacaktır.

ROC eğrisi koordinat tablosu tablo 14’te verilmiştir.

| Coordinates of the Curve    |                                                   |             |                 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|-------------|-----------------|
| Test Result Variable(s)     | Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup> | Sensitivity | 1 - Specificity |
| SUVmax öngörülen olasılığı  | ,0000000                                          | 1,000       | 1,000           |
|                             | ,1666667                                          | 1,000       | ,143            |
|                             | ,4166667                                          | ,933        | ,086            |
|                             | ,5833333                                          | ,800        | ,029            |
|                             | ,8333333                                          | ,667        | ,000            |
|                             | 1,0000000                                         | ,067        | ,000            |
|                             | 1,0000000                                         | ,000        | ,000            |
| Ayırtaç öngörülen olasılığı | ,0000000                                          | 1,000       | 1,000           |
|                             | ,2406283                                          | 1,000       | ,971            |
|                             | ,2482486                                          | 1,000       | ,943            |
|                             | ,2560837                                          | 1,000       | ,886            |
|                             | ,2694936                                          | ,867        | ,857            |
|                             | ,2832490                                          | ,867        | ,771            |
|                             | ,2917056                                          | ,867        | ,629            |
|                             | ,3003588                                          | ,867        | ,571            |
|                             | ,3120868                                          | ,800        | ,514            |
|                             | ,3210223                                          | ,800        | ,429            |
|                             | ,3270693                                          | ,733        | ,400            |
|                             | ,3331743                                          | ,733        | ,371            |
|                             | ,3456054                                          | ,733        | ,343            |
|                             | ,3581429                                          | ,667        | ,314            |
|                             | ,3709783                                          | ,667        | ,257            |
|                             | ,3871908                                          | ,667        | ,229            |
|                             | ,3970458                                          | ,600        | ,229            |
|                             | ,4137402                                          | ,600        | ,200            |
|                             | ,4407366                                          | ,600        | ,171            |
|                             | ,4612035                                          | ,600        | ,143            |
|                             | ,5161779                                          | ,467        | ,143            |
|                             | ,5710544                                          | ,467        | ,114            |
|                             | ,6041960                                          | ,333        | ,114            |
|                             | ,6401138                                          | ,333        | ,057            |
|                             | ,6852644                                          | ,333        | ,029            |
|                             | ,7369186                                          | ,267        | ,029            |
|                             | ,8006640                                          | ,200        | ,029            |
|                             | ,8888905                                          | ,200        | ,000            |
|                             | ,9555871                                          | ,133        | ,000            |
|                             | ,9841167                                          | ,067        | ,000            |
|                             | 1,0000000                                         | ,000        | ,000            |

Tablo 14: Benign ve malign ayırımında SUVmax değerleri ROC eğrisi koordinat tablosu



### **6.5. Fokal ve Diffüz-Fokal Gruplarında Malignite Oranı:**

Çalışmamızda fokal ve diffüz-fokal hasta grubunda sonuca ulaşılan 50 hastanın 15'inde malignite tespit edildi. Bu iki grup birlikte değerlendirildiğinde malignite riski %30'dur.

Malignite kriteri olarak SUVmax eşik değeri 3.5 kullanılsaydı toplam 40 hasta belirlenecek ve 13'ünde (13/40) malignite tespit edilecekti. SUVmax eşik değeri 3.5 alınan hasta grubunda malignite riski %33 olacaktı.

Malignite kriteri olarak SUVmax eşik değeri 3.5 ve USG verileri kullanılsaydı risk grubunda toplam 40 hasta olacak, bunlardan 13'ünde (13/40) malignite tespit edilecekti. Bu durumda USG ve FDG pozitif hasta grubunda malignite riski %33 olacaktı. USG'nin ek bir kriter olarak eklenmesi malignite riskini değiştirmeyecekti ek bir malign hasta tespiti sağlamayacaktı.

Malignite kriteri olarak SUVmax eşik değeri 3.5 ve/veya USG verileri kullanılsaydı risk grubunda toplam 46 hasta olacak, bunlardan 14'ünde (14/46) malignite tespit edilecekti. Bu durumda USG ve FDG pozitif hasta grubunda malignite riski %30 olacaktı.

## 7. TARTIŞMA:

Klinik uygulamalarda tiroit nodülü saptanması oldukça sık rastlanan bir durumdur. Palpasyon ile nodül tespit etme oranı yaklaşık %2-7 olarak bilinmektedir (39,40). Farklı bir amaçla yapılan boyun USG’de ise insidental nodül saptanması olasılığı %14-46 civarındadır (2,3,41-44). Farklı çalışmalarda değişik görüntüleme yöntemleri ile nodül varlığı çok farklı oranlarda bildirilmektedir. Örneğin, Yousem ile arkadaşları ve Shetty ile arkadaşları CT ve MR’da insidental tiroit nodülü varlığını %16, Yin ve arkadaşları ise %55-56 oranında bildirmişlerdir (2,45,46). Ayrıca Yin ve arkadaşları göğüs grafisinde %5, octreotide sintigrafisinde ise %2 oranında tiroit bezinde insidental nodül tespit etmişlerdir (2). İnsidental nodül varlığı otopsi serilerinde daha da sıktır. Mortensen ve arkadaşları klinik olarak normal tiroit bezinde otopsi serisinde makroskopik kesitlerde hastaların %50’sinde en az 1 nodül izlendiğini ve tüm hastaların %36’sında nodüllerin 2 cm üzerinde olduğunu bildirmişlerdirdir (47). Boyun USG ile yapılan bir taramada Türkiye’de 1831 hastada nodül varlığı %33 olarak saptanmıştır (48).

Tiroit nodülünün yaygınlığı göz önüne alındığında tiroit dışı patolojilerin araştırılması amacıyla yapılan F-18 FDG PET çalışmalarında F-18 FDG tutan nodüllerin saptanması beklenen klinik bir durumdur. Literatürde PET/BT tetkikinde tiroit bezinde F-18 FDG tutulması FDG PET insidentaloması olarak adlandırılmıştır. Bu klinik durum %1.1-%4.3 oranında bildirilmiştir (1-7,49-55). Çalışmamızda prospektif olarak yaptığımız takipte 4204 PET/BT tetkikinde 178 hastada (%4.2) tiroit bezinde insidental F-18 FDG tutulumu izlendi. Bu oran literatür ile uyumludur.

Kadınlarda tiroit nodüllerinin daha sık olduğu bilinmektedir (2,11,19,25,39). Benzer şekilde F-18 FDG PET insidentalomalarının da kadınlarda daha fazla olduğu bilinmektedir (2,11,39,49,50). Çalışma grubumuzda tespit ettiğimiz insidentalomaların %67’si kadınlarda saptandı.

F-18 FDG, glukoz analogu bir maddedir. Bu nedenle öncelikli kullanım alanı malign hücrelerde izlenen diferansiyasyona sekonder gelişen metabolik artışın belirlenmesi amacıyla onkolojik hastalıklardır. Tiroit bezi enerji olarak serbest yağ asitlerini kullandığından ve tiroit dokusunda GLUT1 ekspresyonu mevcut olmadığından normal koşullarda F-18 FDG tutulumu beklenmemektedir (56). Kanserin ise ciddi bir kısmında glukoz transport proteinlerinin bir izoformu olan GLUT1 yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (8,56-59). Ancak normal tiroit

bezinin enerji olarak glukozu da kullandığını bildiren yayınlar da mevcuttur (60). Bu durum FDG PET insidentaloma vakalarında herhangi bir tiroit patolojisi saptanamayan olgular için bir açıklama olabilir. Dolayısıyla, F-18 FDG PET/BT tetkikinde insidentaloma olarak bildirilen vakalar gerçekte nodül varlığını değil, FDG tutulumunu bildirmektedir. Bu tutulum tiroit nodülüne veya nodül dışı tiroit patolojisine bağlı olabileceği gibi normal vakalarda da izlenebilir. Çalışmamızda saptadığımız insidentaloma vakalarını tutulumlarına göre değerlendirdiğimizde üç farklı patern tespit ettik. Bunlar, fokal tutulum paterni, diffüz patern ve diffüz-fokal paterni (fokal hipermetabolik alanların eşlik ettiği diffüz patern). Çalışmamızda 68 hastada (%1.6) fokal, 35 hastada (%0.8) diffüz ve 13 hastada (%0.3) diffüz-fokal tutulum izlendi. Literatürde fokal tutulum oranı (%1.1-%3.9) arasında (11,50,61), diffüz tutulum oranı %0.3-%4.5 (11,55,62-65) ve diffüz-fokal uptake oranı ise %0.2-%3.9 olarak bildirilmektedir (11,62) ve bizim bulgularımızla uyumludur.

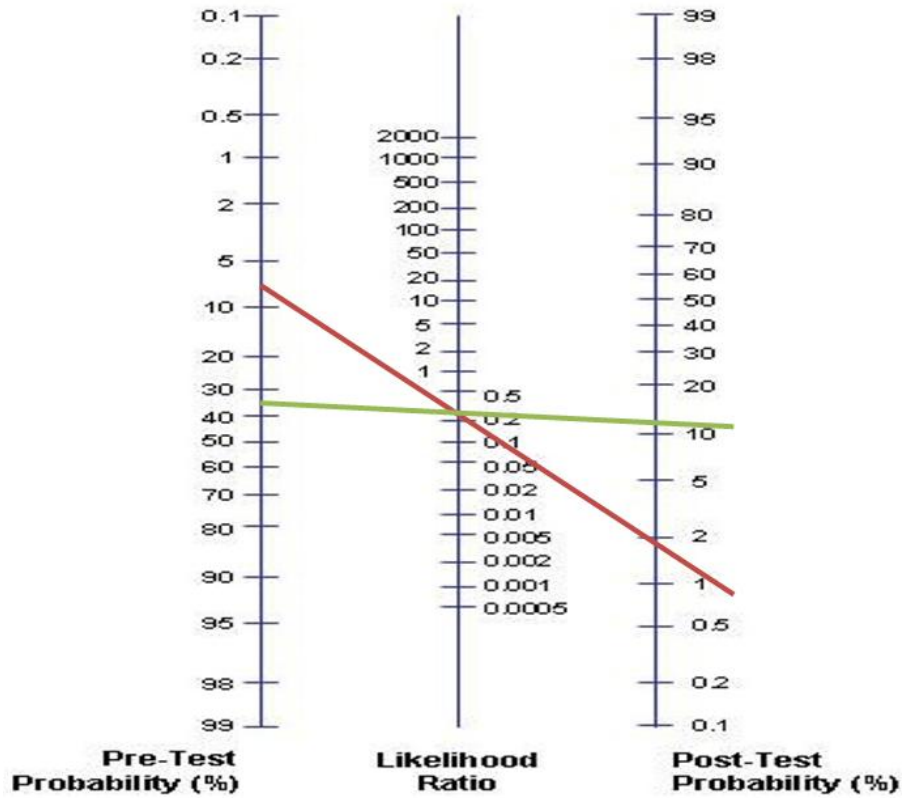
FDG PET/BT tetkikinde tiroit bezinde insidental olarak saptanan fokal tutulum alanında izlenen nodülün malign olma potansiyeli yüksektir. Bu nedenle fokal FDG tutulum alanı nodül varlığı yönünden BT görüntüsü ile ve USG ile değerlendirilmeli ve İİAB yapılmalıdır (19,20,26-28).

Çalışmamızda fokal tutulum izlenen 68 hastadan 42'sinde İİAB, dokuzunda ise total tiroidektomi yapılmıştır. Tiroit kanseri tanısı için altın standart olarak total tiroidektomi ve/veya İİAB ile malignite uyumlu sitoloji kullanıldığında hastalardan 11'inde malignite tespit edilmiştir. İİAB yapılmayan hastalar, yetersiz ve belirsiz İİAB sonuçları ve İİAB ile şüpheli malign olgular (total tiroidektomi ile kesinleştirilmediği takdirde) çalışma dışı bırakıldığında malignite riski %29 olarak (11/38) hesaplanmıştır. Bu konuda yapılan sistematik bir derlemede tiroit bezinde insidental fokal F-18 FDG tutulumu izlenen hastaların İİAB veya total tiroidektomi ile elde edilen malignite riskleri %29.3-%33.2 olarak bildirilmiştir (12). Bu risk oranları bizim çalışma grubumuzda saptadığımız oranlarla uyumludur. Yine Bae ve arkadaşları fokal tutulum izlenen hastalarda malignite riskini %30.9 olarak bildirmiştir (11). Bu rakamlar bizim saptadığımız malignite riski ile örtüşmektedir. Ancak, fokal insidentalomalarda malignite riski bazı çalışmalarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu çalışmalarda %47 ile %63.6 arasında oranlar bildirilmektedir (10,49,54). Bu çalışmalar incelendiğinde tamamının retrospektif çalışmalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda fokal insidentalomalarda kesin tanıya ulaşılabilenlerin oranı çok düşük düzeydedir ve %15'e varan çok düşük oranlar mevcuttur (49). Bazı çalışmalarda ise kesin

tanıya ulaşılan vaka sayısı çok düşüktür, kimi çalışmalar 11 hasta verisi içermektedir (10). Bu çalışmaların retrospektif olması ve nihai sonuca ulaşılabilen vaka oranlarının ve sayısının düşüklüğü hesaplanan malignite riskindeki büyük farklılıkların nedeni olabilir. Öte yandan başka bir çalışmada malignite riski %14'tür (52). İlginç olarak bu çalışmada kesin tanıya ulaşılan fokal insidentaloma oranı ve sayısı diğer çalışmalara göre yüksektir ve 60 hastadan 50'sinde kesin tanıya ulaşılmıştır. Bu çalışmadaki düşük malignite riskinin ise kısmen fokal insidentalomalarda yapılan İİAB sonucunun benign kabul edilmesindeki biasa bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca çalışmanın yapıldığı coğrafya farklılıkları farklı malignite risklerinin nedeni olabilir.

Bilindiği gibi Bethesda sınıflamasında benign İİAB sonucu %1-3 oranında malignite riski taşımaktadır. Ancak bu test sonrası risk, test öncesi riskin %5-10 olduğu popülasyon için geçerlidir. FDG PET insidentalomalarında sistematik değerlendirme çalışmalarında verilen malignite riskinin %30 olduğunu düşünürsek, test öncesi riskin %30 olduğu bir grupta negatif İİAB sonucunun malignite riskini öngörülen seviyelere düşürmeyeceği açıktır.

Çalışmamızda fokal insidentaloma saptadığımız iki hasta İİAB sonucu benign olmasına rağmen total tiroidektomi yapılması talebinde bulunmuştur. Bu hastaların birinde USG ile malign kriterler bildirilirken diğerinde malignite riski yoktu. Total tiroidektomi sonrası her iki hastada da fokal insidentaloma alanında saptanan nodülde papiller tiroit karsinomu saptandı. Bu nedenle fokal FDG PET insidentaloma vakalarında İİAB sonuçları değerlendirilirken benign sonuçlara daha kuşkulu yaklaşmak önemli olacaktır. Test öncesi ve test sonrası olasılıklar “olabilirlik oranı nomogramı” ile değerlendirildiğinde (şekil 7) fokal insidentalomalarda benign İİAB sonucuna rağmen malignite riskinin yaklaşık %12 olduğu görülmektedir.



Şekil 7: Nomogramda da görüldüğü gibi test öncesi olasılık %7.5 kabul edilip (tiroid nodüllerindeki malignite oranı %5-10'dur) test sonrası olasılık olan %2'ye ulaşıldığında (Bethesda'ya göre %1-3'tür) "olabilirlik oranı" 0.5'in az üzerindedir (kırmızı çizgi). Bu olabilirlik oranı test öncesi olasılığı % 30 olan gruba uygulandığında test sonrası olasılık için beklenen değer için %12 olacağı görülmektedir.

Bizim çalışmamız prospektif olarak düzenlenmiştir. Fokal, diffüz veya diffüz-fokal insidentaloma saptanan ve onam alınan hastalar değerlendirilmek üzere endokrinoloji uzmanına yönlendirilmiştir. Bu hastalara laboratuvar testleri ve boyun USG uygulanmış ve %56'sında kesin tanıya ulaşılabilmektedir. Kesin tanıya ulaştığımız hastaların %29'unda malignite tespit edilmiştir. Çalışmamız prospektif olmasına rağmen kesin tanıya ulaşılamayan %44'lük hasta oranı bu çalışmanın zayıflıklarından biridir. Öyleki, İİAB sonucu malignite şüpheli gelen ve %60-70 olasılıkla malign nodül olasılığı bulunan bazı hastalarda bile total tiroidektomi yapılamamış, kesin tanıya ulaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmamız fokal insidentalomalarda malignite riskini olduğundan düşük yansıtır olabilir. Öte yandan İİAB sonucu şüpheli veya yetersiz gelen bazı hastalar İİAB tekrarına bile direnç göstermişler ve yaptırmamışlardır. Hasta grubunun tedavi ve takibi süren diğer malignitesi ve tedavi

nedeniyle oluşan güçsüzlük, fonksiyon kaybı ile hasta moralsizliği bu durumun en önemli nedenidir. Bazı hastalar ise multidisipliner konseylerde tartışılmış ve primer malignitesi nedeniyle beklenen yaşam süresinin kısalığı nedeniyle olası bir tiroit malignitesinin ortaya konması ve tedavisi endike bulunmamış ve hasta takibe alınmıştır.

Diffüz tutulum paterni izlenen 32 hastada biyokimyasal testler, USG, İİAB ve total tiroidektomiye içeren algoritma sonucunda malignite dışlandı. Çalışmamızda diffüz tutulum izlenen bir hastada total tiroidektomi ile Hashimoto hastalığı tanısı konulmuş, biri laboratuvar bulguları, USG ile birlikte değerlendirildiğinde normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer 32 hasta tiroidit tanısıyla takibe alınmıştır. Malignite saptanmamıştır. Gerçektende bu konuda yapılan çalışmalarda tiroit bezinde diffüz F-18 FDG tutulumu olan hastalar değerlendirildiğinde bu hastalarda tiroit kanserinin az görüldüğü belirlenmiştir. Diffüz tutulum izlenen hastalarda sıklıkla hipotiroidi veya otoimmün tiroidit izlenmiştir (10,53,63,65). Ayrıca diffüz tutulumun genellikle kronik tiroidit, MNG ve Graves' hastalığı ile ilgili veya normal bir varyant olabileceği de bildirilmiştir (12,66). Benzer çalışmalar diffüz hasta grubunda elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir. Diffüz tutulum nedenini, hücrel apoptoz ve fibrozisin aktif döneminde olması sebebi ile açıklayan çalışmalar olmakla birlikte artmış TSH seviyesinin etken olduğunu ve/veya Anti TPO seviyesinin yüksekliğine bağlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (65,67). Graves' hastalığında ise artmış F-18 FDG tutulumunun kan akımı artışına, glukoz metabolizma artışına, otoimmün antikörlerin indüklediği inflamasyona bağlayan yayınlar da bildirilmiştir (68). TSH ve Anti TPO ile SUVmax arasında korelasyon olmadığını bildiren yayınlar mevcut (69). Çalışmamızda sadece bir vakamızda diffüz tutulumu açıklayacak klinik, ultrasonografik ve laboratuvar bulgusu izlenmemiştir. Diğer tüm vakalarda antikör pozitifliği, enflamasyon, otoimmün süreç veya Graves'hastalığı pozitifliği. Bu nedenle antikör yüksekliği, otoimmün süreç veya enflamasyonun diffüz tutulumun nedenleri olabileceğini düşünüyoruz.

Öte yandan bazı çalışmalarda diffüz uptake saptanan hastalarda düşük de olsa malignite riski (%1.2-1.4) bildirilmiştir (12,69). Bae ve arkadaşları ise diffüz tutulum izlenenlerde %6.4 oranında malignite bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda diffüz tutulum paterni izlenen hastaların yaklaşık yarısında USG ile en az bir nodül saptanmıştır. Bu nodüllerin bir kısmı bir cm'nin altındadır. Tiroit malignitelerinin nodül gelişimi ile başladığını, nodüllerin sonradan malignite dönüşümü olmadığını düşünürsek bu grupta tespit edilememiş mikrokarsinomlar olabileceği öngörülebilir. Ancak diffüz tutulum grubunda malignite riskinin

nodüler guatr tespit edilen popülasyondan düşük olması beklenmelidir. Çalışmamızda İİAB sonucu malignite yönünden şüpheli gelen vakada hastanın kabul etmemesi nedeniyle kesin tanıya ulaşamadı.

Çalışmamızda insidentalomaları sınıflandırırken diffüz tutulum izlenen bir grup hastada, fokal tarzda ve zemin metabolik aktiviteden yüksek tutulumlar izledik. Bu grup hastalarda malignite riski yüksekti (%33). Bu nedenle F-18 FDG PET ile insidentaloma saptanan hastalarda diffüz-fokal tutulum paterni izlenenlerin fokal tutulum paterni gösteren hastalar gibi malignite yönünden ciddiyeyle değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde yer alan çalışmalarda bu tutulum tarzına seyrek olarak rastlanmaktadır. Olasılıkla araştırmacılar bu hasta grubunu diffüz veya fokal tutulum paterni izlenen gruplara dahil etmiş olabilirler. Ancak, bazı çalışmalarda bu patern bildirilmektedir. Choi ve arkadaşları bu tutulum paterninin benign olabileceğini belirtirken, Kurata ve arkadaşları difüz-fokal tutulum olan hastalarında Hashimoto zemininde PTC tespit etmişlerdir (10,62). Literatürde F-18 FDG PET/BT tetkikinde difüz-fokal tutulum izlenen hastalarda BT’de bir lezyon izlenmez ise bu durumun tiroitin lenfoması ile ilgili olabileceği de bildirilmiştir (70,71).

Fokal ve diffüz-fokal tutulum paterni izlenen gruplarda SUVmax değeri benign hasta grubunda  $4.6 \pm 2.2$  (min:2.5, max:13), malign hasta grubunda ise  $8.8 \pm 6.2$  (min:3.0, max:22.3) olarak bulundu. Bu değerler literatürde bildirilen değerlere çok benzerdir. Bu konuda yapılan sistematik değerlendirme yazılarında birçok çalışmada SUV değerlerinin verilmediği bildirilmektedir. SUV değerleri verilen çalışmalarda ortalama SUVmax değerleri benign nodüllerde  $4.8 \pm 3.1$ , malign nodüllerin ise  $6.9 \pm 4.7$  olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda benign ve malign hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, malign nodüllerin maksimum SUV değerleri yüksekti. Oysa literatürde yer alan çalışmalardan çok azında benign nodüllerle malign nodüller arasında SUVmax değeri açısından anlamlı fark bildirilmiştir ( $p < 0.001$ ) (7,8,11,12,49). Kang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign nodüllerde SUVmax ortalaması literatürde bildirilenlerden ve bizim çalışmamızda saptadığımızdan farklıdır ve oldukça yüksektir. Bu çalışmada malign nodüllerde SUVmax değeri  $16.5 \pm 4.7$ , benign lezyonlarda ise  $6.5 \pm 3.8$  olarak bildirilmiş ve benign nodüller ile malign nodüller arasında SUVmax değeri açısından anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir (50). Nishimori ve arkadaşları (64) ise fokal uptake izlenen hastalar içinde benign olanların SUVmax değerini 5.2, malign olanların ise 5.8 olarak hesaplamış ve anlamlı fark

izlememişlerdir. Ayrıca diğer birçok çalışmada da benign ve malign lezyonlar arasında SUVmax yönünden anlamlı fark bildirilmemiştir (53,61,69,72,73).

Çalışmamızda benign-malign ayrımında kullanılabilecek en uygun eşik değer 3.5 olarak bulunmuştur. Bu eşik değer ile malign nodüller %73 duyarlılıkla, benign nodüller ise %66 özgüllükle tespit edilebilecektir. Literatürde yer alan çalışmalarda bildirilen duyarlılık oranları %60-%80 arasında, özgüllük oranları ise %66.1-%91 arasında değişmektedir (11,74). Yine literatürde benign-malign ayrımı için bildirilen SUVmax eşik değerleri 3.8 ile 6.0 arasında yer almaktadır (11,69,72).

Malignite riski değerlendirmesinde USG verileri SUVmax 3.5 eşik değeri ile birlikte kullanıldığında sadece bir hastada malignite riskini belirlemeye yardımcı olmuştur ve anlamlı bir fark sağlamamıştır. Bu durum USG bulgularının malignite kriterleri yönünden değerlendirilirken malignite kriteri tanımı eşik değerinin düşük tutulması ile ilgili olabilir. Yapılan bir çalışmada fokal insidentalomalarda pozitif USG bulguları olan hastalarda malignite olasılığının %75.5, negatif USG bulguları olan vakalarda ise %13.2 olduğu bildirilmektedir (9). Bizim çalışmamızda ise bu rakamlar sırasıyla %28.5 ve %26'dır. Sonuçlarımız bu çalışmada bildirilen değerlerden farklıdır. O çalışmada İİAB ile sonuca ulaşılan hasta oranı bizim çalışmamızdan yüksektir. Aynı şekilde malignite saptanan hasta oranı da (%48.3) bizim grubumuzda bulduğumuz orandan (%30) yüksektir. Diğer bir neden ise USG yapan gözlemci deneyimi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda fokal tutulum izlenen hasta grubunda nodülden elde edilen SUVmax değeri ile nodül hacmi arasında korelasyon yoktu ( $p:0.41$ ). Literatürde bu konuda bazı bulgular bildirilmektedir. Ancak, yapılan korelasyonlarda genellikle nodül hacmi değil, nodül çapı kullanılmıştır. Kim ve ark. tiroit bezinde fokal uptake izledikleri nodüllerin çapları ile SUVmax değerleri arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir ( $r:0.56$ ,  $p:0.04$ ) (53). Ancak yapılan başka bir çalışmada nodül çapları ile SUVmax değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır (61,69).

Literatürde incelendiğinde F-18 FDG PET tiroit insidentaloması izlenen hastaların TFT değerleri bir kaç çalışmada değerlendirilmiştir (49,72). Literatüre benzer şekilde biz de çalışmamızda benign ve malign gruplarında biyokimyasal parametreleri değerlendirdiğimizde fark ve korelasyon saptamadık. Çalışmamızda diffüz tutulum paterni izlenen grupta çok sayıda tiroidit izlenmiştir. Yapılan analizde diffüz patern izlenen grupta Anti TPO pozitifliği fokal ve diffüz-fokal tutulum izlenen gruba oranla anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0.001$ ).



Tiroit bezine metastaz nadirdir. Tiroidin metastatik kanserleri tiroit kanserleri içinde %1'den az görülmektedir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri %26, akciğer kanseri %25, böbrek kanseri %10 oranında tiroite metastaz yapabilmektedir (75). Çalışmamızda İİAB ve/veya total tiroidektomi yapılan hiçbir hastada metastatik tutulum saptanmamıştır.

## 8. **SONUÇ ve ÖNERİLER:**

Onkoloji hastalarında F-18 FDG PET tiroit insidentaloması izlenmesi seyrek olmayan bir durumdur. En sık görülen tutulum şekli fokal olanlardır. Malignite riski fokal ve diffüz-fokal insidentalomalarda benzerdir ve hastaların yaklaşık üçte birinde malignite izlenmektedir. Bu nedenle diffüz-fokal tutulum paterni izlenen insidentalomalar aynen fokal tutulum paterni izlenen hastalar gibi değerlendirilmelidir.

Fokal veya diffüz-fokal tutulum gösteren nodüllerde boyun ultrasonografisi ile malignite kriteri izlenmesi öngörülenin aksine malignite riskini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseltmemiştir. Diffüz tutulum izlenen grupta artmış malignite riski izlenmezken, tiroidit sıklığı artmıştır.

SUVmax değeri malign nodüllerde benign nodüllerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak yüksektir. SUVmax 3.5, önemli bir örtüşme bulunmasına karşın malign lezyonları ayırt etmede eşik değer olarak kullanılabilir.

Fokal tutulum izlenen nodüllerde İİAB sonucu benign sitolojik bulgular tanımlasa dahi azımsanamayacak bir malignite riski devam etmektedir.

Literatürde bu konuda yer alan çalışmalar retropektif çalışmalardır ve bu çalışmalarda tiroit insidentalomalarında tanıya ulaşılan vaka oranı düşüktür, toplam vaka sayısı azdır. Prospektif olarak düzenlediğimiz çalışmada tespit edilen insidentalomaların %65'i çalışmaya dahil olmuş, fokal veya diffüz-fokal tutulum izlenen hastaların ise %76.5'inde tanıya ulaşılmıştır. Bu oranlar bu çalışmanın diğerlerine üstünlüğü olmasına rağmen hala tanıya ulaşamayan insidentaloma sayısı önemli bir orandadır.

## KAYNAKLAR:

1. Amdur RJ, Mazzaferi EL. Essentials of thyroid cancer management. Inc. Springer Science-Business Media. New York. 2005;3-39
2. Jin J, Wilhelm SM, McHenry CR. Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy. The American Journal of Surgery 2009;197:320-4
3. Bruel AV, Maes A, Potter TD, Mortelmans L ve ark. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1517-20
4. Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T ve ark. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. British Journal of Cancer 2000;83:1607-11
5. Van Westreenen HL, Westertep M, Jager PL, Van Dullenen HM ve ark. Synchronous primary neoplasms detected on <sup>18</sup>F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. J Nucl Med 2005;46:1321-5
6. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Oncology: Positron Emission Tomography, In: Thrall JH, ed. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology Inc. Mosby Elsevier Pres. Philadelphia. 2006;302-45
7. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM ve ark. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. J Nucl Med 2006;47:609-15
8. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A systematic review. Thyroid 2012;22:918-25
9. Kwak JY, Kim EK, Yun M, Cho A ve ark. Thyroid incidentalomas identified by <sup>18</sup>FDG PET: sonographic correlation. AJR 2008;191:598-603
10. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H ve ark. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. Nucl Med Commun 2009;30:240-4
11. Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS ve ark. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. World Journal of Surgical Oncology 2009;7:63

12. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG ve ark. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Nucl Med Commun 2009;30:742-8
13. McDougall IR. Management of thyroid cancer and related nodular disease. Inc. Springer-Verlag London. 2006;1-377
14. Rosai J. Thyroid Gland, In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Inc Philadelphia Mosby Elsevier Pres. New York. 9rd. 2004;515-94
15. Gray H. Gray's Anatomy. Lewis WH, ed. Inc Philadelphia Lea&Febiger Pres. New York. 20rd. 2000
16. Sarkar SD. Thyroid gland. The pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. In Elgazzar AH, eds. Inc. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York. 2006;7:209-22
17. Brans EO. Thyroid Disease A Case-Based and Practical Guide for Primary Care. Inc.Humana Press. New Jersey. 2005;3-143
18. Acar H, Çakabay B, Bayrak F, Evrenkaya T. Effects of the Chernobyl disaster on thyroid cancer incidence in Turkey after 22 years. ISRN Surgery doi:10.5402/2011/257943
19. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT ve ark. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009; 19:11
20. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology. Cancer J Clin 2009;59:99-110
21. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Endocrinology, In: Thrall JH, ed. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Philadelphia Mosby Elsevier Pres Inc; 2006;72-112
22. Kabalak T. Tiroid el kitabı. ed. Kabalak T. İzmir Güven Kitabevi. 2009;70-145
23. Ruchała M, Szczepanek E. Thyroid ultrasound- a piece of cake?. Endocrinol Pol 2010;61(3):330-44
24. Frates MC, Benson CB, CharboneauJW, Cibas ES ve ark. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005; 237:794-800
25. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Taylor PK. Practical Management of thyroid Cancer A Multidisciplinary Approach Springer-Verlag London 2006;1-305

26. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, Agustin PP ve ark. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: A synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn. Cytopathol* 2008;36:390-9
27. Papini E, Guglielmi R, Baianchi A, Crescenti A ve ark. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6
28. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS ve ark. American association of clinical endocrinologists, Associazione medici endocrinology, and European thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010;16:1-43
29. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80
30. Higgins CB, Auffermann W. MR Imaging of thyroid and parathyroid glands: A review of current status. *AJR* 1988;151:1095-1106
31. Haber RS, Weiser KR, Pritsker A, Reder I ve ark. GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 1997;7:363-7
32. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar, GATA Basımevi, Ankara, 2004.
33. JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. *JAMA*; 1988; 259: 1854-60
34. Kılbaş Z. Kolorektal kanserli olgularda FDG-PET'in preoperatif hasta yönetimine katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006
35. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eyr J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 1574-97
36. Soret M, Bacharach SL. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med*. 2007; 48: 932-45
37. Önder S. Tiroid sitopatolojisi raporlamasında Bethesda sistemi Tanımlar, kriterler ve açıklayıcı notlar. Eds. Syed Z.A, Cibas E S. Nobel Tıp Kitapevi 2012; 1-14
38. Lyshchik A, Drozd V, Schoegl S, Reiners C. Three- dimensional ultrasonography for volume measurement of thyroid nodules in children. *J Ultrasound Med* 2004;23:247-54
39. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;22:901-11

40. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Eng J Med 2004;351:1764-71
41. Taheri MS, Hemadi H, Haghighatkah HR, Kamyar K ve ark. Prevalence of incidental thyroid nodules diagnosed by ultrasound in an Iranian population. Iran. J. Radiol 2008;5:19-23
42. Mazzaferi EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in a haystack. Am J Med 1992; 93:359-62
43. Carroll BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. AJR Am J Roentgenol. 1982;183:499-501
44. Stark DD, Clark OH, Moss AA. Magnetic resonance imaging of the thyroid, thymus, and parathyroid glands. Surgery 1984;96:1083.
45. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. AJNR 1997;18:1423-8
46. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF ve ark. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography and pathology. AJR 2006;187:1349-56.
47. Nam SY, Roh JL, Kim JS, Lee JH ve ark. Focal uptake of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose by thyroid in patients with nonthyroidal head and neck cancers. Clinical Endocrinology 2007;67:135-9
48. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Yenici O, Uslukaya H ve ark. Tiroid Hastalıkları: Hatemi H ed. Endokrinoloji. İstanbul, Dergah Tıp Yayınları.1982;94-7
49. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM ve ark. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Surgery 2001;130:941-6
50. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES ve ark. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(9):4100-4
51. Mazzaferi EL. Management of a thyroid nodules. N. Eng J Med. 1993;328:553-9.
52. Chen YK, Ding HJY, Chen KT, Chen YL ve ark. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. Anticancer Research 2005;25:1421-6

53. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G ve ark.  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose uptake thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115:1074
54. Ismihori T, Patel, PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J. Nucl Med.* 2005;46;752-7
55. Yi JG, Marom EM, Munden RF, Truong MT ve ark. Focal uptake fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005;236:271-5
56. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J. Cell Physiol* 2005;202:654-62
57. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603
58. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H ve ark. Comparison of (18F) FDG PET and 201 Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2001;42:1489-96
59. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro-2-DeoxyD-Glucose (F-18) non-toxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-5
60. Wolf G, Aigner RM, Schaffler G, Schwarz T ve ark. Pathology results in [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the thyroid gland. *Nucl Med Commun* 2003;24:1225-30
61. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, Inubushi M ve ark. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocrine Journal* 2010;57(5):395-401
62. Kurata S, Ishibashi M, Kaida H, Miyake I ve ark. 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;21:325-30.
63. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, Mullan BP ve ark. Clinical significance of diffusely increased  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in the thyroid gland. *The Journal of Nuclear Medicine* 2007;48:896-901
64. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, How J. Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J surg* 2011;54:83-88

65. Liu Y. Clinical significance of thyroid uptake on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography . Ann Nucl Med 2009;23:17-23
66. Chen YK, Chen YL, Liao AC, Shen YY ve ark. Elevated <sup>18</sup>F-FDG uptake in skeletal muscles and thymus: a clue for the diagnosis of Graves' disease. Nuclear Medicine Communications 2004;25:115-21
67. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S ve ark. Influence of TSH on uptake of F-18 FDG in human thyroid cells in vitro. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:507-12
68. Boerner AR, Voth E, Theissen P, Wienhard K ve ark. Glucose metabolism of the thyroid in Grave's disease measured by F-18 FDG-PET. Thyroid 1998;8:765-72
69. Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP ve ark. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?. Annals of Surgical Oncology 2007;14(1):239-47
70. Lin EC. FDG PET-CT for assessing therapy response in primary thyroid lymphoma. Clin Nucl Med 2007;32:152-3
71. Chander S, Zingas AP, Bloom Da, Zak IT ve ark. Positron emission tomography in primary thyroid lymphoma. Clin Nucl Med 2004;29:572-3
72. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP ve ark. The value of quantifying <sup>18</sup>F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. Nuclear Medicine Communications 2007;28:373-81
73. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J ve ark. Role of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4485-88
74. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker A ve ark. Preoperative evaluation of thyroid nodules with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. Surgery 2005;138:1166-75
75. Leboeuf R, Bénard F, Langlois MF. Thyroid cancer presenting as a PET incidentaloma in a patient with concomitant breast cancer metastases to the thyroid. Clin Nucl Med 2006;31:382-5



**EK1:**

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

F-18 FDG PET/BT tetkiki kanser tanısı konmuş hastalarda evreleme, tedaviye yanıt, yeniden evreleme ve kanser şüphesi ile araştırılan hastalarda tanı amacıyla kullanılan son zamanlarda giderek artan çok değerli bir görüntüleme yöntemidir. Bu testte kanserlerin yüksek oranda şeker kullanması nedeniyle radyoaktif şeker (glikoz) kullanılır.

F-18 FDG PET/BT tetkikinde tiroit bezinde şeker kullanımı az olduğundan radyofarmosötik tutulumu yoktur veya çok hafif olarak izlenir. Tiroit bezinde şeker tutulumu iyi huylu bazı rahatsızlıklara işaret edebilir. Ancak nadir olmamakla beraber kötü huylu durumlarda da olabilir. Şeker tutulumu belirli bir alanda veya yaygın olabilir. Belirli bir noktada tutulumu olan hastalarda bu alanda nodül de varsa bu nodülde tiroit kanseri bulunması olasılığı %13–63 oranındadır. Yaygın tutulumda ise yine tedavi gerektirecek bazı hastalıklar tespit edilmektedir. Bu hastalıklardan bazıları hipertiroidi (tiroit bezinin fazla çalışması) ve tiroititlerdir (tiroit bezinin enfeksiyonu).

Yapılacak olan F-18 FDG PET/BT çalışması sizi takip eden doktorunuzun var olan hastalığınıza yönelik istediği bir tetkiktir. FDG PET ile tiroitte tutulum izlendiğinde yapılması gereken bazı tetkikler vardır. Bu çalışmada size sadece gerekli olan bu tetkikler yapılacaktır. Ek ve gereksiz hiçbir işlem yapılmayacaktır. Bu tetkiklerin araştırma grubu olarak bizim yapmamız sonuçlara daha hızlı ve eksiksiz olarak ulaşılmasını sağlayacaktır. Sonuçta randevu gecikmelerine veya takipsiz kalma durumuna bağlı olabilecek olumsuzlukları yaşamayacaksınız, araştırmacı olarak bizler de birinci elden hızlı ve doğru bir şekilde verilere ulaşabileceğiz.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda tiroit bezindeki olası probleminizin tespit edilmesi için yapılacak işlemlerle ilgili sorumlu hekiminiz aranacak, bilgilendirilecek ve tedavinizin aksamaması için onayı alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız durumunda birincil hastalığınızın tedavi ve takibi aksamayacaktır, ek bir tıbbi bakım gerekli olmayacaktır.

Toplanan veriler tamamen hastane bilgi sisteminde ve görüntü arşivleme sisteminde saklanacağı için korunacaktır (var olan hastalığınızla ilgili verilerle aynı şekilde). Yayın aşamasında hiçbir kişisel veri ve bilginiz basılı materyalde yer almayacaktır.

Çalışma azami toplamda 4-5 hafta sürecektir. Bu çalışma sırasında endikasyonsuz (tıbbi gerekliliği olmayan) hiçbir işlem yapılmayacağı için size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel kurum veya kuruluşa ekstra bir masraf ödetilmeyecektir.

Biz bu çalışmada tiroid bezinde F-18 FDG tutulumu olan hastaların tiroid bezindeki olası patolojileri saptamak ve düzenli takip edebilmek için sistematik bir çalışma yapmayı planlamış bulunmaktayız. Öncelikle dahiliye kliniğinin endokrinoloji bölümünde görevli hekime yönlendirileceksiniz ve bu hekim tarafından tiroit muayeneniz yapılacaktır. Sonra tiroit fonksiyonlarını gösteren kan tetkiki istenecektir. Daha sonra radyoloji kliniğinde tiroit beziniz ultrasonografik olarak nodül varlığı ve diğer patolojiler yönünden zaman kaybetmeden değerlendirilecektir. Ultrasonografide nodül izlendiğinde eğer tiroid bezi fonksiyonlarınız da yüksek ise bu nodülün fonksiyonunu belirlemek amacıyla nükleer tıp bölümünde tiroit sintigrafiniz çekilecektir. Tiroit sintigrafinizde az çalışan, ultrasonografide kötü görünüm izlenen ve 1cm ile üstündeki FDG tutan nodüllerden kanser varlığı yönünden radyoloji bölümünde biyopsi alınacak ve patoloji bölümünde sitopatolog hekim tarafından incelenecektir. Biopsi sonucunda sitolojisi benign gelen hastalarımız endokrin bölümü tarafından takip edilecektir. Biopsi sonucu yetersiz veya kuşkuyla gelen hastalarımızda biopsi tekrarı uygulanacaktır. Sitoloji sonucu malign gelen hastalarımız tanılarının gerektirdiği şekilde tedavi ve takip edileceklerdir.

Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da hastanın kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır.

Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.

Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Araştırma hakkında herhangi**

bir konuda sorularım için aşağıda yer alan araştırmacıya ait telefon numarasına ulaşabileceğim bildirildi.

- 1- Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.
- 2- Araştırma ekibinin bu konuyla ilgili yapılan test ve tetkik sonuçlarına ulaşması ve inceleyebilmesi için izin veriyorum.
- 3- Bana ait verilerin arşivlenmesi ve saklanmasına, isim ve kişisel bilgilerim yer almadan elde edilen sonuçların ulusal veya uluslar arası dergilerde yayınlanmasına izin veriyorum.

**Hastanın;**

Adı :

Soyadı :

Tarih :

İmza :

**Araştırma Yapan Araştırmacının**

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

**EK 2:**

“FDG PET/BT ile Saptanan İnsidental Tiroit Lezyonlarında Malignite ve Diğer Patolojilerin Prevalansı; Kesitsel Bir Çalışma” isimli çalışma 12 Mayıs 2010 tarih ve 2010/01-05 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU KARARI**

|                            |                                                                                                          |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KOMİSYONUN ADI</b> | <b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ</b><br><b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU</b> |
| <b>AÇIK ADRES</b>          | <b>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat İnciraltı-İZMİR</b>                           |
| <b>TELEFON</b>             | <b>0 232 412 22 54-0 232 412 22 58</b>                                                                   |
| <b>FAKS</b>                | <b>0 232 412 22 43</b>                                                                                   |
| <b>E-POSTA</b>             | <b>etikkurul@deu.edu.tr</b>                                                                              |

|                          |                                                         |                                                                                                                        |                                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> | DOSYA NO:                                               | 05 -İOÇ                                                                                                                |                                          |
|                          | ARAŞTIRMA                                               | UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                      | AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                   | FDG PET ile saptanan insidental tiroid lezyonlarında malignite ve diğer patolojilerin prevalansı: Kesitsel bir çalışma |                                          |
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                 | -                                                                                                                      |                                          |
|                          | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Yrd.Doç.Dr.Özhan Özdoğan<br>Dr.Mine Şencan Eren                                                                        |                                          |
|                          | ARAŞTIRMA MERKEZİ ve AÇIK ADRESİ                        | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D<br>İnciraltı-İZMİR 35340                                        |                                          |
|                          | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                             | -                                                                                                                      |                                          |
|                          | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ              | -                                                                                                                      |                                          |
|                          | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                           | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                         | TEK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>    |

|                                 |                                     |               |                          |                                                                                                                         |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b> | <b>Belge Adı</b>                    | <b>Tarihi</b> | <b>Versiyon Numarası</b> | <b>Dili</b>                                                                                                             |
|                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 | Mevcut        |                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                 | ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR      | Mevcut        |                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input checked="" type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | Mevcut        |                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                    | Mevcut        |                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |



|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:2010/01-05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Tarih:12.05.2010</b> |
|                        | Yrd.Doç.Dr.Özhan Özdoğan'ın proje yöneticisi olduğu Dr. Dr.Mine Şencan Eren sorumluluğunda yapılması tasarlanan "FDG PET ile saptanan insidental tiroid lezyonlarında malignite ve diğer patolojilerin prevalansı: Kesitsel bir çalışma" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Komisyon üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. |                         |

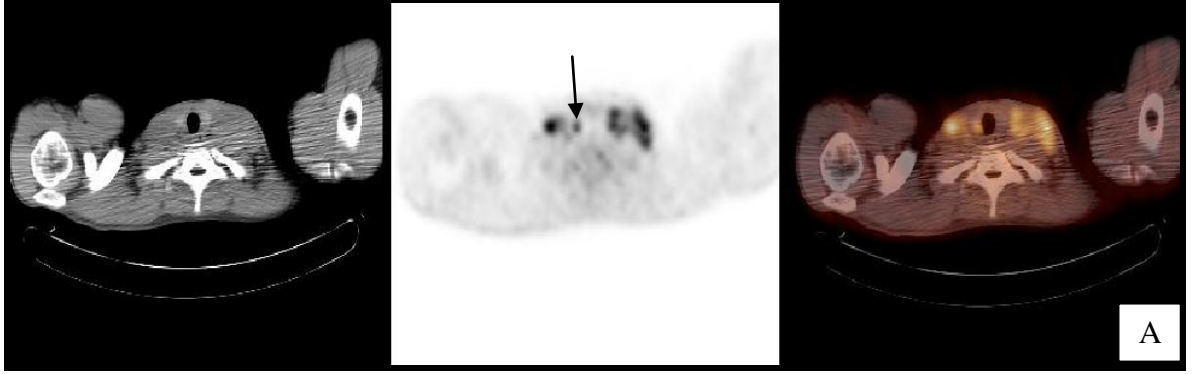
**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

|                      |                                                                                                                           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b> | DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**ETİK KURUL ÜYELERİ**

| Unvanı/Adı/Soyadı                           | Uzmanlık Alanı                      | Kurumu                                                        | Cinsi yet | Araştırma ile ilişkili mi? |                                       | İmza |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|------|
| Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ<br>(Başkan)        | Psikiyatri                          | DEU Tıp Fakültesi<br>Psikiyatri Anabilim Dalı                 | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Dr.Ecz.İskender İNCE<br>(Başkan yardımcısı) | Eczacı                              | Ege Üniversitesi<br>ARGEFAR                                   | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ                       | Fizyoloji                           | DEU Tıp Fakültesi<br>Fizyoloji Anabilim Dalı                  | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN                   | Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı              | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR                       | Ph.D. Yüksek Hemşire                | DEU Tıp Fakültesi<br>Hemşirelik Yüksekokulu                   | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ece BÖBER                           | Pediyatrik Endokrinoloji            | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nuray DUMAN                         | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları       | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Derya ERÇAL                         | Genetik                             | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı                 | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL                        | Biyokimya                           | DEU Tıp Fakültesi<br>Biyokimya Anabilim Dalı                  | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU                 | Kalp Damar Cerrahisi                | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı          | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK             | İç Hastalıkları                     | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ                      | Halk Sağlığı                        | DEU Onkoloji Enstitüsü<br>Preventif Onkoloji Anabilim Dalı    | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ                      | Farmakoloji                         | DEU Tıp Fakültesi<br>Farmakoloji Anabilim Dalı                | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç Dr. Yeşim ÖZTÜRK                        | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları       | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Av. Tayfun OZANKAYA                         | Hukuk                               | Serbest                                                       | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| İhsan ÇELİKDEMİR                            | Sağlık mensubu olmayan üye          | 75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.                      | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

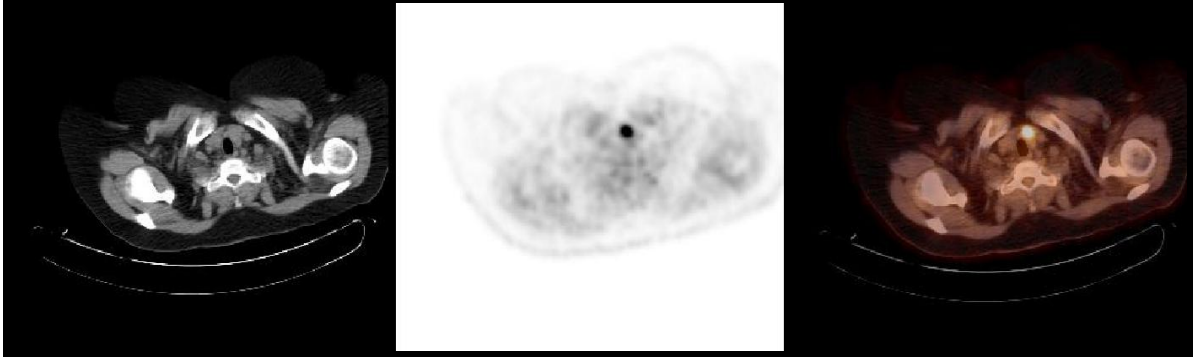
Vaka 1: Fokal insidentaloma



*23 yaşında erkek hasta,  
Boyunda çift taraflı lenfoma tutulumları mevcuttur  
sağ(A) ve sol lobda (B) izlenen fokal insidentalomalar okla işaretlenmiştir*

SUVmax: 3.5-3.6  
USG: Nodül izlenmedi  
TFT: Otoimmün tiroidit ile uyumlu  
Klinik tanı: Tiroidit

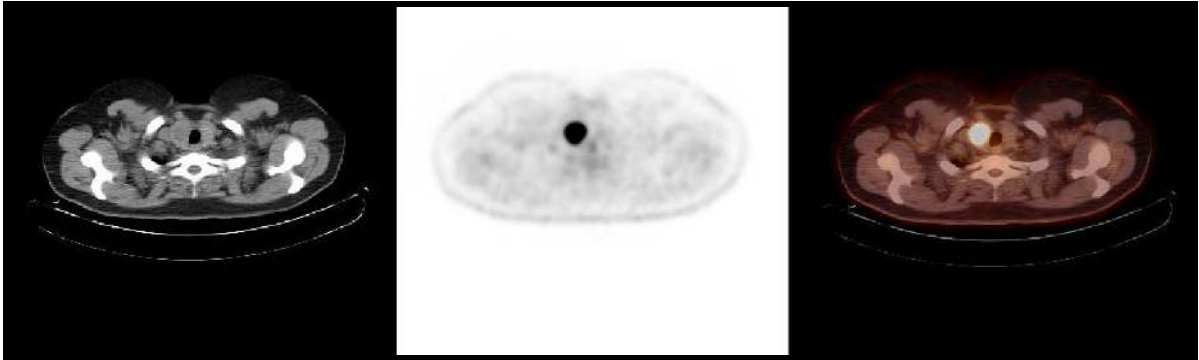
Vaka 2: Fokal insidentaloma



*71 yaşında kadın hasta, sol lobda fokal insidentaloma*

SUVmax: 8.7  
USG: Nodülde malignite yönünden kuşkulu sonografik görünüm mevcut,  
TT: Benign

Vaka 3: Fokal insidentaloma

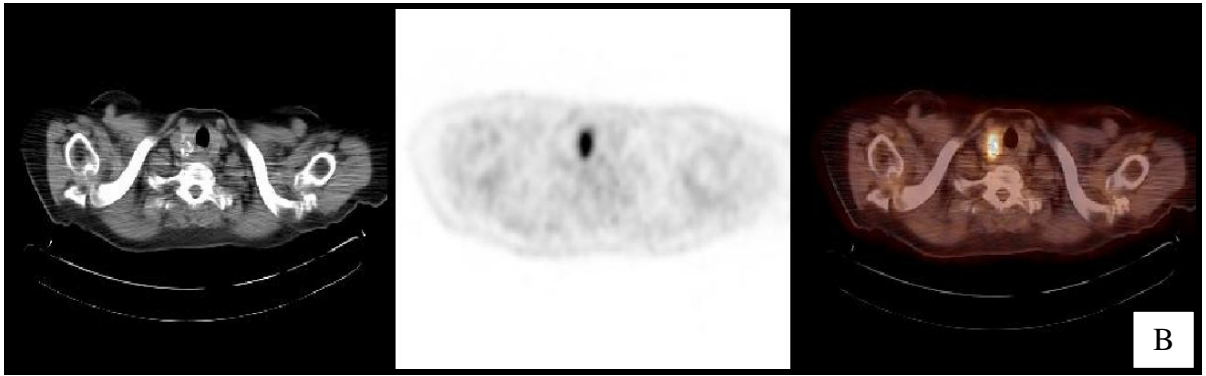
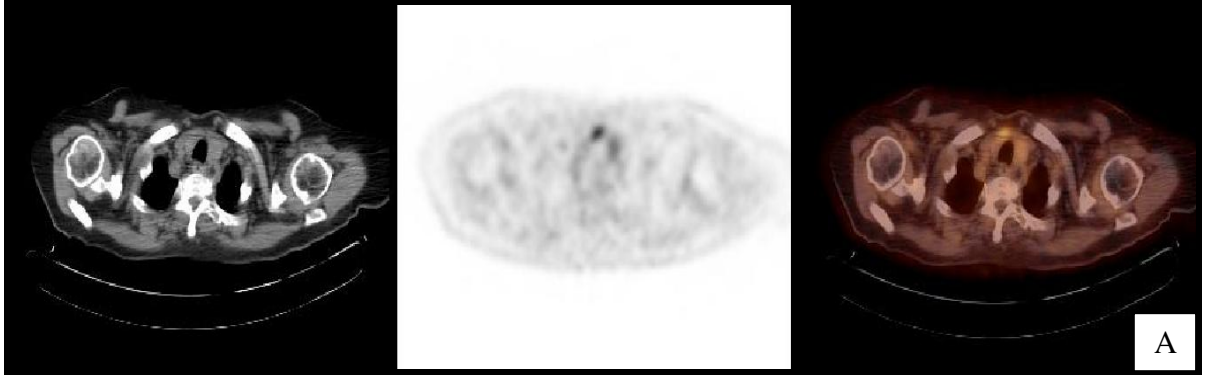


*44 yaşında kadın hasta, sağ lobda fokal insidentaloma*

SUVmax: 21.2  
USG: Nodülde malignite kriteri mevcut değil,  
TT: PTC



Vaka 4: Fokal insidentaloma



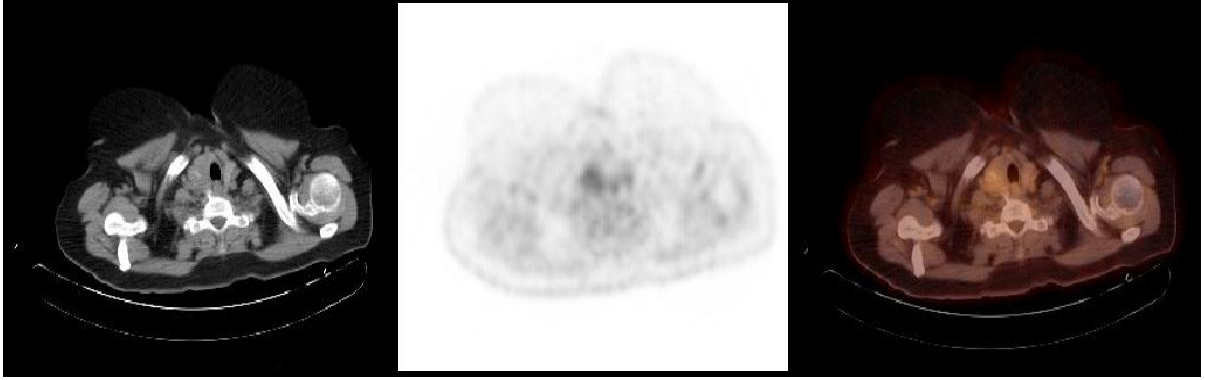
*72 yaşında kadın hasta, isthmusta (A) ve sağ lobda (B) fokal insidentaloma*

SUVmax: 6.3-2.9

USG: Nodüllerde malignite yönünden kuşkulu sonografik görünüm mevcut,

İİAB: PTC

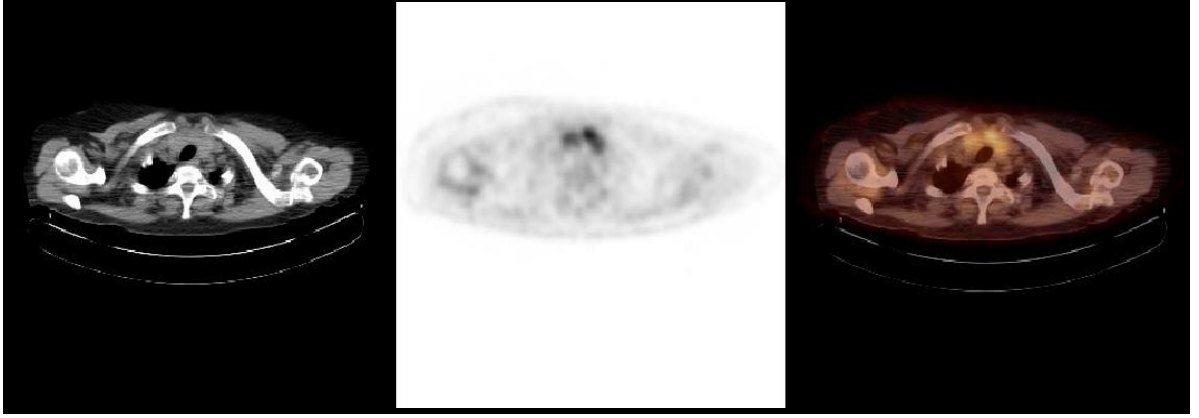
Vaka 5: Fokal insidentaloma



*62 yaşında kadın hasta, sağlobda fokal insidentaloma,*

SUVmax: 3.0  
USG: Nodülde malignite yönünden kuşkulu sonografik görünüm mevcut,  
TT: FTC

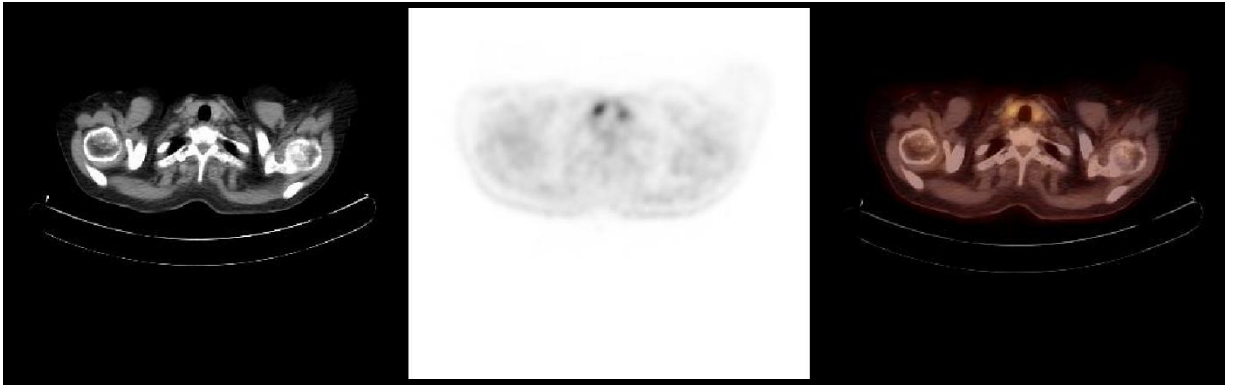
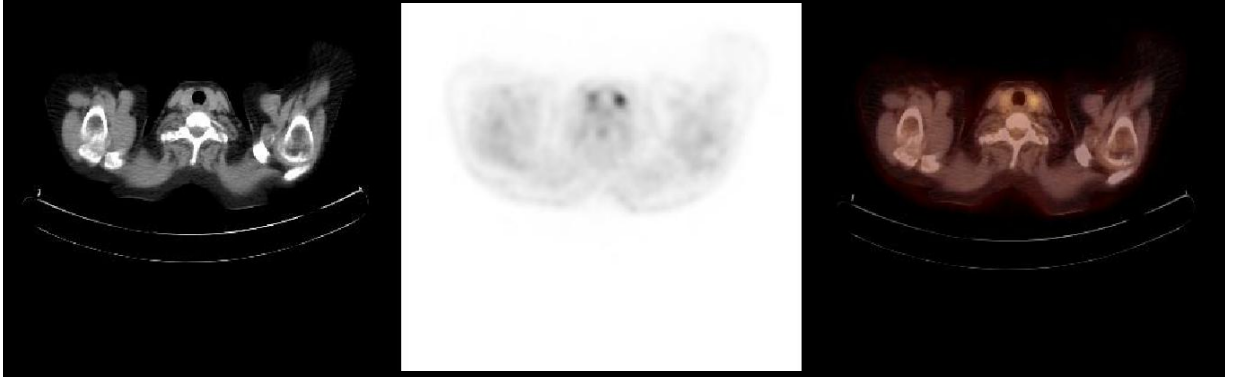
Vaka 6: Diffüz-fokal insidentaloma



*57 yaşında kadın hasta, Tiroit bezinde diffüz-fokal insidentaloma,  
Sol lob-istmus bileşkesinde fokal tutulum izlenmekte*

|                |                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| SUVmax diffüz: | 5.5                                                                    |
| SUVmax fokal:  | 6.4                                                                    |
| USG:           | Fokal tutulum alanında izlenen nodülde malignite kriteri mevcut değil, |
| Tanı:          | Hasta İİAB'yi kabul etmedi, tanıya ulaşamadı.                          |

Vaka 7: Diffüz-fokal insidentaloma



*57 yaşında kadın hasta, Tiroit bezinde diffüz-fokal insidentaloma,*

*Sol lob ve sağ lobda fokal tutulum izlenmekte*

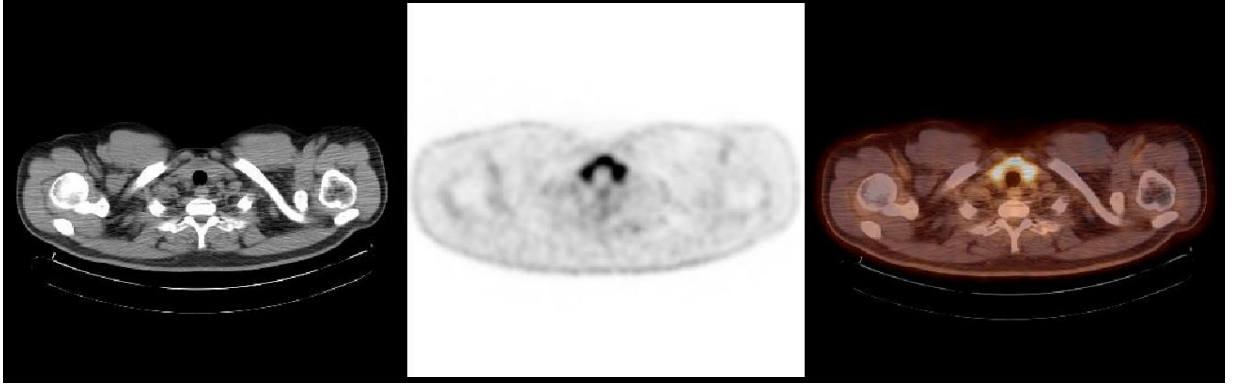
SUVmax diffüz: 2.9

SUVmax fokal: 3.8-4.8

USG: Fokal tutulum alanında izlenen nodüllerde malignite kriteri mevcut,

TT: PTC (sağ ve sol lobda izlenen nodüllerde)

Vaka 8: Diffüz insidentaloma



*42 yaşında erkek hasta, diffüz tutulum*

SUVmax: 6.6  
USG: Nodül izlenmedi  
TFT: Otoimmün tiroidit ile uyumlu  
Klinik tanı: Tiroidit