



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARI
MALİGNİTE YÖNÜNDEN ŞÜPHELİ OLAN TİROİD
NODÜLLÜ OLGULARDA PREOPERATİF
DEĞERLENDİRMEDE F-18 FDG PET/BT'NİN ROLÜ**

Dr. Yasemin AKTAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülgün BÜYÜKDERELİ

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Tez konumun bulunması, planlanması ve çalışmanın yürütülmesi sırasındaki yardım ve yönlendirmeleri nedeniyle değerli tez danışmanım Doç. Dr. Gülgün Büyükdereli'ye, uzmanlık eğitimim süresince yüksek tecrübeleri ile beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Özoğul Sargın, Prof. Dr. Mustafa Kibar ve Prof. Dr. Zeynep Yapar'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda görevli asistan arkadaşlarıma, teknisyen ve fizikçi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize, çalışmaya katılan hastalara ve hastaların yönlendirilmesinde destek olan Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı'na,

Ayrıca bana her zaman destek olan canım annem, babam ve kardeşlerime, sevgili eşim Dr. H. Murat Aktar'a, en değerli varlıklarım kızım İrem ve oğlum Mert'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin AKTAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid bezi ilgili genel bilgiler	3
2.1.1. Tiroid bezinin anatomisi	3
2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi	5
2.1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi	5
2.2. Tiroid nodüllerine yaklaşım	7
2.2.1. Boyun USG	9
2.2.2. Sintigrafi	11
2.2.3. İİAB	12
2.3. Diferansiye tiroid karsinomu	15
2.3.1. Epidemiyoloji.....	15
2.3.2. Etiyopatogenez.....	16
2.4. Diferansiye tiroid karsinomunun sınıflaması ve patolojik özellikleri	16
2.4.1. Papiller karsinom	17
2.4.2. Folliküler karsinom.....	19
2.4.3. Medüller karsinom.....	20
2.4.4. Anaplastik karsinom	22
2.5. Pozitron emisyon tomografinin temel prensipleri	22
2.5.1. FDG'nin malign hücrelerde tutulum prensipleri	23
2.5.2. Sayısallaştırma	24
2.5.3. FDG'nin normal tüm vücut biyodağılım	24
2.5.4. Tiroid bezinde FDG tutulumu.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid kanser sınıflandırması	17
Tablo 2. Toplam olgu sayısının cinsiyetlere ve histopatolojik tanılara göre dağılım.....	30
Tablo 3. Tiroid nodül sayısına göre olguların histopatolojik sonuçlarının dağılımı	31
Tablo 4. USG'de izlenen tiroid nodüllerinin ekojenite özellikleri	31
Tablo 5. İİAB sonuçlarının cerrahi sonrası histopatolojik tanılara göre dağılımı	32
Tablo 6. Malign ve benign olguların FDG tutulum görünümüne göre dağılımları.....	33
Tablo 7. Histopatolojik tanıların malign olgulara göre dağılımı	33
Tablo 8. Histopatolojik tanıların benign olgulara göre dağılımı	34
Tablo 9. Olguların histopatolojik sonuçlara göre SUVmax değerleri	34
Tablo 10. Malign Olgular	35
Tablo 11. Benign Olgular	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi	4
Şekil 2. Papiller karsinomi tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	37
Şekil 3. Kronik lenfositik tiroidit tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	38
Şekil 4. Nodüler kolloidal guart tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	39
Şekil 5. Folliküler karsinom tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	40
Şekil 6. Papiller karsinom tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	41
Şekil 7. Papiller karsinom tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	42
Şekil 8. Medüller karsinom tanılı hastada F-18 FDG PET/BT görünümü	43

KISALTMA LİSTESİ

Anti-Tg	: Antitiroglobulin
Ark.	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: Karsinom
DIT	: Diiyodotirozin
F-18	: Flor 18
FDG	: Florodeoksiglukoz
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
L-T4	: Levotiroksin
mg/dl	: Miligram/desilitre
MIT	: Monoiyodotirozin
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
SUV	: Standart uptake değeri
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroid Bağlayan Prealbümin
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonuçları Malignite Yönünden Şüpheli Olan Tiroid Nodüllü Olgularda Preoperatif Değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'nin Rolü

Amaç: İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu malignite kuşkusu taşıyan tiroid nodüllü olgularda preoperatif değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'in rolünü ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, prospektif olarak 2009-2011 yılları arasında Genel Cerrahi ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, tiroid nodülü olan, İİAB yapılmış ve sonuçları malignite kuşkusu (foliküler neoplazi kuşkusu, hurtle hücreli neoplazi kuşkusu) gelen 46 hastanın, lobektomi veya total tiroidektomi yapılmadan önce tüm vücut F-18 FDG PET/BT çekilerek, tiroid nodüllerindeki FDG tutulum paternleri ve SUVmax değerleri, postoperatif histopatolojik sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam olgu sayısı, 40 (% 87,0) kadın ve 6 (% 13,0) erkek olmak üzere 46 hastadır. 46 olgunun patoloji sonuçlarına göre 29 (% 63) tanesi benign, 17 (% 37) tanesi malign histopatolojik tanıları almıştır. Tiroid USG bulgularının değerlendirilmesinde; 46 olgunun 19 (% 41,3) tanesinde tek (soliter), 27 (% 58,7) tanesinde ise 2 ve 2'den fazla (multiple) nodüller izlenmektedir. 19 soliter nodülün 9 (% 47,4) tanesi malign, 10 (% 52,6) tanesi ise benign patolojilere sahip hastalarda izlenmiştir. Nodül iç yapıları değerlendirildiğinde; 33 (% 71,7) olguda solid, 13 (% 28,3) olguda ise mikst, (solid ve yer yer kistik yapılar içeren) nodül izlenmiştir. Tiroid nodüllerinin USG görünümleri; 21 (% 45,7) olguda izoekoik, 23 (% 50,0) olguda hipoekoik ve 2 (% 4,3) olguda ise hiperekoik görünümündedir.

Olguların SUVmax değerleri karşılaştırıldığında; malign olgularda ortalama $5,6 \pm 3,5$, benign olgularda ise $3,8 \pm 4,2$, tüm olgularda ortalama $4,5 \pm 4,0$ 'dır. Malign ve benign histopatolojik tanı almış olgularda SUVmax değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. ($p=0,160$). F -18 FDG PET/BT değerlendirmelerinde, FDG tutulum görünümüne göre olgular; fokal tutulum, diffüz tutulum, irregüler tutulum ve normal bazal tutulum olarak 4 ana kategoriye ayrıldı. Malign histopatolojik tanı 17 olgudan 15 (% 88,2) olguda fokal tutulum, 1 (% 5,9) olguda irregüler tutulum ve 1 (% 5,9) olguda ise normal bazal tutulum izlenmektedir. Benign histopatolojik tanı 17 olgudan 17 (% 58,6) olguda tiroid bezinde irregüler FDG tutulumu, 8 olguda (% 27,6) bazal tutulum, 2 olguda (% 6,9) diffüz tutulum ve 2 olguda (% 6,9) fokal tutulum paternleri izlenmiştir. Malign olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde en çok fokal FDG tutulum paterni izlenmiştir. ($p=0,001$)

Sonuç: Ultrasonografik incelemede, nodüllerin soliter ve multiple olması, ekojenite özellikleri ve çapları arasında benign- malign ayrımında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. PET/BT değerlendirmede benign ve malign olgularda ayırt ettirici bir SUV max eşik değeri izlenmemiştir. Malign ve benign nodüller arasındaki en ayırt ettirici özelliğin F-18 FDG tutulum paterninde olduğunu saptadık. Malign olgularda tiroid nodüllerinde belirgin şekilde fokal tutulum paterni izlenmektedir. Bizim yaptığımız bu çalışma İİAB sonuçları malignite yönünden şüpheli olan tiroid nodüllü olgularda, F-18 FDG PET/BT'in hasta yönetiminde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler; F-18 FDG PET/BT, FDG tutulum paterni, SUVmax, İİAB, tiroid nodülü.

ABSTRACT

The Role Of F-18 FDG PET/CT In The Preoperative Evaluation Of Thyroid Nodules With Inconclusive Fine Needle Aspiration Biopsy Results.

Aim: The aim of this study was to determine the role of F-18 FDG-PET/CT in the preoperative evaluation of thyroid nodules with inconclusive fine needle aspiration biopsy results.

Material and methods: Fourty six patients with thyroid nodules who had inconclusive FNA results for malignancy (possible follicular neoplasia and hurtle cell neoplasia) and who were evaluated at General Surgery and Endocrinology Clinics of Cukurova University Medical Faculty and referred to Nuclear Medicine Department for whole body F-18 FDG PET/CT scan before lobectomy or total thyroidectomy between years 2009-2011 were prospectivaly studied. The F-18 FDG uptake patterns and SUVmax of the thyroid nodules were compared with postoperative histopahologic results.

Results: Of the total 46 patients, 40 (87.0%) were female and 6 (13.0%) were male. Pathologic evaluation of 46 patients revealed 29 (63%) benign and 17 (37%) malignant nodules. On the ultrasonographic evaluation of the thyroid nodules of 46 patients, 19 (41,3%) had solitary and 27 (58.7 %) had 2 or more thyroid nodules. Nine (47.4 %) of the 19 solitary nodules were malign, 10 (52.6 %) were benign. According to nodule characteristics, 33 (71.7%) patients had solid, 13 (28.3%) had mixed (containing solid and cystic components) nodules. The echo ultrasonographic patterns of the thyroid nodules in 21 (45.7 %) patients were isoechoic, in 23 (50.0 %) were hypoechoic and in 2 (4.3%) were hyperechoic.

The mean SUVmax was 5.6 ± 3.5 in malignant cases, 3.8 ± 4.2 in the benign cases and 4.5 ± 4.0 in all cases. No significant difference was obtained in SUVmax values of the malignant and benign nodules ($p=0,160$). In evaluation with F-18 FDG PET/CT, the patients were categorized in 4 groups according to F-18 FDG uptake patterns as focal, diffuse, irregular and normal basal uptake. Of the 17 patients who had malignant histopathologic diagnosis, 15 (88,2%) had focal uptake, 1 (5.9%) had irregular uptake and 1 (5.9 %) had normal basal uptake. The patients who had benign cytology , 17 (58.6 %) had irregular uptake, 8 (27.6%) had basal uptake, 2 (6.9 %) had diffuse uptake and 2 (6.9%) had focal uptake patterns in thyroid glands. Focal F -18 FDG uptake was the most statistically significant observed pattern in malignant cases ($p=0,001$).

Conclusion: On ultrasonographic evaluation, the number, the echogenicity and the diameter of the thyroid nodules had no statistically significant impact on the benign-malignant determination. On PET-CT evaluation, no distinctive SUVmax cut-off values was observed in benign and malignant nodules. We found F-18 FDG uptake pattern as the most differential feature of malignant and benign nodules. In malignant cases focal uptake pattern was seen markedly. This study shows that F-18 FDG PET/CT has an important role in the management of patients who had FNA findings inconclusive for malignancy.

Key words: F-18 FDG PET/CT, FDG uptake patern, SUVmax, FNA, thyroid nodule.

1. GİRİŞ

Radyoloji ve Nükleer Tıp yöntemlerinin sık kullanılması ile tiroid bezinde daha sık olarak nodüller tesbit edilmektedir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde fizik muayene, ultrasonografi (USG), sintigrafi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi'nden (İİAB) yararlanılmaktadır. Bugünkü bilgilerimiz presemptomatik tiroid kanserlerini erken yakalamanın toplumda bu kansere bağlı ölüm oranını azalttığını göstermekten yoksundur. Ayrıca her saptanan nodüle ayrıntılı inceleme yapmak ve bir kısmına da cerrahi uygulamak maliyeti artırmaktadır. Son yıllarda USG ve İİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir. Ancak bu yöntemlerden hiç birisi ile tek başına malignite açısından net bir sonuca ulaşılamamaktadır. İİAB sonuçları tiroid nodüllü hastaların yaklaşık % 10- 20'inde şüpheli gelmektedir. Özellikle İİAB kullanım sıklığının artması ile beraber tiroidektomiye giden hasta sayısı azalsa da hala postoperatif spesimen incelemesi sonucu bu hastaların % 5'inde maligniteye rastlanılmaktadır. Preoperatif iyi bir inceleme gereksiz ve radikal ameliyatların uygulama olasılığını, malign karakterli bir lezyonun gözden kaçmasını ve reoperasyon gereksinimi gibi problemlerle karşılaşma sıklığını azaltacaktır. Duyarlı pek çok tanı yöntemi olmasına rağmen tiroid patoloji spesimenlerinde beklenmedik sonuçlarla karşılaşılabilen ve hala preoperatif testlerin cerrahi kararı vermedeki etkisi konusunda cerrahlar ve endokrinologlar tam bir fikir birliği içinde hareket etmemektedir.¹⁻³

F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) günümüzde malign hastalıkların tanısı, evrelemesi, takibi vb. amaçlarla her geçen gün yaygınlaşarak kullanılmakta olan bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yönteminin temeli malign lezyonların büyük bir çoğunluğunun glikozu normal dokuya oranla daha fazla metabolize etmesi gerçeğine dayanmaktadır.^{4,5} Normal tiroid dokusunun tipik olarak düşük oranda F-18 FDG tuttuğu ya da hiç tutulum göstermediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda tiroid glandındaki diffüz F-18 FDG tutulumunun Hashimoto tiroiditi ile fokal F-18 FDG tutulumunun ise malignite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{6,7}

Tiroid nodüllerinin F-18 FDG PET/BT ile preoperatif değerlendirilmeleri ile ilgili kısıtlı sayıda yayınlarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda

benign ve malign nodül ayrımında istatistiksel olarak anlamlı ayırt ettirici bir SUV max değeri saptanmamıştır. Nodüllerin FDG tutulum paternleri ile histopatolojik tanıları arasında korelasyon gösteren az sayıda çalışmalar mevcuttur. Bloom ve arkadaşları tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirmesinde F-18 FDG PET'i kullandıkları 19 hastayı içeren çalışmalarında SUV_{max} değeri kullanılarak malign ve benign lezyonların ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir. SUV_{max} değerleri tüm malign lezyonlarda 8,5'in üzerinde ve tüm benign lezyonlarda 7,6'nın altında tesbit etmişlerdir.⁸ Bu durumun aksine Kim ve arkadaşları, 1 cm'den büyük boyutlu tiroid nodülü olan ve sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almış 46 hastayı içeren çalışmalarında, benign folliküler nodüllerin de malign nodüller kadar F-18 FDG tutabildiğini, bu nedenle de F-18 FDG PET'in folliküler neoplazi tanılı olgulardaki operasyon kararında sınırlı bir rolü olduğunu bildirmişlerdir.³

Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada F-18 FDG PET/BT (Bilgisayarlı Tomografi)'in malign lezyonlarda yüksek sensitiviteye sahip olmasından dolayı İİAB sonuçları şüpheli gelen tiroid nodüllü olguların preoperatif değerlendirilmesinde ve gereksiz hemitiroidektomi oranlarını azaltmada F-18 FDG PET/BT'nin rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi İle İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15–20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmusdan oluşmaktadır. Ayrıca bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob, % 50–80 oranında bulunur.⁹

Her bir lobun boyu 4–5 cm, eni 2–3 cm, kalınlığı 2–4 cm olup, genelde 1 ile 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır.

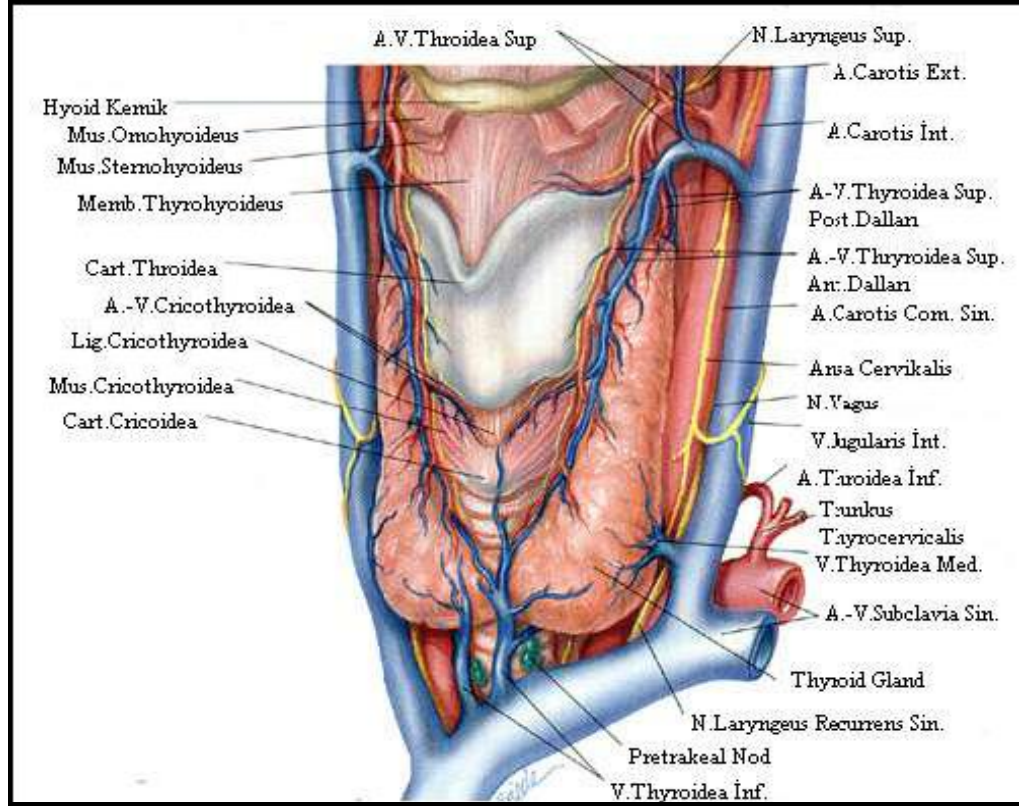
Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, süperfisiyal fasiya, derin boyun fasiyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid bezi normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır.

Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Tiroidin üst polü düzeyinde ön ve arka dallara ayrılır. İnfior tiroidal arter genellikle trunkus tiroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasiyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Nadir olarak Arcus Aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur.

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.¹⁰

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur.

İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar.



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Rekürren laringeal sinirler larinksin intrensek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelmektedir. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler nervus vagustan köken alırlar.

Süperior laringeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru ilerleyerek larinkse yaklaşıncı iç (internal) ve dış (eksternal) olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir.^{10,11,12,13}

2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid dokusunun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan folliküllerden meydana gelir. Her lobülde ortalama 2–40 follikül vardır. Erişkin tiroidi yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül; içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle) hücrelerdir. Bu hücelere aynı zamanda A, B, C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tiroisit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, TSH (tiroid stimüle edici hormon) hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurthle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobülin sentezi yapabilmesine karşılık fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın kontrolünde değildir.

2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi folliküler hücrelerinden tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

T_3 ve T_4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar, hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler.¹⁴ T_3 ve T_4 salınımı anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun kontrolü altındadır. TSH; T_3 ve T_4 salınımını uyarırken, kandaki T_3 ve T_4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feedback). TSH'nın salınımı ise hipotalamustan salgılanan

TRH'nın (tirotropin salgılatıcı hormon) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin salınımının artmasıyla metabolizma hızı % 60–100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin % 40 altına düşürür.^{15,16}

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağımlıdır. İyot tiroid bezi follikül hücreleri tarafından aktif transport sistemi ile tutulduktan sonra okside olarak tiroglobulin içerisinde tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T₄, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T₃ meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1–3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T₃ ve T₄ tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar. Salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler; Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayan Prealbumin (TBPA) ve albumindir. Hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan TBG'dir. T₄'ün TBG'e bağlanması T₃'e göre daha kuvvetlidir. TBG varolan hormon miktarının 2/3'ünü bağlar, 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının % 0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur.

Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T₄, % 10'u ise T₃'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (% 75–85) kanda triiyodotironine çevrilir (T₄'ün T₃'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T₃ plazmada 10–20 kat daha az miktarda bulunsada T₄'ten dört kat daha aktiftir. T₃'ün yarılanma ömrü bir gün iken T₄'ün yedi gündür.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar.^{15,16} Çekirdekdeki tiroid hormon reseptörü *c-erb-A onkogeni* ile homolog olan bir reseptör ailesine aittir.

Tiroid hormonu–reseptör etkileşmesi sonucunda hücre çekirdeğinde RNA polimerazın etkinliğinde artış gözlenir. Tiroid hormonunun metabolik süreçler içerisindeki birçok etkisi, RNA oluşumunun ve onu takip eden protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir.¹⁷

2.2. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodülleri tiroid bezinde oluşan ve bezin normal dokusuna benzemeyen, farklı büyüklükte, yuvarlak veya oval kitlelerdir.¹⁸

Ülkemizin bazı bölgelerinde endemik şeklinde görülen tiroid nodülleri, genişçe bir popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur.

Palpe edilebilen tiroid nodüllerinin sıklığı % 5–10 iken, USG ile bu oranın % 20–60 arasında değiştiği belirtilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazladır ve yaşla birlikte sıklığı artar. Tiroid nodüllerinde kanser riski % 1–10 (ortalama % 5) arasında değişmektedir. Nodüllerin yaklaşık % 50'si soliter, % 50'si ise multinodülerdir. Önceki yıllarda malign potansiyelin, soliter adenomda multinodüler guatra göre daha belirgin olduğu bilinmekte idi. Ancak son çalışmalar malignite görülme sıklığının tek nodülle, multinodüler guatrın dominant nodülünde benzer olduğunu gösterdi. Tiroid nodüllerinin cerrahi tedavisindeki temel yaklaşım, semptomları gidermek, malignite riskini ve maligniteyi ortadan kaldırmaktır.

Tiroid nodülleri histolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Adenom
- Kist
- Kolloid nodül
- Lenfositik tiroidit
- Tiroid kanseri
- Lenfoma

Tiroid nodülünün yönetiminde en önemli adım nodülün malignite riskini belirleyebilmektir. Bunun için klinik değerlendirme ve İİAB en uygun yöntemlerdir. Klinik değerlendirme, öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve USG'yi içermektedir. Tiroid nodülünde kanser riskini artıran öykü ve fizik muayene bulguları aşağıda görülmektedir.

- Düşük doz radyasyon öyküsü
- Aile öyküsü
 - Medüller kanser
 - Papiller kanser
- Familial sendromlar
 - Gardner sendromu

- Cowden sendromu
- Carney sendromu
- Hızlı büyüyen nodül
- Ekstrem yaş (20 yaş altı, 70 yaş üstü)
- Erkek hasta
- Malignite olasılığını artıran lokal invazyon semptomları
- Fizik muayene bulguları
 - Sert, yapışık kitle
 - Tek taraflı LAP, tiroide nodül
 - Tiroid nodülü ve aynı tarafta vokal kord paralizisi

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemi USG'dir. Kullanıcının deneyimine bağlı olmakla birlikte ultrasonografik olarak nodülde malignite riskini gösteren bulgular vardır. Bunlar ;

- Punktat mikrokalsifikasyonlar
- Hipoekojenite
- Düzensiz sınırlar
- Halonun yokluğu
- Predominantly solid
- Nodül içeriğinin vasküler olması
- Çevre dokuya invazyon
- Şüpheli lenf nodları

İİAB genellikle 1–1,5 cm ve üzerindeki nodüllere yapılır. İki veya daha fazla 1–1,5 cm üzerinde nodül varsa, tercihen ultrasonografik olarak şüpheli nodül yada nodüllere İİAB yapılır. 1 cm'nin altındaki nodüllerde yüksek risk varsa İİAB, yoksa USG ile klinik izlem yeterlidir. Radyasyon öyküsü bulunan tiroid nodüllerinde malignite sıklığı % 30-50 arasında değişmektedir. Bu hastalarda iğne biyopsisi duyarlılığı düşük , malignite riski yüksek olduğu için total tiroidektomi yapılır. Diğer hastalarda cerrahi kararı İİAB sonucuna göre belirlenir.

Tiroid nodülünde cerrahi tedavi, şüpheli malignensi, lokal bası semptomlarına neden olan büyük nodüller, genç hastalarda toksik adenom, rekürren ve 4 cm'nin üzerinde bulunan kistler ve görünüm bozukluğuna yol açan nodülleri içermektedir. Tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi kararı ve yöntemi İİAB sonucuna göre

planlanmaktadır. İİAB tiroid nodüllerinde uygulanan cerrahi tedavi oranını azaltıp, yapılan ameliyatlarda malignite oranını artırmıştır. İİAB'si sonuçlarının % 65-75 'i benign, % 5'i malign, % 10-20'si şüpheli, % 15-20'si yetersiz materyal şeklindedir. İİAB'sine göre yapılacaklar konusunda tartışma bulunmamaktadır. Benign sitolojik özelliğe sahip hastalar yıllık izleme alınır. Bu hastalara USG bulguları maligniteyi destekliyorsa ameliyat edilmelidir. Malign sitoloji, papiller, medüller, anaplastik kanser, lenfoma ve metastatik tümörleri içermektedir. Bu grup hastanın tümü ameliyat edilir ve beklenen patolojiye göre definitif ameliyat yapılır. Şüpheli sitolojinin büyük bir bölümünü folliküler neoplaziler ve folliküler varyant papiller tiroid kanserleri oluşturur. Bu hastalarda malignite çıkma oranı % 20 olarak bulunmaktadır. Ameliyat esnasında frozen yapılması tanıdaki belirsizliği değiştirmemektedir. Bu nedenle bu hastalarda lobektomi ismektomi yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda ameliyat sırasında alınan doku makroskopik olarak incelenir. Maligniteyi destekleyen metastatik lenf nodu gibi ilave bulgu, varsa definitif ameliyat yapılır. Ayrıca lezyondan yapılacak imprint sitoloji de yol gösterici olabilir. İİAB sonucu yetersiz materyal geldiği zaman tekrar edilir. Üç kez yetersiz materyal olarak gelen nodüllerde ameliyat endikasyonu vardır. Bu nodüllerde malignite oranı % 15–20 arasında değişmektedir.¹⁹

2.2.1. Boyun USG

Tiroid nodüllerinin yaygınlığı farklı toplumlarda değişiklikler göstermektedir. Klinik çalışmalarda tiroid bezinde palpe edilebilen nodül oranı % 4–7 arasında olup, bu oran yaş ile artmaktadır. Günümüzde USG'nin etkili kullanımı sonucu nodüllerin saptanma sıklığı % 60'lara çıkmaktadır. Paratiroid hastalığı nedeniyle ameliyat edilenlerin % 40'ında da beklenmedik bir şekilde tiroid nodülleri bulunmaktadır. USG zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezolüsyonlu (7,5 ve 10 MHz) modelleriyle 1–3 mm çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilmektedir.

USG ile nodüllerin malign-benign ayırımı net yapılamamakla birlikte, günümüzde USG halen en sık ve ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. USG, 2 mm boyutundaki kistleri ve 3 mm boyutundaki solid nodülleri rahatlıkla tanımlayabilmektedir. US ile nodülün kistik, solid veya semi-solid olduğu, ekojenitesi, nodülün etrafında halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, kalsifikasyonun şekli, nodül

sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgiler de elde edilir. Nodülün hacmi de hesap edilebilir. Sonografi ile ölçülen boyutlar patolojik- anatomik boyutlara kesin olarak uyar. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, % 30–40 vakada multipl olduğu görülmüştür. Pür kistler oldukça nadirdir. Kistik ve solid komponentlerin bir arada bulunduğu mikst lezyonlar, ister malign ister benign olsun, nodülün kistik dejenerasyonuna gitmesi ile oluşur. Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir. Yüzde elliye varan oranlar rapor edilmiştir.

Malign-benign ayırımı yapmada her ne kadar USG’i, halo işareti ve konulan diğer bazı kriterlerle, İİAB ile kıyaslayanlar varsa da ultrasonografik metodla bu ayırım mümkün değildir. Ancak doppleri olan yüksek rezolüsyonlu USG ile nodülün vasküler karakterinin analizi, tiroid nodüllerinin malignite açısından taramasında faydalı bir metottur. Bu konuda yapılan çalışmalar, ağırlıklı olarak perinodüler vasküler patern gösterenlerin santral vasküler patern gösterenlere göre daha düşük malignite riski taşıdıklarını göstermiştir. Ayrıca, eğer tiroid nodüllerinin vasküler özellikleri, halo, mikrokalsifikasyonlar, kesitsel çapı ve ekojenitesi gibi ultrasonografik parametreler ile birleştirilirse bu görüntüleme yaklaşımının prediktif değeri artar.

USGi nodül boyutlarını izlemeye yararlı olabilir. Benign olarak düşünülen ve tiroid hormonu ile süpresyon tedavisine tabi tutulan vakalarda nodülün boyutlarının değişip değişmediğini gösterir. Böylece tedavinin sonucunu takip etmeye imkan tanır. Bir başka önemli husus da, İİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere USG kullanılarak İİAB’nin yapılabilmesidir.

Solid komponenti olmayan kistik lezyonların malignensi riski düşük % 0,5–3 iken solid nodüllerde risk % 10’a kadar çıkmaktadır. Malignensi açısından USG’de şüphe uyandıran bulgular; halo görüntüsünün olmaması, hipoekojenik solid patern, heterojen yapı, sınır düzensizliği, mikrokalsifikasyonlar ve ekstraplandüler uzanım olarak sıralanabilir. Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda, mikrokalsifikasyonun tiroid karsinomu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Kalsifikasyonlar, hem benign hem malign tiroid patolojilerinde görülebilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda benign tiroid nodüllerinde % 32–38 oranında kalsifikasyon gözlenirken, malign tiroid nodüllerinde % 54–78 gibi daha yüksek oranda kalsifikasyon saptanmıştır. Kanseri hücrelerinin yüksek proliferasyon hızı, kanserli dokunun hiperplazisi ve hiperplaziye eşlik eden nekroz

varlığının, tiroid nodülünde kalsiyum depozitlerinin oluşmasına neden olabileceği savunulmaktadır.

Fizik muayenede soliter tiroid nodülü tesbit edilen olguların % 45’inde USG’de ilave nodül tespit ediliyor. Fizik muayene ile sonografik olarak tespit edilen nodüllerin ancak % 21’i tespit edilebiliyor. Fizik muayenede nodül tespit edilen olguların sadece % 68’inde USG ile nodül konfirme edilebiliyor. Nodül boyutu arttıkça fizik muayene daha güvenilirdir. 2 cm’den büyük nodüllerin dahi fizik muayene ile tespit edilebilme oranı % 48,2’dir.

Sonuç olarak, hiçbir sonografik parametre malign/benign ayırıcı tanısında tek başına güvenilir değildir. Dominant nodülün örneklenmesi önerisi hızla yerini sonografik kriterlere uyan > 8 mm örneklenmesine bırakmaktadır. En az 2 sonografik kriteri sağlayan nodüllerin örneklenmesi önerilmektedir. En güvenilir kriterler boy/en oranı, mikrokalsifikasyon, silik sınır, hipoekoik yapı, intranodüler kan akımında artıştır. Hiperekoik nodüllerin malignite riski ise son derece düşüktür.

2.2.2.Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi, geçmişte hemen her klinisyen tarafından tiroid nodülünün başlangıç değerlendirmesinde kullanılmasına rağmen, son 10 yılda kullanımı giderek kısıtlanmıştır.

Kullanılan belli başlı radypaktif maddeleri I-131 (İyot-131) ve Teknesyum-99m (Tc-99m)’dir. Radyoaktif maddeyi çevre tiroid dokusuna göre hiç tutmuyorsa soğuk nodül, normal tutuyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca tutuyorsa sıcak nodül olarak tanımlanır. Sintigrafi 1 cm’den küçük non-palpabl nodülleri çoğu kez göstermez. Malign nodüller genellikle soğuk nodüllerdir. Ancak, sıcak nodüller de malign olabilir. Sintigrafik incelemede, nodüllerin yaklaşık % 80–85’ i soğuk nodül olarak belirlenir ve bu nodüllerin % 14–22’si maligndir. Sıcak nodüller, % 5 hastada saptanırken, bu nodüllerde malignensi riski % 1’den düşüktür. Tiroid nodüllerinin geriye kalan %10-15’i ise ılık veya şüpheli olarak sintigrafide yorumlanmaktadır. Nodülün sıcak veya soğuk olduğunu değerlendirmede I-131 kullanılmalıdır. Çünkü Tc-99m bazı malign nodülerde de tutularak sıcak nodül görünümü verebilir. Ayrıca, retrosternal guatr ve nodüller için de I-131 tercih edilmelidir. Tc-99m bu tür oluşumları göstermeyebilir. Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir.

Sintigrafi, malign-benign ayırımında tanı sağlamamakla beraber, USG ve İİAB gibi güçlü tanısal testlere yardımcı olarak kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisi nodül fonksiyonu hakkında moleküler düzeyde bilgi verir. Otonom fonksiyonlu tiroid nodülünü yani sıcak nodülü gösteren tek yöntemdir. Sintigrafide soğuk nodül görünümünün tiroid kanseri açısından duyarlılığı yüksek (% 85–90), ancak özgüllüğü oldukça düşüktür (% 5–10).

Aşağıdaki durumlarda sintigrafi yapılmalıdır.

-Serum TSH düzeyi düşük ve soliter nodül mevcutsa,

-Sitoloji ‘foliküler neoplazi’ veya ‘şüpheli’ olarak yorumlanmışsa (Sıcak nodülün tesbiti ile malignensiden uzaklaşılabilir.)

-Boyun metastazlarının tesbitinde.²⁰

2.2.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Nodül tanı ve ayırıcı tanısında İİAB mutlaka bir devrimdir. Özellikle USG rehberliğinde yapıldığında ve tiroid sitolojisinde deneyimli bir patolog tarafından rapor edildiğinde nodüler guatr kliniğine, neoplazi ayırıcı tanı bağlamında katkısı büyüktür. 1980’li yılların başından itibaren en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Nodül yaklaşım algoritmini de değiştirmiştir. İİAB’dan sonra gereksiz tiroid operasyon oranı azalmış, bu nedenle de operasyon sonrası kanser saptama oranı artmıştır. Gereksiz operasyonların önlenmesi, nodül operasyonlarının daha radikal olması sebebiyle daha yüksek oranda görülen hipoparatiroidi, vokal kord paralizi gibi morbidite faktörlerinin azalması bağlamında da önemli olmuştur. İİAB, tiroid nodüllerine, tiroid lojunda metastaz şüpheli LAP’lara, tiroide komşu patolojik olarak yorumlanabilecek kitlelere yapılır. Uygulama tercihen USG eşliğinde, bu sebeple de radyologlar tarafından yapılmalıdır. USG cihazına sahip endokrinologlarca da yapılabilir. Değerlendirme, tiroid sitopatolojisinde deneyimli patologlarca olmalıdır. Uygulama esnasında nodül içi kanama olabilmektedir. Hemorajik örnekler tanı değerini genelde düşürmektedir. Bu ve buna benzer yetersiz örneklemede 1 ay sonra İİAB tekrarlanmalıdır. Yeterli sitopatolojik yorum yapılabilmesi için her birinde 10–15 tiroisit olan en az 6 tiroisit gurubu olmalıdır. Lamlar, pappanicolau ile boyanacaksa % 95 alkol ile fixe edilmeli, May-Grumwald-Giemsa ile boyanacaksa havada kurutulmalıdır. Alınan örneklerle teknik imkanlar mevcutsa, tiroglobulin veya kalsitonin mRNA ile reverse transkripsiyon

yöntemi uygulanarak tanı değeri artırılır. Tiroid orijinli bir kitleden şüphe ediliyorsa B-hücre immuntipi, undifferansiye veya anaplastik kanser şüphe edilmekteyse vimentin, P53 ve keratin, medüller kanser şüphe edilmekteyse kalsitonin, nöronspesifik enolaz, kromogranin ve somatostatin immun boyamaları yapılabilir.

Uygulamanın önemli kabul edilecek komplikasyonu yoktur. Nodülde ve tiroid lobunda kanamaya bağlı şişme olabilir. Geçici bradikardi ve vokal kord paralizisi bildiren birkaç izole rapor vardır. Büyük kist aspirasyonlarından sonra tirotoksikozu neden olmayan, 2–20 gün kadar süren, geçici serum tiroid hormon yüksekliği bildirmiştir. Nodül içi ve çevresinde, daha sonraki USG tetkiklerinde ve histopatolojik tetkikte, yorumda karışıklığa sebep olan akut ve kronik strüktürel değişikliklere sebep olabilmektedir. Kronik değişiklikler arasında kapsülde psödoinvazyon görünümü, nodülde fibrozis, kistik dejenerasyon, kalsifikasyon olabilmektedir. Bunlar nadirde olsa yanlışlıkla kanser olarak değerlendirmeye neden olabilmektedir. Nodül içinde nekroz ve granülomatoz doku gelişimi de olabilmektedir.

İİAB için, “tanı değeri nedir?”, “hangi çaptaki nodüllere uygulayalım?”, “nodül çapına göre tanı değeri değişmekte midir?”, “multinodüler guatrlara uygulayalım mı?”, soruları akla gelmektedir. Hangi çaptaki nodüllere uygulayalım sorusuna cevap çok açık değildir. 10 mm üzerine nodüllere uygulama daha kolaydır. İİAB ile kanser saptanmış olsa bile 5 mm altındaki nodüllere uygulama yaklaşımları da gerçekçi değildir. USG eşliğinde yapılmasına rağmen, alınan materyalin bu çok küçük nodüllere ait olduğu güvencesi yoktur; nodülden değilde aspirasyon esnasında nodül dışına kayarak normal tiroid dokusundan alınma olasılığı yüksektir. Bu sebeple, bu olgularda sitolojinin benign bulunmasının tanı değeri yoktur. Esasen bu boyuttaki lezyon malign bulunsu da, bunların büyük bölümü papiller mikrokarsinomlardır ve klinik ve prognoz olarak çok riskli değildir; Bu sebeple, bu gün için 5 mm altındaki nodüllere İİAB yapmayıp sadece USG ile takip yeterlidir. 5–10 mm arasındaki nodüller içinde benzer şeyleri söyleyebilmek olasıdır. Ancak 5–10 mm nodüllerde, özellikle tiroidin ön bölgelerinde ise bunlara USG eşliğinde İİAB yapılabilir. Bunlar da yine “benign sitoloji” raporunu şüpheliyle karşılamak gerekmektedir; ancak şüpheli veya malign ise yol gösterici olacaktır. Multinodüler guatrlarda genelde dominant nodüllere İİAB yapılır. Ancak İİAB ile dominant nodül benign olmasına rağmen opere edilen olgularda, İİAB yapılmayan daha küçük boyuttaki nodüllerde % 3–6 oranında kanser saptanmıştır.

Multinodüler guatrlerde dominant nodüller ve dominant olmamasına karşın risk ağırlığı olan veya tedrici büyüyen nodüllere de İİAB yapılmalıdır.

Nodül tanı ve ayırıcı tanısında İİAB'nin tanı değeri önemlidir. Sitolojik tanı: benign, şüpheli, malign ve yetersiz materyal olarak 4 şekilde olabilir. Sonucu yetersiz materyal olarak raporlanan İİAB de bir ay sonra tekrarlanır. Yetersizliğin en sık sebebi İİAB'ye bağlı nodül içi kanamadır. Bir ay süre kanın rezorbe olması için yeterlidir.

584 olguluk bir İİAB serisinde olguların % 74'ü benign, % 12'si malign, % 7,6'sı şüpheli, % 6,4'ü yetersiz bulunmuş. Operasyon sonrası malign sitolojilerin % 95'inde, şüpheli sitolojilerin % 40'ında kanser saptanmıştır; Çalışmada sensivite % 83, spesfisite % 89 olarak bildirilmiştir. Bir 7562 olguluk bir diğer seride İİAB ile benign sitoloji % 45,3 bulunmuş, operasyon sonrası doğruluk % 96,2 saptanmıştır. Malign sitoloji % 20,2 oranında bulunmuş, operasyonla % 75,5 doğruluk saptanmıştır. Çeşitli yayınların bir metaanalizi yapıldığında İİAB ile ortalama benign lezyon % 64, şüpheli % 11, malign % 4, yetersiz materyal % 21 civarındadır. USG rehberliğinde uygulama ile yetersiz örneklemenin bazı serilerde % 30'lardan % 10 altına inebildiği gözlenmektedir. Meta-analiz verilerinde doğruluk ortalama % 95 (% 85–100) ; Sensivite serilerde ortalama % 83 (% 65–98); spesfisite ortalama % 90,5 (% 52-100) 'tur.

Benign sitoloji, kabaca İİAB'lerin % 75'ini oluşturur. Benign sitolojilerde yalancı negatiflik % 1–11 arasında, ortalama % 5 civarındadır. Yalancı negatif sitolojik değerlendirme, kanser tanısının gecikmesine, ileri evrelere erişmesine sebep olabilmektedir. Özellikle İİAB negatif geldiğinde ne olursa olsun cerrahi düşünmeyen ekollerde bu olumsuzluk çok daha önemlidir. Patologun değerlendirme kriterleri de önemlidir. Nitekim yayınların bazılarında benign sitoloji % 50'lere inmekteyken, bazılarında % 80'lerdedir. Bu farklılık raporlayan sitologun malign diyebilmek için daha güçlü sitolojik kanıt araması veya birkaç kriteri yeterli görmesiyle ilgilidir. İlkinde yalancı negatiflik, ikincide de yalancı pozitiflik (malign) fazla olacaktır. Şüphesiz yalancı negatiflik daha önemli bir yanılgıdır.

Malign sitoloji ortalama % 5 arasındadır. Malign sitolojide doğruluk % 97-99'dur; bunun diğer anlamı sitoloji malign ise o kanserdir. Papiller kanserler tiroid kanserlerinin % 75–85 oluşturur; papiller kanserlerde bu oran tam anlamıyla tutarlıdır, sitoloji papiller kanser gelmişse histopatolojide % 99 papiller kanser gelecektir. Ancak folliküler kanserlerde spesfisifisite yeterli değildir; folliküler kanser ve adenom ayırımı

sitoloji ile yeterli düzey ve güvende yapılamamaktadır, bu sebeple de bunlar genelde foliküler neoplazi olarak rapor edilirler. Medüller kanserlerde de, calsitonin ölçümü yapılarak önceden medüller kanser ön tanısı ile sitolojik materyal gönderilmemiş ise sitoloji ile tanı çoğu kez konamayacaktır.²¹

Şüpheli sitoloji, kanser düşündüren birkaç verinin olması, ancak tümüyle kanser denilemediği olgulardır. Meta-analiz değerlendirmeleri, İİAB leri kabaca % 10 bu guruba girdiği ve bu şüpheli sitoloji olgularıda operasyon sonrası kanser oranının % 40–60 arasında olduğu göstermiştir, yani kabaca şüpheli sitolojilerin yarısı kanserdir.²¹

Tiroid nodüllerinin İİAB ile papiller, medüller ve anaplastik karsinom tanınırken, folliküler karsinom tanısı konamaz. Folliküler karsinom tanısı için vasküler veya kapsül invazyonu gösterilmelidir. İİAB materyalinde ise bunların görülmesi mümkün değildir ve materyal ‘folliküler neoplazm’olarak tanımlanır. Folliküler neoplazm olarak tanımlanan nodüller malignite yönünden şüpheli gruba girenlerdir. Bu hastalarda cerrahi tedavi önerilir. Bu gereksiz operasyonları önlemek için folliküler neoplazm veya malignite yönünden şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde benign-malign ayrımı için sitopatologlar immünohistokimyasal ve genetik belirteçler kullanmaktadır.²²

2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomu

2.3.1. Epidemiyoloji

Endokrin sistemin en yaygın tümörüdür.²³ Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık % 90’ını oluşturur.²⁴

Diferansiye tiroid karsinomlarının yıllık insidansı % 0,07 olup, 2003 yılında ABD’de yeni tanı konan yeni kanser vakaları içinde oranı % 1,6 olarak bildirilmiştir.²⁵

Diferansiye tiroid karsinomuna kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir.²⁴ Son çeyrek dekada tiroid karsinomu insidansında hızlı bir artış mevcuttur. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruziyetteki artış (özellikle nükleer silah denemeleri sonucu ortaya çıkan iyonize radyasyonun etkisiyle), kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler, ultrasonografideki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.^{25,26}

2.3.2. Etyopatogenez

Papiller tiroid karsinomunun etyopatogenezinde bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi baş boyun bölgesine uygulanan radyasyondur.²⁸ Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller patern daha az sıklıkla da foliküler paternde diferansiye tiroid karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum özellikle çocuklarda daha belirgindir.²⁹ Tiroid karsinomunun bazı genetik geçişli ailevi hastalıklarla birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bunlar hamartom, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanserlerinin bir arada görülmesi ile karakterize Cowden Hastalığı, Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Papiller Renal Neoplazi ve Familial Nonmeduller Tiroid karsinomudur.² Son yıllarda yapılan araştırmalar diferansiye tiroid karsinomları ile onkogenler arasındaki sıkı ilişkiyi ortaya koymuştur. Tiroid neoplazmlarında çok sayıda genetik defekt saptanmıştır. DNA'nın aberran metilasyonu onkogenlerde oluşacak değişikliklere eğilim yaratmaktadır. Genomik bütünlüğü koruyan nükleer proteinlerden p53 proteininin gen mutasyonlarıyla inaktive olmasına anaplastik tiroid karsinomunda ve bazen diferansiye tiroid karsinomunda rastlanmıştır. Diferansiye tiroid karsinomunda p53 inaktivasyonu özellikle dediferansiye olmuş bölgelerde mevcuttur.³⁰

Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli ve şiddetli TSH uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretme yeteneğinde yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini artırmaktadır.³¹ Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Fokal veya diffüz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroit kanserinin ilişkisi konusunda sonuçları birbiriyle çelişkili olan çok sayıda seri yayınlanmıştır.³²

2.4. Diferansiye Tiroid Karsinomunun Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

Tiroid karsinomunun patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Bezde bulunan folliküler hücrelerden diferansiye tiroid karsinomları gelişirken, parafolliküler hücrelerden meduller karsinoma gelişir. Diferansiye tiroid karsinomu terimi folliküler hücreden kaynaklanan tüm iyi diferansiye tiroid karsinomlarını tanımlamaktadır.

Histolojik olarak tiroid kanseri sınıflandırması aşağıdaki gibidir.³³

Tablo.1 Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid kanser sınıflandırması

1. Epitelial Tümörler

1.1. Benign

1.1.1.Foliküler Adenom

1.1.2.Diğerleri

1.2. Malign

1.2.1. Papiller karsinom

papiller mikrokarsinom

enkapsüle varyant

folliküler varyant

diffüz sklerozan varyant

oksifilik (hurthle hücreli) varyant

1.2.2. Folliküler karsinom

minimal invaziv

yaygın invaziv

oksifilik hücreli

şeffaf hücreli varyant

1.2.3. Medüller karsinom

Miks medüller-folliküler karsinom

1.2.4. Anaplastik karsinom

1.2.5. Diğerleri

2. Non-epitelial tümörler

3. Malign lenfoma

4. Çeşitli tümörler

5. Sekonder Tümörler

6. Sınıflanamayan tümörler

7. Tümör benzeri lezyonlar

2.4.1. Papiller Karsinom:

Papiller tiroid karsinomu, tiroid karsinomları arasında en sık görüleni ve en yavaş seyirli olanıdır. Vakaların yarısından fazlası kırk yaş öncesinde klinikte kendisini gösterir. Kadınlarda insidans üç kat daha fazladır. Radyasyona maruziyet ile ilişkili diferansiye tiroid karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon papiller tiroid karsinomu gelişiminden sorumlu tutulabilir.³⁴

Papiller karsinom hücrelerinin nükleusları hücreye optik olarak berrak görüntü veren “buzlu cam” olarak adlandırılan çok ince dağılmış kromatin içerirler. Bu tümörlerde sıklıkla “psammom cisimciği” denilen konsantrik olarak kalsifiye olmuş yapılar izlenir.

Papiller karsinomlar infiltratif ve multisentrik olma eğilimindedir. Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. Genellikle lenfatik yolla yayılır ve lenf

bezlerine metastaz yaparlar. Olguların yarıya yakınında tanı konulduğu anda komşu lenf nodu metastazı vardır. Hastaların az bir kısmında tanı anında, en sık akciğerlerde olmak üzere hematojen metastaz vardır.

Tüm papiller karsinomların yaklaşık % 60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. Papiller karsinomun varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılıklar gösterirler. Papiller karsinomun sık görülen varyantları ve bunların klinik davranışları şöyledir:

Papiller mikrokarsinoma: Çapı 10 mm'den küçük olan papiller tiroid karsinomu mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Lenfatik metastaz yapma eğilimi olduğu için bu tümörler de diğer papiller karsinom tipleri gibi uygun cerrahiden sonra genellikle radyoaktif iyot-131 ile tedavi edilir. Prognozu iyidir.³⁵

Enkapsüle tip: Papiller tiroid karsinomlarının büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık % 10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip papiller tiroid karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi gidişlidir.³⁵

Foliküler varyant: Histopatolojik olarak foliküler karsinoma benzemesine rağmen tipik nükleus özelliklerinden dolayı papiller karsinom içerisinde sınıflandırılmıştır. Olguların çoğu infiltratif formdadır ancak bazıları kapsüllü olabilir. Akciğer metastazları siktir ve tedaviye iyi yanıt verirler. Prognozu ise klasik tipe benzerdir.³⁶

Diffüz sklerozan varyant: Daha sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde bulunur. Lenf nodu metastazı vakaların tamamına yakınında mevcuttur ve uzak metastaz sık görülür. Prognoz ise klasik tipe göre daha kötü olmasına rağmen tedaviye yanıt sıklıkla iyidir.³⁷

Uzun hücreli (tall cell) varyant ve kolumnar hücreli varyant: Sıklıkla yaşlı hastalarda bulunur. Tümör hücrelerinin %30-70'inden fazlasının, boyunun eninden 2 kat olduğu papiller karsinom varyantıdır. Tümör genellikle tiroid kapsülünün dışına yayılmıştır. Vasküler invazyon sıklıkla izlenir. Bu olgularda prognoz kötüdür.^{38,39}

Warthin tümör benzeri varyant: Papiller tiroid karsinomunun Warthin benzeri varyantı, mikroskopik olarak tükrük bezinin Warthin tümörüne benzer. Mikroskopik olarak papiller yapıları döşeyen tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalıdır,

papiller korlar lenfoplazmositik infiltrasyon içerir. Klinik gidiş, klasik tip papiller karsinoma benzer.⁴⁰

Hurthle hücreli (oksifilik) varyant: Tümör hücrelerinde mitokondri sayısı fazladır. Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik seyri genellikle klasik papiller karsinomdan pek farklı olmasa da bazı çalışmalarda daha agresif seyrettiği bildirilmiştir.⁴¹

2.4.2. Folliküler Karsinom:

Papiller tiroid karsinomundan sonra görülen en yaygın diferansiye tiroid karsinomu tipidir. Diferansiye tiroid karsinomlarının % 15-20'sini oluşturur. Sıklığı endemik iyot eksikliği yaşanan bölgelerde % 40'a çıkabilir, iyot eksikliği yaşanmayan bölgelerde ise % 5'e inebilir. İleri yaşlarda ortaya çıkar.

Özellikle ileri yaştaki erkeklerde saptanan tiroid nodüllerinin folliküler tiroid karsinomu olma olasılığı yüksektir. Ancak kadınlarda erkeklere göre daha sıktır.³⁵ Genellikle sessizdirler ve tek solid nodül şeklindedirler. Kitlelerinde nekroza fazla rastlanmaz. Diğer tiroid lobuna uzanım gösterebilirler. Papiller tiroid karsinomu gibi lenf nodu metastazları sık değildir. Papiller tiroid karsinomuna kıyasla uzak metastazlarına daha sık rastlanır. Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Metastazları genellikle I-131 konsantre etme yeteneğindedir. Akciğer grafisinde akciğer parankiminde büyük nodüler kitleler, kemikte patolojik kırık oluşturan osteolitik kitleler, santral sinir sisteminde çeşitli nörolojik sekel oluşturan kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler. Metastatik kitlelerde nadiren tiroid hormonu üretimi ve T3 tirotoksikozu gelişebilir.⁴²

Folliküler karsinomun bazı varyantları ve klinik özellikleri ise şu şekildedir:

Minimal invaziv tip: İyi sınırlı ve kalın bir fibröz kapsülle sarılı mikrofolliküller veya solid tümör adacıklarından oluşur. Kapsül folliküler adenomdan daha kalın ve düzensizdir. Tanı için tümörün kapsülü boylu boyunca infiltre ettiği ve/veya tümör kapsülü içinde veya komşuluğundaki bir kan damarına invaze olduğu görülmelidir. Prognozu iyidir.

Yaygın invaziv tip: Genellikle kapsülsüzdür, çevre dokuya geniş invazyon yapar. Mikroskopide hücrelerin çoğu solid alanlar, trabeküler patern, yüksek mitotik aktivite, belirgin çekirdek anaplazisi ve nekroz gibi malign hücre özellikleri gösterir. Metastaz

yapma oranı % 80'dir. Metastaz yaptığı bölgeler akciğer, kemik, beyin ve karaciğerdir. Mortalitesi % 20'dir.

Hurthle hücreli tip: Hurthle hücreleri mitokondri birikimine bağlı olarak büyük eozinofilik sitoplazmalı folliküler epitel hücreleridir. Tümöral olmayan durumlarda da görülebirlirler. Bir tümörün hurthle hücreli olarak tanımlanabilmesi için hücrelerinin en az % 75'inin hurthle hücrelerinden oluşması gerekir. Malign hurthle hücreli tümörler aynı klasik folliküler karsinom gibi minimal ve yaygın invaziv olarak ayrılırlar.³⁵

İnsular karsinoma: Nadir görülen kötü diferansiye invaziv bir varyanttır. Hücreler düzenli görünümde ve küçüktürler. Genel görünümü karsinoid tümörü andırabilir. Uzak organlarda ve bölgesel lenf nodlarında metastaz sıktır. Prognoz ise yüz güldürücü değildir.⁴³

2.4.3. Medüller Karsinom

Embriyolojik yaşamın 8-9. haftası, erişkin loju hizasına inen endodermal kökenli ana tiroid yumrusu, iki tarafa tomurcuklanır; Bu tomurcuklarda gelişerek lobları oluşturur. Bu arada 4-6. faringeal kıvrımdan ektodermal kökenli, her iki taraftan kopan iki doku dilimi her iki tiroid lobunun arka üst yarısına yapışarak tiroidin bir bölümünü bu arada içerdikleri bazı hücrelerle de ağırlıklı olarak C hücre popülasyonunu oluştururlar. C hücrelerini oluşturan popülasyon esasta nöral krest kaynaklıdır ve bunlar ultimobrakial kitle içinde tiroide erişir ve orada dağılırlar. Bu sebeple medüller kanserler, karsinoid tümörler ve bazı adacık tümörleri gibi nöroendokrin tümör gibi davranış gösterirler. C hücreleri folikülü içeren hücrelerin % 0,1'ni oluştururlar; Folikülün periferinde folikül bazal membranı ile tiroisitler arasında yer alırlar.

Medüller kanserler tüm tiroid kanserlerinin ortalama % 5'ini oluştururlar. Hastalığın 2 formu vardır:

1- Sporadik (% 75)

2-Familyal (% 25)

- MEN 2A (% 16,6)

- MEN 2B (< % 5)

-FMTC (%8) (diğer endokrin glandları tutmayanlar) olarak

sınıflandırılırlar.

Sporadik/familyal oranı, 1/1 ile 4/1 gibi farklı oranda verilmektedir. Son yayınlarda sporadik % 75, familyal % 25 oranı daha çok gündemdedir. Genç yaşlarda familyal, ileri yaşlarda sporadik oranı daha çok gündemdedir. Ancak her tipte herhangi yaşta görülebilirler. Familyal olanlarda da otozomal dominant geçiş söz konusudur. Son yıllarda giderek artan düzeyde uygulama bulan tiroid nodüllerinde rutin kalsitonin ölçümü tam şifa düzeyinde tedavi edilebilir medüller kanser oranını artırmıştır. Ancak nodülde rutin kalsitonin ölçümü halen cost-efektif olması bağlamında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tartışılan bir konudur. Ayrıca Ret/onkogen mutasyon araştırılmasının rutin devreye girmesi prognoz belirlemede önem kazanmıştır.

Medüller ca patoloji: C hücreleri, normal tiroide küçük büyütme ile her sahada 10 kadardır. Ancak dağılım tiroide homojen homojen değildir; lobların üst 1/3 ile alt 2/3 kesim hattı civarında daha yoğundur. Bu bölgede her sahada 100 hücreye kadar çıkabilir. Kalsitonin içeriği C hücrelerinde oldukça üniform dağılmıştır. Hücrede kalsitonin içeren 2 türlü granül bulunur. Tip 1 granüller daha büyüktür, ağırlıklı olarak depolanmış kalsitonin içerirler; tip 2 granüller diğerinin yarısı kadardır, golgi civarında yoğunurlar ve sekresyon aktivitesine hazır kalsitonin içerirler.

Medüller kanserler çevre tiroid dokusundan kolayca fark edilebilen beyazımsı veya kırmızı renkte solid kitlelerdir. Fibröz stroma ile ayrılan iğimsi yuvarlak veya poligonal hücre gruplarından oluşur. Nükleus genelde uniformdur. Sitoplazma eozinofilik ve ince granüler yapıdadır. % 60-80 amiloid içerir. İmmun boyama ile hemen tüm olgularda kalsitonin ve CEA (karsinoembriyonik antijen) gösterilebilir. Medüller kanserler, anaplastik kanser, papiller kanser ve hurtle hücre kanserleriyle histopatolojik tanıda karışabilir. Trakea ve özofagusun bazı nöroendokrin tümörlerinin ki, bunların % 15'i kalsitonin sentez edebilmektedir, tiroid metastazları medüller kanserle karışabilmektedir. Ayrıca son zamanlarda papiller-medüller mikst kanserlerde bildirilmiştir.

Medüller kanserler her üç tipe yayılım gösterirler. Ancak lenfatik yayılım ön plandadır. Paratrakeal ve boyun yan bölgelerine lenfatik metastaz sıktır. Lenfatik metastaz oranı 1 cm 'den küçük medüller kanserlerde % 20-30, 1-4 cm arasındaki kanserlerde % 50, 4 cm üstündeki kanserlerde ise % 90 üzerinde verilmektedir. Uzak metastazlar karaciğer, akciğer, kemik, daha az olarak beyin ve deriye olur. Karaciğer metastazı hastalığın erken safhalarında olabilmektedir.²¹

2.4.4. Anaplastik Kanserler

Anaplastik kanserler çok agresif tiroid kanserleridir. Süratle lokal invazyon, lenf metastazı ve uzak metastaz yapar. Yaşam süresi ortalama 2-6 ay kadardır.

Tüm tiroid kanserlerinin % 2-5'ni oluşturmaktadır. Gençlerde oran düşük, yaşlılarda yüksektir. 60 yaş sonrası oran % 10'lara tırmanmaktadır. Ancak bu oran içinde, kötü diferansiye papiller kanserlerin yanı sıra anaplastik olarak tanısında dahildir. İnsidans kadınlarda erkeklere oranla hafifce daha fazladır.

Benign veya malign foliküler neoplaziler ve papiller kanserlerin anaplastik transformasyonu ile gelişirler.

Tümör genelde çok sert bir kitledir, yaygın ve geniş nekroz alanları gösterir. Tümör süratli büyümektedir. İkiye katlanma süresi bir hafta kadardır.²¹

2.4.5. Diğerleri

2.5. PET (Pozitron Emisyon Tomografi)'nin Temel Prensipleri

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan C (karbon), O₂ (oksijen), F (flor) ve N (azot) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır.^{44,47}

β^+ (pozitron), β^- (negatron) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü partiküller bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır.

Siklotronda yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen veya lineer bir hat üzerinde hızlandırılarak hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar. Atom çekirdeğinin indirgenmesi

sürecinde salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 keV enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (anihilasyon) adı verilir.

Pozitron salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi kantitasyon hatalarına da neden olur.⁴⁸⁻⁵⁰

PET tarama sistemlerinde, aralarında 180 derece açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180 derece açı yapacak şekilde konuşlanmış dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur.⁵¹⁻⁵³

PET görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömrü bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için geçen süredir. PET çalışmalarında % 90 oranında F-18 işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18'in fizik yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir.⁵⁰

2.5.1. FDG(Florodeoksiglukoz)'nin Malign Hücrelerde Tutulum Prensipleri

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. Bu değişiklikler onkolojide F-18 FDG PET kullanımının temelini oluşturur. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki GLUT 1 ve GLUT 3 (glukoz taşıyıcı proteinler) ve glikolizi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofрукtokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir.⁵⁴⁻⁵⁶

Normal hücrelerle karşılaştırıldığında; malign hücrelerde yüksek metabolik aktivite ve glut-1 membran glukoz taşıyıcı protein düzeyinin yüksek olması, kanser dokusunda defosforilasyon için gerekli enzimlerin az ya da hiç olmaması, canlı tümör hücresi varlığı ve tümör dokusunda kan akımı nedeniyle FDG tutulumu olmaktadır.⁵⁷

2.5.2. Sayısallaştırma

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayrımını değerlendirmede kullanılan kantitatif değer (SUV) standart uptake değeridir. SUV'nin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüülasyonu, hastaya enjekte edilen doz ve hasta ağırlığı ile normalize edilir.⁵⁸

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

2.5.3. FDG'nin Normal Tüm Vücut Biyodağılımı

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir.⁵⁹

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir.⁸⁰ Waldeyer halkasındaki lenfatik doku, tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu gösterirken, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen veya konuşan olgularda sırası ile masseter kas grubu ve larinksde de FDG tutulumu gözlenebilir.⁶⁰

Myokardial FDG tutulumu kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir.⁶¹

FDG'nin fizyolojik renal sekresyonu nedeniyle böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir.⁵⁶ Hafif heterojen düzeyde artmış karaciğer aktivitesi F-18 FDG PET görüntülemeye sıklıkla izlenen bir bulgudur.⁶²

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan akut kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir.⁶³ Osteodejeneratif eklem ve disk hastalıklarında da artmış aktivite tutulumları saptanabilir.⁶⁴ Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir.⁵⁴

Düz kaslardaki peristaltizme bağılı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde ve paternde FDG tutulumu izlenebilir.⁶⁵ Çocuklarda timus duvarında “V” şeklinde fizyolojik FDG tutulumu görölmektedir.⁶⁶ Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda vasküler sistemde FDG tutulumu izlenebilir.⁶³

Premenopozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir.⁵⁶

2.5.4.Tiroid bezinde FDG tutulumu

Normal tiroid bezi tipik olarak FDG tutulumu göstermez veya düşük tutulum gösterir. Fokal hipermetabolizma benign otonom nodülleri veya tanısı konulmamış maligniteyi gösterebilir. Tiroid neoplazilerinin hücre membranında GLUT1’in aşırı ekspresyonu, daha agresif bir biyolojik davranış göstereceklerinin belirtisidir.⁶⁷

Normal tiroositlerde de glikoz taşıyıcıları bulunmaktadır ve glikozu konsantre etme ve fosforilleme özelliğine sahiptir. Ancak, tiroid kanserlerinin çoğunda GLUT 1 geni ekspresyonu artmıştır.^{68,69}

Tiroidin FDG tutulumu nispeten değişkenlik gösterir. Graves’de ve subakut tiroiditlerde homojen belirgin bir tutulum görölebilir. Diffüz tutulum Hashimoto tiroiditinde de görölebilir. Klinik tanı almamış Hashimoto tiroiditli hastalarda diffüz tutulum sıklıkla artmış antitiroid antikorlarıyla alakalıdır. Fokal tutulum tiroid nodüllerinde görölebilir, nodülün malign olma olasılığını arttırır. Fokal tutulumlar İİAB’si ile değerlendirilir.⁶⁷

İyi diferansiye tiroid kanseri düşük FDG tutulumu ve yüksek iyot affinitesi göstermekte iken az diferansiye maligniteler, anaplastik karsinom ve Hurtle hücreli karsinom gibi tümörler yüksek FDG tutulumu gösterir veya iyot tutulumu göstermezler (flip-flop fenomeni). PET/BT iyi diferansiye tiroid tümörlerinde tiroidektomi ve radyoiyot ablasyon tedavisi sonrası takipte tüm vücut iyot-131 tarama tetkiki negatif olan ve serum Tg düzeyi yüksek olgularda uygulanır. Birçok çalışma F-18 FDG PET’in tiroid kanserlerinin metastazlarının tanısında ve takibinde yararlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca prognostik açıdan da faydalı olduğu gösterilmiştir. Medüller tiroid kanserli hastalarda, tiroidektomi sonrası takipte diğer görüntüleme yöntemlerinin açıklayamadığı

kalsitonin ve/veya CEA (karsino embiryonik antijen) düzeyleri yükselmeleri varlığında en sensitif ve spesifik modalite olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

Tiroid kanserlerinin takibi ve tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirmeleri dışında FDG PET görüntüleme ile ilgili tiroid patolojileri hakkında diğer bir durum da tiroid insidentalomalarıdır. Tiroid insidentalomaları, tiroid dışı hastalıklar nedeniyle yapılan USG, BT ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi incelemeler sırasında tesadüfen saptanan tiroid lezyonları olarak tanımlanmaktadır.⁷⁰ Bazen PET incelemelerinde de tiroid glandında insidental olarak fokal ya da diffüz FDG tutulumları izlenebilmektedir.⁷¹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, prospektif olarak 2009-2011 yılları arasında Genel Cerrahi ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, tiroid nodülü olan, İİAB yapılmış ve sonuçları malignite kuşkusu (foliküler neoplazi kuşkusu, hurtle hücreli neoplazi kuşkusu) gelen 46 hastanın, lobektomi veya total tiroidektomi yapılmadan önce tüm vücut F-18 FDG PET/BT çekilerek SUVmax değerleri ve histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı.

Hastalara Genel Cerrahi kliniğinde opere edilmeden önce tiroid USG, tiroid sintigrafisi, kan tetkikleri (ST3, ST4, TSH, tiroglobulin, antitiroglobulin, antimikrozomal antikor, kalsitonin) ve F-18 FDG PET/BT tüm vücut tarama yapıldı.

3.1. Hastaların klinik yönetiminde kullanılan tanı yöntemleri ve değerlendirme kriterleri:

Tiroid USG: “GE Medical Systems LOGIQ 200 Pro Series” cihazıyla 7,5 mHz lineer proba yapıldı. Hasta supin pozisyonda yatırılarak boyun ekstansiyona getirildi. Tiroid dokusunun yapısı ve nodül varlığına bakıldı. Tespit edilen tiroid nodüllerinden solid, hipoekoik, düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, anterior-posterior çapı transvers çapından büyük olanlar ve dominant kabul edilenlerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı.

Tiroid sintigrafisi: USG incelemesinde tiroid glandında 10mm boyutunda nodüler lezyon saptanan hastalara tiroit sintigrafisi çekildi. Hastaya IV(intravenöz) yoldan 185-370 MBq (5-10mCi) ^{99m}Tc perteknetat verildi. IV enjeksiyonu takiben 15-25 dakika içerisinde pin hol tiroid kolimatörü kullanılarak (Starcam XC Gamma Kamera) tiroid sintigrafisi (200.000 sayım) çekildi.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB/FNA): USG eşliğinde tiroid nodülünün saptanmasının ardından 25 gauge, 4,5 cm uzunlukta iğne ve 10 cc'lik enjektör ile yapıldı. USG biyopsi esnasında hücre örneği alınmak istenen tiroid nodülünde, iğnenin yerini tesbit etmek için kullanıldı. Heterojen yapının gösterilmesi için dokuya en az iki yerinden girişim yapıldı. Kanama riski nedeniyle 5-10 sn süreyle iğne yönü değiştirilmeksizin 2-3 cc vakum uygulandı. Enjektör ucuna kan geldiğinde işlem sona erdirildi. Kistik lezyonlarda sıvı boşaltıldıktan sonra varsa solid alanlar USG eşliğinde

tekrar aspire edildi. Aspire edilen materyal lama yayılarak incelenmek üzere patoloji anabilim dalına gönderildi.

Serum ST3, ST4, TSH, Tg ve AntiTg düzeyleri: Tüm in vitro analizler yapılırken electrochemiluminescence immunassay “ECLIA” immunassay analyzers, MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys module) ve Roche Elecsys 1010/20110 yöntemi kullanıldı.

F-18 FDG PET/BT: İİAB sonrası olası kanama ve reaktif değişikliklerinin yaratacağı olumsuz etkilenmeyi azaltmak için en az 3 hafta sonrası F-18 FDG PET/BT çekimleri gerçekleştirildi.

Hastaların PET/BT görüntüleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında mevcut “Siemens, Biograph 6, HI-REZ, USA” marka tarayıcı ile elde edildi. Biograph sistemleri dünyanın en gelişmiş F-18 FDG PET/BT kristali Lutetium oxyorthosilicate (LSO) ile kullanıcılara yüksek hasta alım kapasitesi sunmanın yanı sıra 3D görüntüleme teknolojisi ile en yüksek kalitede görüntüleme imkânı vermektedir. PET görüntüleme için geliştirilmiş en iyi kristal olan LSO, günümüzde mevcut PET detektörleri arasında kullanıcılara en yüksek göreceli enerji absorpsiyonu sağlamaktadır. Bu özelliği ile LSO kullanıcılara klinik 3D modunda hızlı görüntüleme yapma olanağı vermekte ve yüksek hasta alım kapasitesi sağlamaktadır. HI-REZ özelliği ile teçhiz edilmiş olan Biograph sistemleri kullanıcılara 98 mm³ lük hacimsel çözünürlük ve 4,3 mm lik uzaysal çözünürlük sunmaktadır. Bu yüksek rezolüsyonlar günümüzde bir PET tarayıcısının ulaşmış olduğu en yüksek rezolüsyonlardır.

PET/BT çekim protokolü: Tüm olgularda kan şekerleri ölçüldü. 4-6 saatlik açlık sonrası 12-14 mCi F-18 FDG’nin İV enjeksiyonundan 1 saat sonra supin pozisyonda kollar yukarda tutularak kafadan femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde ardışık görüntüler elde edildi.

Görüntüler üç boyutlu tüm vücut projeksiyonu ve üç farklı kesitte iki uzman tarafından hem vizüel hem de semikantitatif olarak değerlendirildi. Atenüasyon düzeltme yapılmış PET görüntüleri değerlendirildi. Ayrıca kontrastsız BT görüntüleri de gözden geçirildi. Fizyolojik dağılım alanları dışında, çevre dokudan vizüel olarak ayırt edilebilen aktivite tutulumları pozitif olarak değerlendirildi. Gerekli durumlarda atenüasyon düzeltmesi uygulanmamış görüntüler de incelendi. FDG’in tiroid glandındaki anormal tutulum tarzına göre lezyonlar fokal ve diffüz olarak

gruplandırıldı. Tiroid glandının bir lobundan daha küçük boyuttaki odaksal tutulumlar ‘‘fokal ‘‘ olarak tanımlanırken; tüm glandın tutulumu ‘‘diffüz’’ olarak tanımlandı. FDG tutulumları düzensiz olanlar ‘‘irregüler’’ olarak değerlendirildi. Bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve maksimum standart uptake değeri (SUVmax) olarak bilinen semi kantitatif parametreden yararlanıldı.

F-18 FDG PET/BT görüntülemeye elde edilen bulgular, sitoloji, , USG ve histopatoloji bulguları ile korele edildi.

3.2 İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare test istatistiği, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student-t test istatistiği kullanıldı. Tüm verilerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2009-2011 yılları arasında Genel Cerrahi ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, tiroid nodülü olan, İİAB yapılmış ve patoloji sonuçları malignite kuşkusu (foliküler neoplazi kuşkusu, hurtle hücreli neoplazi kuşkusu) ile gelen 46 hastaya lobektomi veya total tiroidektomi yapılmadan önce tiroid USG, kan tetkikleri (ST3, ST4, TSH, tiroglobulin, antitiroglobulin, antimikrozomal antikor, calsitonin) ve F-18 FDG PET/BT tüm vücut tarama yapılarak hastaların tüm vücut F-18 FDG PET/BT SUVmax değerleri ve tutulum paternleri histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Toplam olgu sayısı 40 (% 87,0) kadın ve 6 (% 13,0) erkek olmak üzere 46 hastadır. Cerrahi operasyon sonrası histopatolojik tanıları elde edilen olguların nodüllerinin USG bulguları, İİAB sonuçları, kan tetkikleri ve F-18 FDG PET/BT sonuçları karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.

46 olgunun patoloji sonuçlarına göre 29 (% 63) tanesi benign 17 (% 37) tanesi malign histopatolojik tanıları almıştır. Olguların histopatolojik tanılarının cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Toplam olgu sayısının cinsiyetlere ve histopatolojik tanılarına göre dağılımı

Olgular	Malign n (%)	Benign n (%)	Toplam n (%)	p
Kadın olgular	14 (82,4)	26 (89,7)	40 (87)	
Erkek olgular	3 (17,6)	3 (10, 3)	6 (13)	
Toplam	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100)	0,478

Tiroid USG bulgularının değerlendirilmesinde 46 olgunun 19 (%41,3) tanesinde tek (soliter) 27 (% 58,7) tanesinde ise 2 ve 2'den fazla (multiple) nodüller izlenmektedir. 19 soliter nodülün 9 (% 47,4) tanesi malign histopatolojilere sahip olgularda 10 (% 52,6) tanesi ise benign patolojilere sahip hastalarda izlenmiştir. 27 tane multipl nodüle sahip olguların ise 8 (% 29,6) tanesinde malign, 19 (% 70,4) tanesinde ise benign histopatoloji sonuçları izlenmiştir. Bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir. Olguların histopatolojik tanıları ile nodül sayıları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p=0,220, p> 0,05).

Tablo 3. Tiroid nodül sayısına göre olguların histopatolojik sonuçlarının dağılımı

Nodül Sayısı	Malign Olgular n (%)	Benign Olgular n(%)	Toplam n(%)	p
Soliter	9 (47,4)	10 (52,6)	19 (41,3)	
Multiple	8 (29,6)	19 (70,4)	27 (58,7)	
Toplam	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100)	0,220

46 olguda nodül iç yapıları değerlendirildiğinde 33 (% 71,7) olguda solid, 13 (% 28,3) olguda ise mikst, (solid ve yer yer kistik yapılar içeren) nodül izlenmiştir. USG incelemede izlenen tiroid nodülleri, nodüllerin ekojenite özelliklerine göre çevre tiroid dokusu ile aynı ekojeniteye sahip olanlar izoeoik, düşük ekojeniteli olanlar hipoekoik ve yüksek ekojeniteli olanlar hiperekoik olarak sınıflandırıldı. Sonuçlar Tablo 4’de gösterilmiştir. Tiroid nodüllerinin ekojenite özellikleri ile histopatolojik tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.(p=0,081)

Tablo 4. USG’de izlenen tiroid nodüllerinin ekojenite özellikleri

Ekojenite	Malign n (%)	Benign n (%)	Toplam n (%)	p
İzoekoik	5 (23,8)	16 (76,2)	21 (45,7)	
Hipoekoik	12 (52,8)	11 (47,2)	23 (50,0)	
Hiperekoik	0 (0,0)	2 (100)	2 (4,3)	
Toplam	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100,0)	0,081

Tiroid nodüllerinin operasyon öncesi yapılan İİAB sonuçları 3 grupta toplanmıştır. Toplam 46 olgunun 40’ında folliküler neoplazi kuşkusu, 4 olguda Hurtle hücreli neoplazi kuşkusu ve 2 olguda malignite şüphesi raporlanmıştır. Folliküler neoplazi kuşkusu olan 40 olguda; cerrahi sonrası 13 (%32,5) olguda malign, 27 (% 67,5) olguda ise benign histopatolojik tanı almıştır. Hurtle hücreli neoplazi (papiller karsinom varyantı) kuşkusu olan 4 olguda cerrahi sonrası 3 (% 75,0) olgu malign, 1 (% 25,0) olgu ise benign patolojik tanı, İİAB sonucu malignite kuşkusu olarak değerlendirilen 2 olgunun ise 1 (% 50) tanesi malign, 1(% 50) tanesi ise benign postoperatif histopatolojik tanı almıştır. Bulgular Tablo 5’de özetlenmiştir. Olguların İİAB sonuçları ile postoperatif histopatolojik sonuçları arasında benign ve malign tanılar açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,226, p>0,05).

Tablo 5. İİAB sonuçlarının cerrahi sonrası histopatolojik tanılara göre dağılımı

İİAB SONUCU	Malign n (%)	Benign n (%)	Toplam n (%)	p
Foliküler neoplazi kuşkusu	13 (32,5)	27 (67,5)	40 (87,0)	
Hurtle hücreli neoplazi kuşkusu	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (8,7)	
Malignite şüphesi	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (4,3)	
Toplam	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100)	0,226

F -18 FDG PET/BT çekimlerinden önce hastaların açlık kan şekerleri ve TSH seviyeleri değerlendirildi. Olguların açlık kan şekeri değerleri ortalama $100,7 \pm 20,2$ mg/dl olarak bulunmuştur. Olgularda F-18 FDG PET/BT değerlendirmesini etkileyecek düzeyde glukoz metabolizma bozukluğu saptanmadı. Olgular ötiroidik labaratuvar değerlerine sahip olup TSH ortalama $1,8 \pm 3,3$ ’dir.

F-18 FDG PET/BT değerlendirmelerinde SUV max değerleri 0-1,5 arasında olan olgular bazal tutulum olarak değerlendirildi. SUVmax değeri 1,5’den fazla olan olgular FDG tutulumu olan olgular olarak değerlendirildi ve tutulum paternlerine göre gruplandırıldı. F -18 FDG tutulumu 17 malign patoloji tanısı almış hastaların 16 (%94,1) ’ında görüldü. 1(% 5,) olguda ise FDG tutulumu izlenmedi. Benign tanı almış olan toplam 29 olgunun 21 (%72,4) tanesinde FDG tutulumu izlendi. 8 (% 27,6) olguda ise F-18 FDG tutulumu izlenmedi.

F -18 FDG PET/BT değerlendirmelerinde FDG uptake görünümüne göre olgular fokal tutulum, diffüz tutulum, irregüler tutulum ve normal bazal tutulum olarak 4 ana kategoriye ayrıldı.

Malign histopatolojik tanılı 17 olgudan en çok 15 olguda (% 88,2) fokal tutulum, 1 (% 5,9) olguda irregüler tutulum 1 (% 5,9) olguda ise malign histopatolojik patolojiye rağmen normal bazal tutulum izlenmektedir. Benign histopatolojik tanılı olgularda ise en çok 17 (%58,6) olgu ile tiroid bezinde irregüler F-18 FDG tutulum görünümü izlenmiştir.

Malign olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde en çok fokal F-18 FDG tutulum paterni izlenmiştir($p=0,01$).

Tablo 6. Malign ve benign olguların FDG tutulum görünümlerine göre dağılımları

FDG Tutulum Paternleri	Malign Olgular n (%)	Benign olgular n (%)	Toplam n (%)	p
Fokal tutulum	15 (88,2)	2 (6,9)	17(37,0)	
Diffüz tutulum	0 (0,0)	2 (6,9)	2 (4,3)	
İrregüler tutulum	1 (5,9)	17 (58,6)	18 (39,1)	
Bazal tutulum	1 (5,9)	8 (27,6)	9 (19,6)	
Toplam	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100)	0,01

Olguların SUVmax değerleri karşılaştırıldığında malign olgularda ortalama $5,6 \pm 3,5$ benign olgularda ise $3,8 \pm 4,2$ tüm olgularda ortalama $4,5 \pm 4,0$ 'dır.Malign ve benign histopatolojik tanı almış olgularda SUVmax değerleri arasında anlamlı istatistik fark saptanmamıştır($p=0,160$).

Tablo 7. Olguların histopatolojik sonuçlara göre SUVmax değerleri

Histopatolojik Sonuçlar	SUVmax (ort$\pm$SD)	p
Malign olgular	5,6+/-3,5	
Bening olgular	3,8 +/- 4,2	
Tüm olgular	4,5 +/-4,0	0,160

Ort: ortalama değer

SD:Standart sapma değeri

Toplam 46 olguda postoperatif yapılan histopatolojik incemede elde edilen sonuçların dağılımı Tablo 8 ve Tablo 9'de gösterilmektedir.

Tablo 8.Histopatolojik tanıların malign olgulara göre dağılımı

Malign Histopatoloji Sonuçları	Olgu sayısı	Yüzde (%)	p
Papiller Ca	11	64,7	
Foliküler Ca	4	23,5	
Medüller Ca	2	11,8	
Toplam	17	100	0,001

Tablo 9.Histopatolojik tanıların benign olgulara göre dağılımı

Benign Histopatoloji Sonuçları	Olgu sayısı	Yüzde(%)	p
Nodüler Koloidal Guatr	13	44,8	
Foliküler adenom	9	31,0	
Lenfositik tiroidit	4	13,8	
Paratiroid adenom	2	6,9	
Dishormonogenetik Guatr	1	3,4	
Toplam	29	100	0,001

Malign olgularda nodüllerin transvers çapı $24,5\pm14,5$ mm, ön-arka çapları $18,9\pm12,1$ mm, benign olgularda ise transvers çap $27,2\pm12,4$ mm, ön-arka çap $16,5\pm7,6$ mm olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,5$).

Çalışmaya alınan olguların histopatolojik tanılarına göre olguların yaş, cinsiyet, nodül sayıları, nodül çapları (ilk çap transvers, ikinci çap ise ön-arka çaplarını göstermektedir), preoperatif İİAB sonuçları ile SUV max değerleri Tablo 10 ve Tablo 11 'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Malign Olgular

Olgu	Yaş /cinsiyet	Nodül sayısı	Nodül çapı (mm)	İİAB sonucu	SUVmax	Patoloji
1	43/K	Tek	13x13	FNK	4,7	Papiller CA
2	52/K	Multipl	37x20	FNK	6	Papiller CA
3	61/K	Multipl	15x15	FNK	9,8	Foliküler CA
4	71/K	Multipl	20x13	HHNK	5,9	Foliküler CA
5	31/K	Tek	11x9	HNNK	2,4	Medüller CA
6	49/E	Tek	12x12	FNK	5,7	Papiller CA
7	55/k	Tek	10x6	MK	4,6	Papiller CA
8	49/K	Tek	18x12	FNK	3,1	Foliküler CA
9	28/K	Tek	25x18	FNK	1,3	Papiller CA
10	61/K	Tek	49x25	FNK	14	Papiller CA
11	55/K	Multiple	28x20	FNK	1,8	Papiller Ca
12	49/K	Tek	11x7	FNK	4,4	Papiller CA
13	61/E	Multiple	55X56	HHNK	5,9	Medüller CA
14	50/K	Multiple	25x25	FNK	3,5	Papiller CA
15	65/E	Multipl	45x36	FNK	13	Papiller CA
16	47/K	Multiple	31x20	FNK	6,7	Foliküler CA
17	61/K	Multipl	16x15	FNK	3,3	Papiller CA

FNK: Folliküler neoplazi kuşkusu

MK: Malignite kuşkusu (ayrım yapılamamış)

HNNK: Hürtle hücreli neoplazi kuşkusu

CA: Karsinom

Tablo 11. Benign Olgular

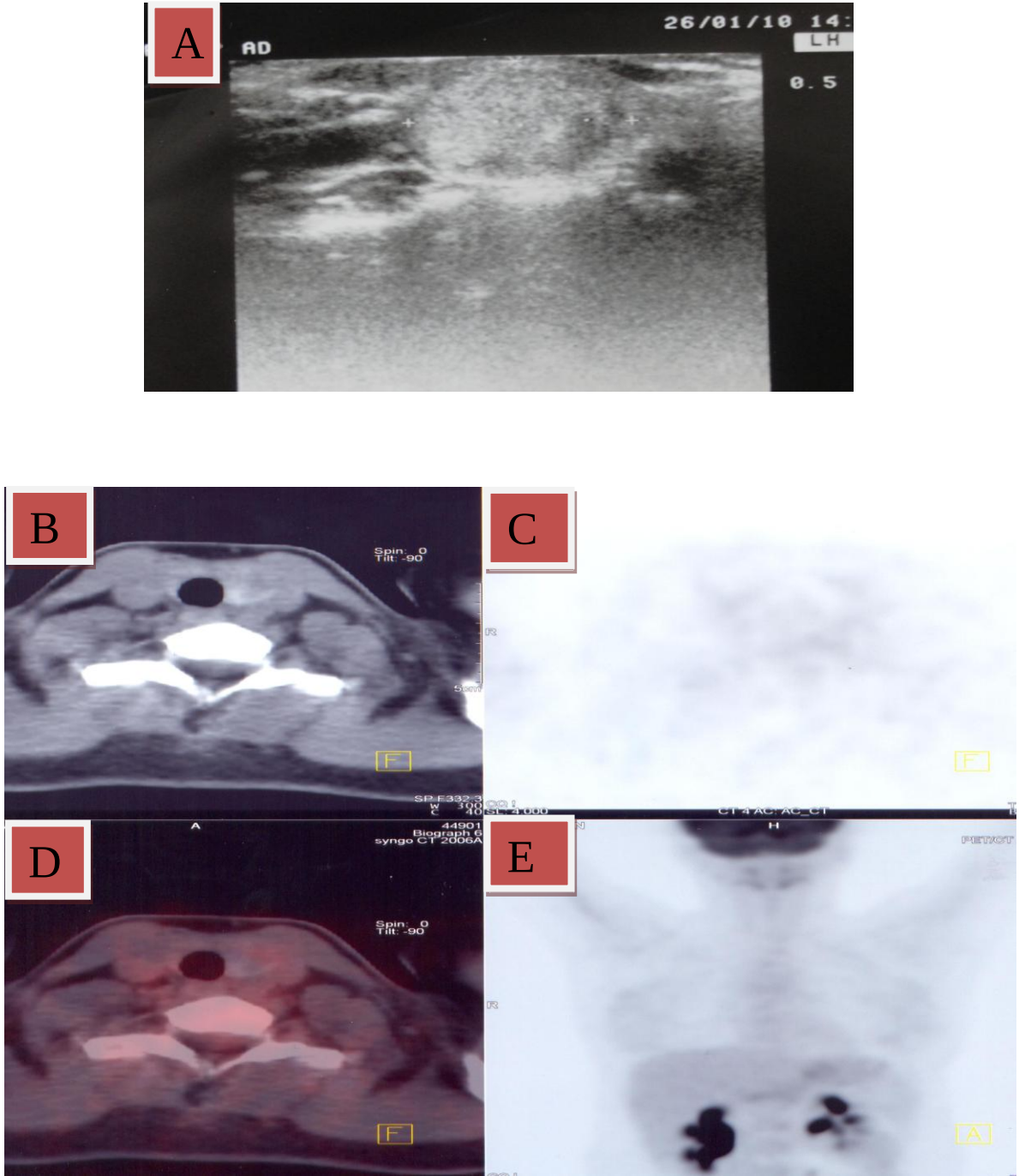
Olgu	Yaş /cinsiyet	Nodül sayısı	Nodül çapı (mm)	İİAB sonucu	SUVmax	Patoloji
1	50/K	Multiple	19x15	HHNK	21	Lenfositik tiroidit
2	64/K	Multiple	30x14	FNK	2,4	Foliküler adenom
3	39/K	Multiple	19x18	FNK	1,5	NKG
4	54/K	Multipl	14x12	FNK	2,6	Lenfositik tiroidit
5	32/K	Tek	48x18	FNK	1,2	Paratiroid adenom
6	24/K	Multiple	37x19	FNK	2,7	NKG
7	55//K	Tek	35x17	FNK	7,7	NKG
8	54/K	Multipl	48x22	FNK	2,5	NKG
9	45/K	Multipl	8x4	MK	1,3	NKG
10	48/E	Multiple	38x27	FNK	2,5	NKG
11	34/K	Tek	15x15	FNK	8,5	Lenfositik tiroidit
12	42/K	Tek	25x11	FNK	2,6	Foliküler adenom
13	63/K	Tek	17x10	FNK	1,4	Paratiroid adenom
14	36/K	Multipl	21x14	FNK	1,4	Foliküler adenom
15	54/K	Tek	10x6	FNK	1,5	Foliküler adenom
16	47/K	Tek	27x13	FNK	1,4	NKG
17	35/K	Multiple	23x23	FNK	1,8	NKG
18	60/K	Tek	7x6	FNK	1,5	NKG
19	66/E	Multiple	26x17	FNK	2,6	Foliküler adenom
20	56/K	Multipl	10x8	FNK	3,8	Lenfositik Tiroidit
21	64/K	Multiple	37x19	FNK	2,8	NKG
22	18/K	Multipl	34x21	FNK	5,2	Dishormonogenetik guart
23	56/K	Tek	29x23	FNK	1,9	Foliküler adenom
24	41/E	Multiple	53x37	FNK	3	Foliküler adenom
25	48/K	Multipl	38x25	FNK	14,5	NKG
26	39/K	Tek	36x31	FNK	3	Foliküler adenom
27	62/K	Multipl	32x16	FNK	3,9	Foliküler adenom
28	60/K	Multipl	27x15	FNK	3,4	NKG
29	74/K	Multipl	31x13	FNK	2,6	NKG

FNK: Foliküler neoplazi kuşkusu

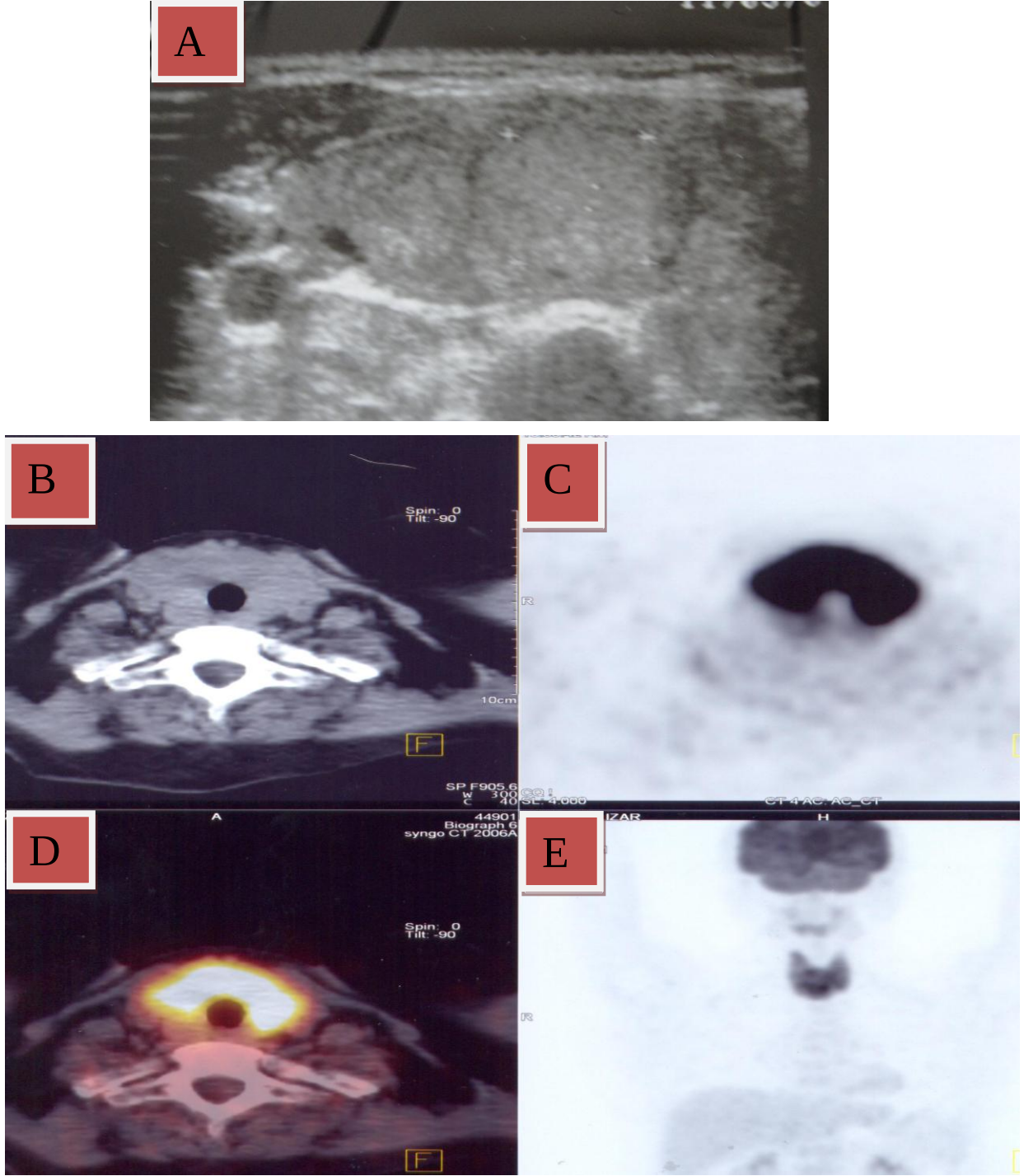
MK: Malignite kuşkusu (ayrım yapılamamış)

NKG: Nodüler koloidal guart

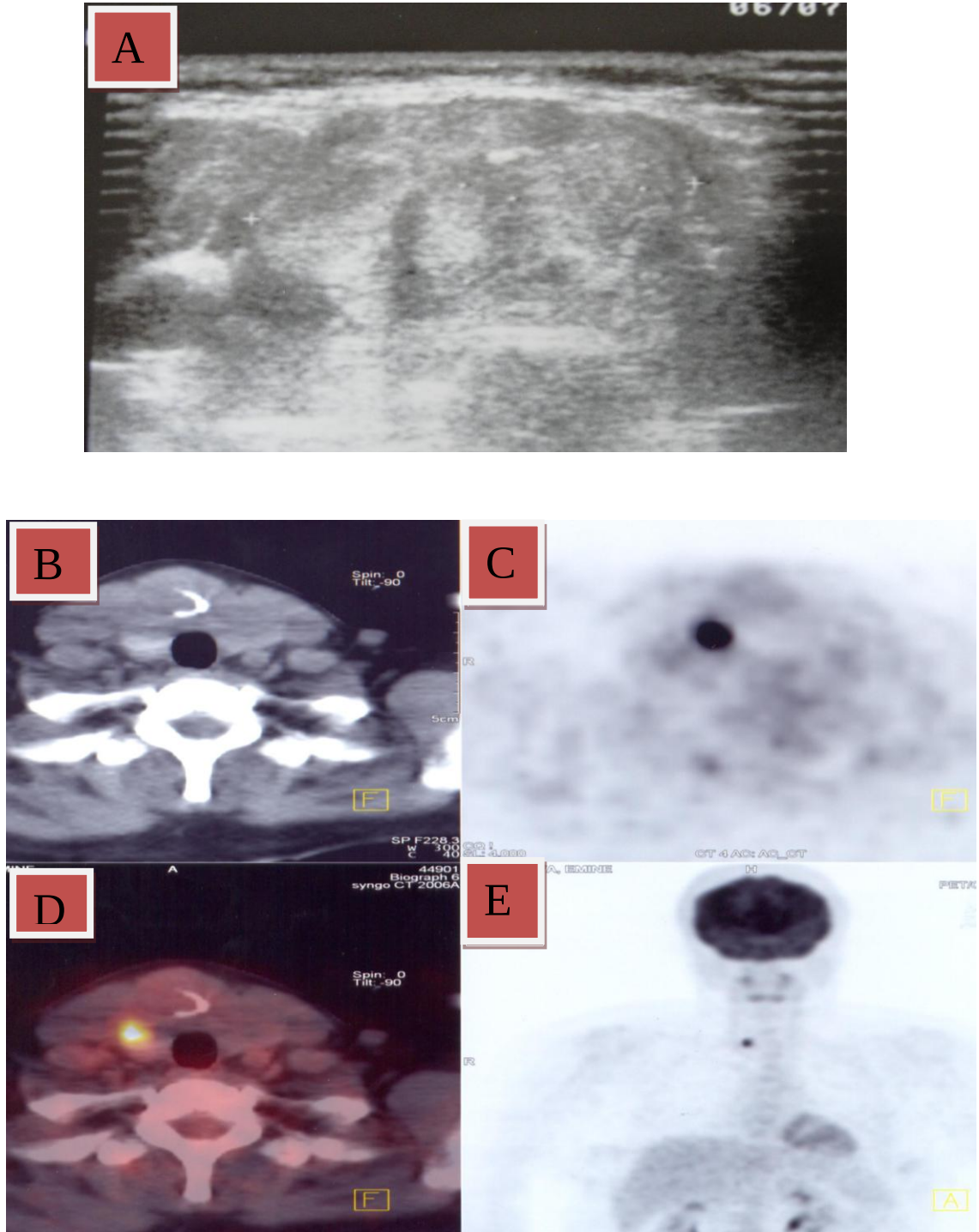
OLGU ÖRNEKLERİ



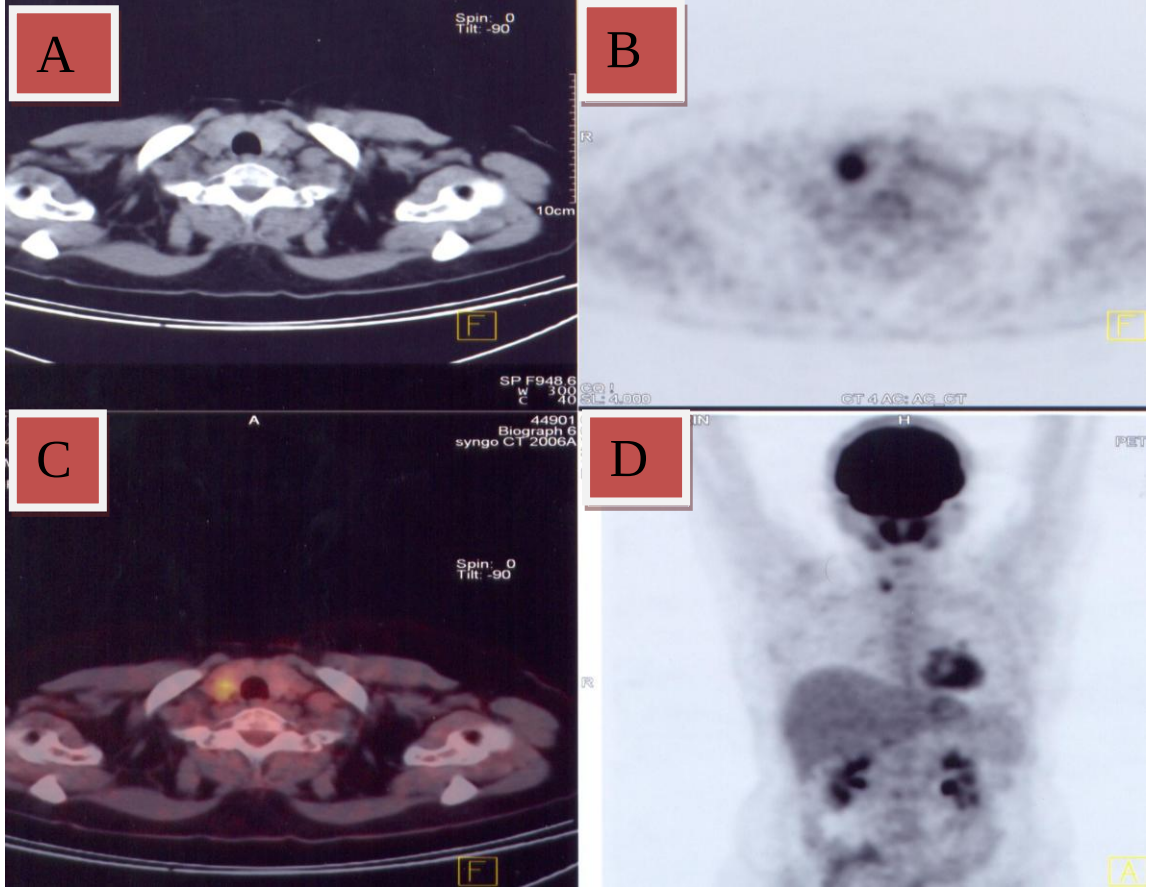
Şekil 2. 28 yaşında kadın hasta, Tiroid USG incelemede boyutlar normal sınırlarda, parankim homojen görünümündedir. Sol lob orta kesimde 25x18 mm boyutlarında düzgün sınırlı, küçük kistik dejenerasyon alanları içeren izoeoik soliter, solid nodülden yapılan İİAB sonucu folliküler neoplazi kuşkusu olan olguda postoperatif tanımlanan nodül alanında 1,5 cm çaplı papiller karsinom patolojik tanısı almıştır (A). BT görüntülerinde özellik izlenmemektedir (B). PET görüntülerinde tutulum saptanmadı (C,E). Füzyon görüntülerde bazal tutulum lehine aktivite mevcuttur (D, SUV max 1,3)



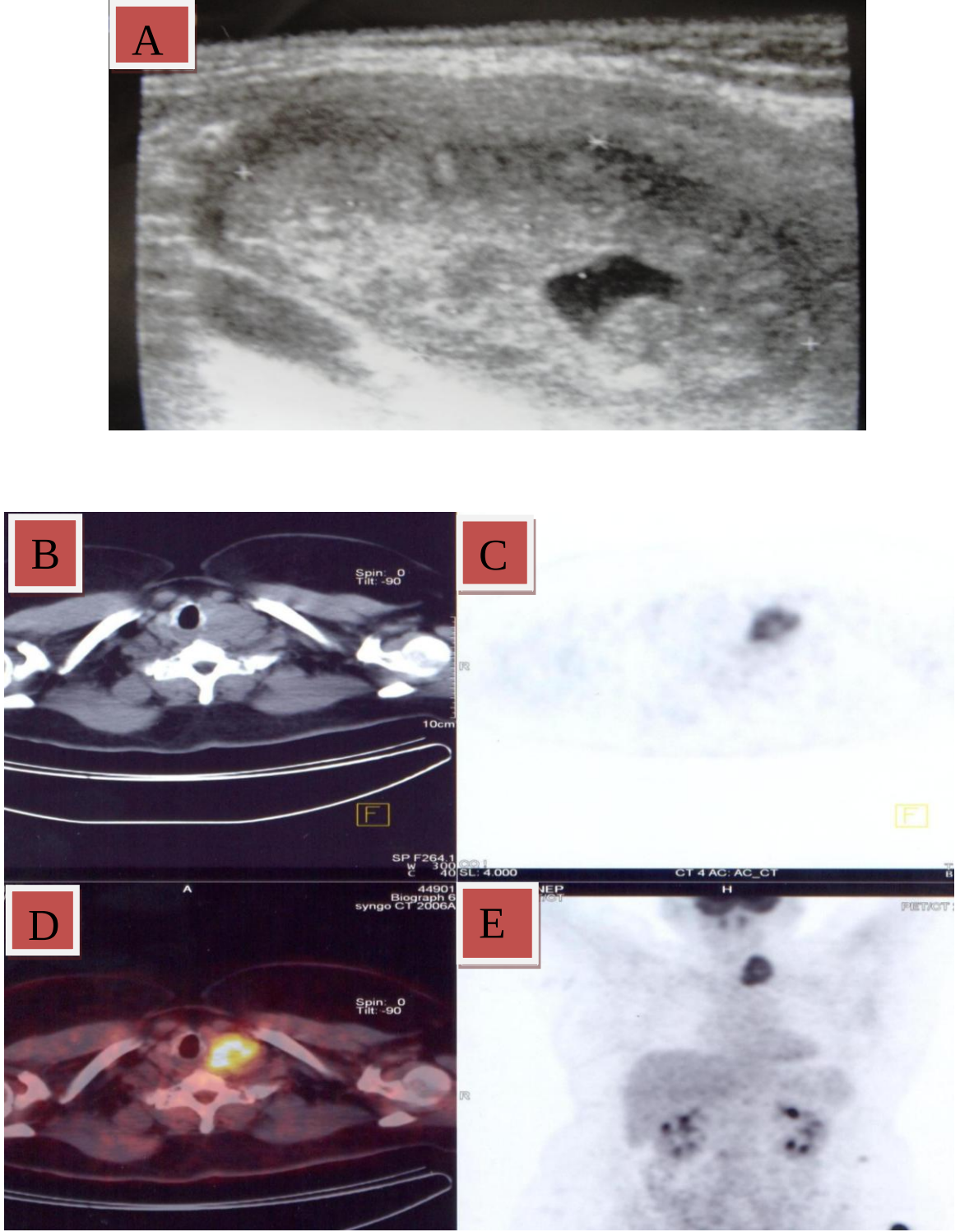
Şekil 3. 50 yaşında , kadın hasta, Tiroid USG incelemede her iki lob normalden büyük, parankim irregüler ekojenite özelliğinde, sağ lob-istmus birleşkesinde önde yerleşim gösteren 19x15 mm'lik izoeoik solid nodül izlendi (A) .İİAB sonucu Hürtle hücreli neoplazi kuşkusu idi. BT görüntülerinde tiroid lobları belirginleşmiş görünümündedir (B). PET ve Füzyon görüntülerinde tiroid bezi lokalizasyonu boyunca difüz artmış 18-FDG tutulumu izlenmektedir (C,D,E). SUV max 21 ölçülmüş olup, çalışmamızdaki en yüksek değere sahip olan olgu örneğidir. Postoperatif kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) histopatolojik tanısı almıştır.



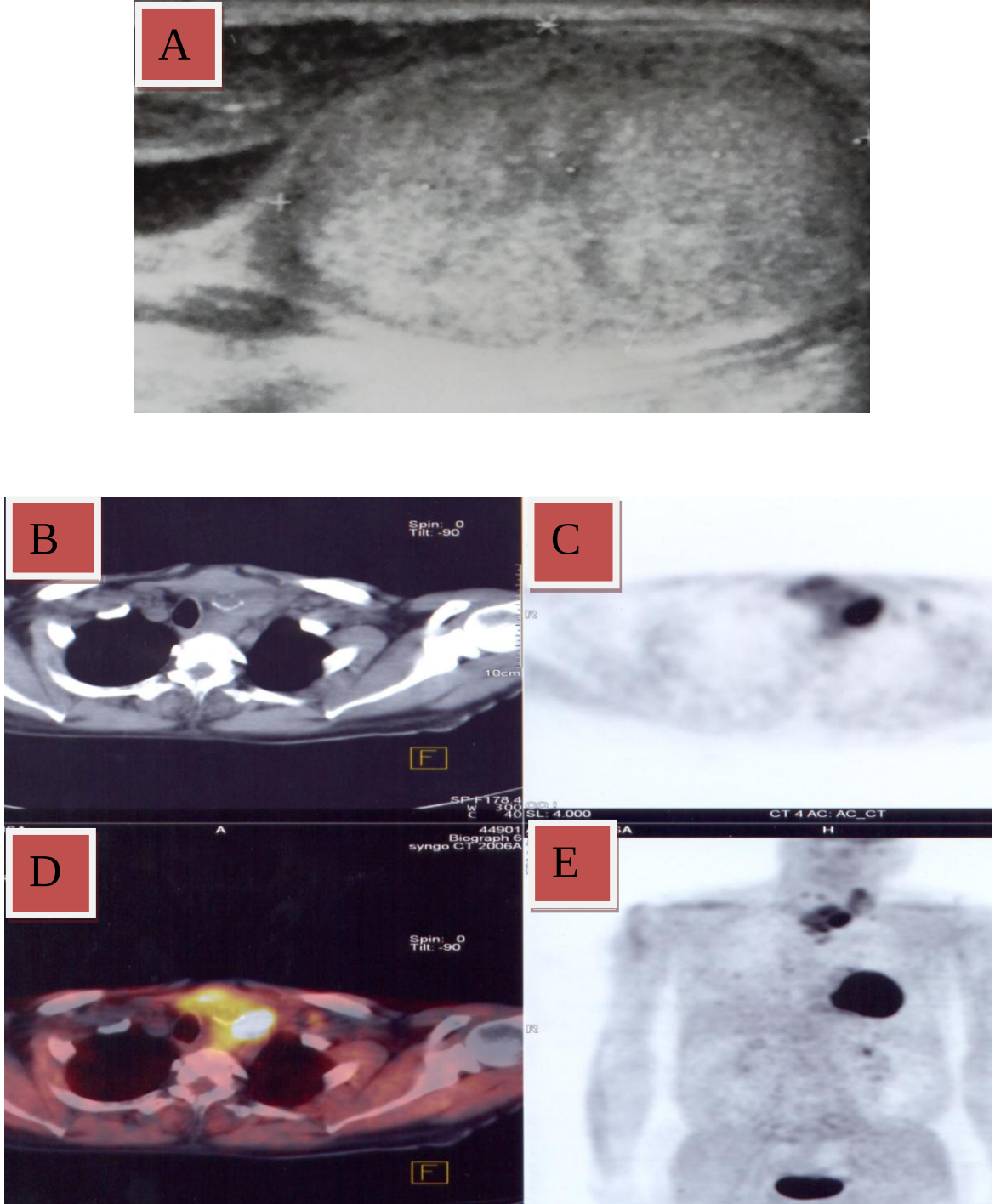
Şekil 4. 48 yaşında, kadın hasta, Tiroid USG incelemede’de her iki lob normalin üst sınırı boyutlarda, sağ lob- istmus birleşkesinde istmusa uzanan 38x25 mm boyutlarında makrokalsifikasyonlar ve küçük kistik dejenerasyon alanları içeren izoekoik solid nodül yapısı izlendi (A). İİAB sonucu Folliküler neoplazi kuşkusudur. BT görüntülerinde istmusa uzanan yarımay şeklinde kaba kalsifikasyon izlenmektedir (B).PET ve füzyon görüntülerinde nodülün sağ lob kısmında fokal tutulum izlenmektedir (C,D,E). SUV max 14,5 olup, postopetatif histopatolojik tanı nodüler koloidal guatr almıştır.



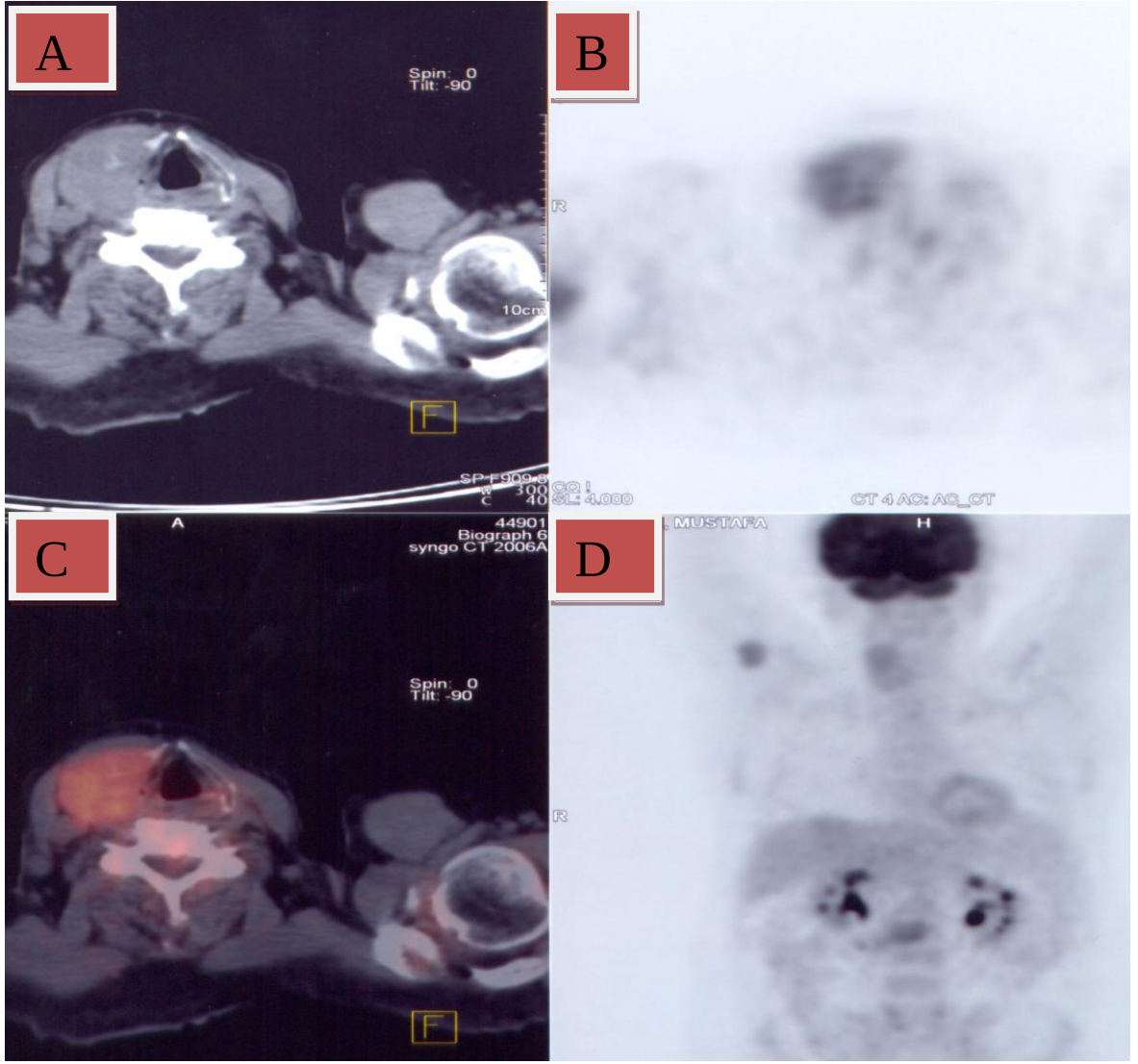
Şekil 5. 47 yaşında, kadın hasta, Tiroid USG incelemede sağ lobda 31x20 mm kistik dejenerasyon alanları içeren izoekoik solid nodül mevcuttur. BT görüntülerinde özellik izlenmedi (A). PET ve füzyon görüntülerinde sağ lobda fokal hiperaktif alan mevcuttur (B,C,D). SUV max değeri 6,7'dir. İİAB sonucu folliküler neoplazi kuşkusu olan olgu, postoperatif folliküler karsinom tanısı almıştır.



Şekil 6. 61 yaşında, kadın hasta, Tiroid USG incelemede,, sol lobun tamamına yakını kaplayan, santralinde kistik dejenerasyon alanı içeren 49x25 mm boyutlarında hipoeoik solid nodül izlendi (A).BT görüntülerinde sol lob normalden büyük ve hipodens görünümündedir (B). PET ve füzyon görüntülerde sol lobda geniş fokal tutulum mevcuttur (C,D,E). Lezyonun SUV max değeri 14'dir. İİAB sonucu folliküler neoplazi kuşkusunu oluşturan olgu, postoperatif papiller karsinom tanısı almıştır.



Şekil 7. 65 yaşında , erkek hasta Tiroid USG incelemede, sağ lob normal görünümlü olup, sol lob normalden büyük, multiple hipoekoik nodüller mevcuttur (A). Sol lobun büyük kısmını kaplayan 45x36 mm’lik internal irregüler parankim özelliği ve küçük kalsifiye alanlar içeren hipoekoik dominant nodülden İİAB yapıldı. BT görüntülerinde sol lob normalden büyük, trakeayı sağa deviye etmiş, kalsifikasyonlar gösteren hipodens alanlar şeklinde izlenmektedir (B) . PET ve füzyon görüntülerde dominant nodül lokalizasyonunda yoğun artmış fokal tutulum (SUV max 13), önde diğer küçük nodüllerde de fokal tutulum alanları izlenmektedir (C,D,E). İİAB sonucu folliküler neoplazi kuşkusu olan olgu, postoperatif papiller karsinom tanısı almıştır.



Şekil 8. 61 yaşında erkek hasta, Tiroid USG incelemede sağ lob normalden büyük, sağ lobun büyük kısmını kaplayan 55x56 mm'lik hipoeoik solid nodülden yapılan İİAB sonucu hürtle hücreli neoplazi kuşkusu tanısı mevcuttur. BT görüntülerinde sağ lob normalden büyük görünümündedir (A). PET ve Füzyon görüntülerde sağ lobda geniş nodül büyüklüğü boyunca fokal hiperaktif alanı izlenmektedir (B,C,D). SUV max değeri 5,9'dır. Postopetatif medüller karsinom histopatolojik tanısı almıştır.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri tiroid bezinde oluşan ve bezin normal dokusuna benzemeyen, farklı büyüklükte, yuvarlak veya oval kitlelerdir.¹⁸

Ülkemizin bazı bölgelerinde endemik şeklinde görülen tiroid nodülleri, genişçe bir popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Palpe edilebilen tiroid nodüllerinin sıklığı % 5–10 iken, USG ile bu oranın % 20–60 arasında değiştiği belirtilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazladır ve yaşla birlikte sıklığı artar. Tiroid nodüllerinde kanser riski % 1–10 (ortalama % 5) arasında değişmektedir. Nodüllerin yaklaşık %50'si soliter, %50'si ise multinodülerdir.¹⁹

Tiroid nodülünün yönetiminde en önemli adım nodülün malignite riskini belirleyebilmektir. Bunun için klinik değerlendirme ve İİAB en uygun yöntemlerdir. Klinik değerlendirme, öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, USG'yi içermektedir

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en yaygın tümörüdür.²³ Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturur.²⁴

Tiroid kanseri görülme sıklığı yılda 100 bin vakada 4-12 arasında değişmekle birlikte son yıllarda giderek artmaktadır. Diferansiye tiroid kanserler olan papiller ve folliküler kanserler tiroid kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluştururlar.⁷² Diferansiye tiroid karsinomlarının yıllık insidansı % 0,07 olup, 2003 yılında ABD'de yeni tanı konan yeni kanser vakaları içinde oranı % 1,6 olarak bildirilmiştir.²⁵

Diferansiye tiroid karsinomuna kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir.²⁴ Son çeyrek dekada tiroid karsinomu insidansında hızlı bir artış mevcuttur. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruziyetteki artış (özellikle nükleer silah denemeleri sonucu ortaya çıkan iyonize radyasyonun etkisiyle), kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler, ultrasonografideki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.^{26,27}

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 50,1±12,5 bulunmuştur. Toplam 46 olgu içinde 40 (% 87,0) kadın ve 6 (% 13,0) erkek dağılımı olup, malign histopatolojik tanı alan 17 olguda 14 (% 82,4) kadın ve 3 (% 17,6) erkek hasta bulunmaktadır. Literatür

bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda tiroid kanserleri kadınlarda yaklaşık 4,6 kat daha fazla bulunmuştur.

Tiroid nodüllerinin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde İİAB'nin rolü kanıtlanmıştır. Ortalama % 20 tiroid nodülü sitolojik olarak malignensi, şüpheli veya folliküler neoplazm olarak değerlendirilir. Bu lezyonların yaklaşık % 30'ı maligndir, ancak kesin teşhis için histopatolojik inceleme gerekir.⁷²

F-18 FDG PET/BT'in daha ileri değerlendirmeye kılavuzluk ettiği bir diğer alan da başka sebeplerle F-18 FDG PET/BT yapılan hastalarda saptanan rastlantısal tiroid nodülleridir. PET/BT ile beklenmeyen ek primer neoplazilerin saptandığı bilinmektedir. Ishimori ve arkadaşları bilinen veya şüphelenilen malign lezyon nedeniyle F-18 FDG PET/BT yapılan hastalarda ikincil malignensi görülme sıklığını rapor etmiştir. 1912 hastalık retrospektif çalışmada 79 (% 4,1) hastada şüpheli FDG tutan lezyon saptamıştır. Bunlardan 22 (% 1,2)'i histopatolojik incelemede malign olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada şüpheli tiroid lezyonlarının görülme sıklığı % 0,57 (11/1912) olarak bulunmuştur. Bu lezyonların 6/11 (% 54,5)'i histopatolojik incelemede malign olarak rapor edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda FDG tutulumu saptandığında tiroid lezyonlarında % 26,7- % 54,5 arasında değişen malignite oranları bulunmuştur.⁷²

Çalışmamızda 17 malign patolojik sonuca sahip olgularda 11 (% 64,7) papiller ve 4 (% 23,5) folliküler karsinom tespit edilmiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak papiller ve folliküler karsinom tiroid malignitelerinin yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (p<0,001). Medüller karsinom 2 (% 11,8) olguda tespit edildi.

Folliküler neoplazinin sitolojik tanısı, abondan folliküler hücrelerde az yada hiç kolloid içermeyen tabakalı, mikrofolliküler yada trabeküler patern olduğunda konulur. Bununla birlikte bu paternler folliküler adenom, folliküler karsinom, nodüler guatr ve papiller karsinom folliküler varyantında da bulunabilir. Bundan dolayı folliküler neoplazi vakalarında malign nodülleri, benign nodüllerden ayırt etmeye yarayan ek bir test arayışı mevcuttur. F-18 FDG PET/BT tiroid nodüllerinde malign tümörleri, benignlerden ayırt etmede faydalı olabilir. Kim J.M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada folliküler neoplazi sitolojik tanıli tiroid nodüllerinde malignitenin tahmininde preoperatif F-18 FDG PET/ BT'in yararlılığını değerlendirmişlerdir. Toplam 46 hasta (7 erkek, 39 kadın), ortalama yaş 44 (23-73 yaş aralığı) olup, tüm hastalar ötiroidiktir. 29 hastada soliter, 13 hastada ise tamamı solid olan 2 veya daha fazla nodül mevcuttur.

46 hastanın 36'ına lobektomi ve istmektomi yapılmıştır. Cerrahi sonrası yapılan patolojik inceleme 15 hastada malign (11 hastada folliküler karsinom, 2 hastada Hurtle hücreli karsinom 2 hastada ise papiller karsinom folliküler varyant), 21 hastada ise benign bulgular (11 folliküler adenom, 8 adenomatöz hiperplazi ve Hürtle hücreli adenom)tespit edilmiş. Bu hastaların USG'lerinde tespit edilen nodüllerin boyutları arasında anlamlı ilişki bulunmamış. F-18 FDG PET/ BT sonuçlarında ise normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında tüm nodüller hipermetabolik aktivite göstermiş olarak bulunmuştur. Malign nodüllerde SUVmax ortalama $3,6\pm3,5$ (0,9-15), benign nodüllerde ise ortalama $3,4\pm3,2$ (1,2-16,2) bulunmuştur. Malign ve benign nodüller arasında SUV max değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.³ Benzer olgu sayılarına sahip çalışmamızda; İİAB sonucu Folliküler neoplazi şüphesi olan 40 olguda postoperatif 13(% 32,5) malign, 27(% 67,5) benign patoloji sonuçları bulduk. Çalışmamızda malign olgularda SUVmax değerleri $5,6\pm3,5$, benign olgularda ise $3,8\pm4,2$ olup, anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benign nodüllerdeki glukoz metabolik aktivitesinin malign nodüller kadar yüksek olabildiği ve malign, benign nodülleri ayırtmak için herhangi bir belirleyici SUV max değeri bulunamamıştır. İİAB folliküler neoplazi kuşkusu taşıyan tiroid nodüllerinin yaklaşık % 20'inde karsinom bulunabilmesine rağmen çalışmalarında yaklaşık % 42 (15/36) oranında karsinom bulunmuştur. Preoperatif şüpheli tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT incelemenin kısıtlı değere sahip olduğu kanısına varmışlardır.³ Bizim çalışmamızda, İİAB sonucu folliküler neoplazi kuşkusu olan olguların histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde karsinom oranı %32,5(13/40 olgu)'dir. İİAB sonucuna göre malignite kuşkusu içeren tüm olgular karşılaştırıldığında ise karsinom oranı %37 (17/46 olgu)'dır.

Sebastianes F.M. ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada şüpheli sitoloji tanıılı tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında PET BT'in diagnostik doğruluğu ve cerrahi sonrası benign olduğu ispat edilen nodüllerde tiroidektomi sayısını azaltmada PET/ BT'in potansiyelini saptamak amaçlanmıştır. Toplam 42 hastanın (4 erkek, 38 kadın) hemitiroidektomi ve total tiroidektomi sonrası F-18 FDG PET/ BT bulguları histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı $45,3\pm16,3$ olup %50'inde soliter nodül izlenmiştir. Hastaların 11'i (% 26,2) iyi diferansiye tiroid karsinomu, 22'i (% 52,4) adenomatöz guatr, 8'i foliküler adenom (% 19,0) ve 1'i (% 2,4) papiller karsinom olarak saptanmıştır.

2,4) tiroiditis patolojik tanıları almışlardır.(Bizim çalışmamızda tiroid karsinom oranı % 37,0 benign patolojik tanıların oranı ise % 63,0'dır.) Malign tiroid nodüllerinin ortalama maksimum çapları ($4,1 \pm 2,6$ cm) benign nodüllerden ($2,6 \pm 1,2$ cm) büyük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı sayılmamıştır (t test $p=0,10$). Tiroid nodülünün boyutu ile SUV max değerleri arasında korelasyon bulamamışlardır (Spearman, $p =0,57$). SUV max seviyeleri malign nodülerde benign nodüllerden anlamlı ölçüde büyük değildir (Mann-Whitney test, $p =0,069$).Bütün malign nodüller fokal FDG uptakenine sahip olarak bulunmuştur. (sensitivite %100) Fokal tutulum artmış malignite riski ile ilişkilendirilmiştir (Fisher's exact test, $p =0,018$). Bu çalışmada benign tiroid nodülüne sahip 31 hastadan 12 hasta (% 39)'da F-18 FDG tutulumu izlenmemiştir. PET /BT öncesi karsinom olasılığı % 26'dan (42 hastanın 11'i), PET /BT sonrası %37'e yükselmiştir (30 hastanın 11'i). Birçok etkenin etkilemesine rağmen tiroid nodüllerinin PET/ BT ile değerlendirildiği analizlerde, fokal tutulum varlığının temel unsur olmalıdır sonucuna varmışlardır.² Bizim çalışmamızda 17 malign patolojik tanılı hastanın 15'inde (% 88,2) fokal tutulum, 1'inde (% 5,9) irregüler tutulum ve 1'inde (% 5,9) bazal tutulum izlenmiştir ($p=0,001$). 29 benign patolojik tanı almış olgunun yalnızca 2'inde (% 6,9) fokal tutulum izlenmiştir. Benign olgularda en çok 17 olgu (% 58,6) irregüler tutulum, 8 olguda (% 27,6) bazal tutulum ve 2 olguda (% 6,9) diffüz tutulum mevcuttur.

Geus-Oei ve arkadaşlarının şüpheli, kesin olmayan sitolojik tanılı çoğu palpalble tiroid nodüllerinde FDG/PET kullanılarak hemitroidektomi oranlarını azaltıldığını gösteren çalışmalarında; 44 adet İİAB sonucu malinite açısından şüpheli palpalble soliter tiroid nodüllü hastanın hemitroidektomi öncesi F-18 FDG PET görüntüleri ve histopatolojik sonuçları analiz edilmiştir. Literatür bilgileri olarak palple tiroid nodüllerinde % 15-20 hastada İİAB sonuçlarının malinite açısından şüpheli olduğu, hemitroidektomi gerektiren bu grupta malignite oranlarının % 15-20 oranında olduğu, % 80-85 hasta grubunda ise hemitroidektomi sonrası benign tiroid hastalıkları sonuçları elde edildiğinden hemitroidektomi oranlarını azaltmada F-18 FDG PET etkisini araştırmışlardır. Ortalama hasta yaşı 50 olan bu çalışmada 44 hastanın 6'ında 7 adet iyi sınırlı tiroid karsinomu saptamışlardır (2 hastada papiller karsinom, 3 hastada folliküler karsinom, 1 hastada aynı lobda büyük folliküler karsinom ve küçük papiller karsinom saptanmıştır). Tüm karsinomlarda artmış F-18 FDG tutulumu olup ortalama SUVmax

6,2 ± 6,7 bulunmuştur. Benign lezyonlarda da benzer artmış ortalama SUV max değerleri (7,9±8,9) bulunmuştur. Benign lezyonlar grubunda 13 nodüler hiperplazili hastanın 12'inde, 15 folliküler adenomlu hastanın 10'ında ve 7 hashimoto tiroiditli hastanın 3'ünde FDG tutulumu izlenmemiştir. F-18 FDG PET/ BT çalışmasını içeren tiroid nodüllerinin diagnostik algoritmasında; İİAB sonucu şüpheli vakalarda F-18 FDG PET/PET değerlendirilmesi yapılarak F-18 FDG tutulumu gösteren nodüllere hemitiroidektomi, tutulum göstermeyen nodüllerin ise gözleme alınmasını önermişlerdir. Bu algoritma ile hemitiroidektomi oranlarında % 66'a varan azalmanın olabileceğini belirtmektedirler¹ Bizim çalışmamızda ise fokal tutulum göz önüne alındığında hemitiroidektomi oranlarında % 63'e varan azalmanın olabileceği görülmektedir. Ancak malign olan 2 (% 11,7) olguda yanlış negatif sonuç elde edilmiştir.

Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı tiroid nodüllerinin preoperatif F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi ile ilgili çalışmada; 7 erkek ve 24 kadın toplam 31 hastadaki (Ortalama yaş 49) 48 nodüler lezyona yönelik İİAB, PET/BT ve cerrahi sonrası sonuçlar değerlendirilmiştir. 48 lezyonun 33'ü benign, 15'i malign nodüller olarak tanı almıştır. 15 malign lezyonun 8 tanesinde SUVmax'ın 5'den büyük olduğunu bulmuşlardır. Malign nodüllerde SUVmax (6,5±1,2) değerinin benign nodüllerden (2,4±0,4) anlamlı olarak yüksek olduğunu (p < 0,001) belirtmişlerdir. 33 benign lezyonda yalnızca 3 tanesinde (2 Hürtle hücreli adenom ve 1 multinodüler guatrli hastada) SUV max değeri 5'den büyük bulunmuştur. Malign nodüller için SUV max değerinin eşik değerinin 5 alınması halinde sensitivitenin % 60 olduğunu bulmuşlardır.⁷³

Normal tiroid bezinde ortalama SUVmax değeri 1,5±0,2'dir. Diffüz tutulum; ılımlı tiroid tutulumu normal varyasyon sayılabilir. İleri derecede diffüz tutulum Graves hastalığı ve kronik tiroiditte izlenir. Özellikle kronik lenfositik tiroidit de diffüz tutulumla sıkça rastlanılır. Fokal tutulum nonspesifik olup, benign ve malign nodüllerde izlenebilir.

Malign tiroid nodüllerini benign nodüllerden ayırt etmede çok sayıda SUV max eşik değeri önerilmiştir. Yayınlanmış olan eşik değerler büyük ölçüde varyasyon gösterdiğinden (2,0-8,5) bu değerlerin kullanılmasında dikkatli olunması gerekir. Benign- malign nodül ayırımında SUV max eşik değeri 2,0 alınarak yapılan çalışmalarda F-18 FDG PET/BT % 100 duyarlılık ve % 63 özgüllük göstermiştir.⁷⁴

PET görüntülerinde normal bir tiroid dokusunda, tiroid bezinin sınırlarını belirleyecek kadar yüksek bir F-18 FDG tutulumu olmaz. Tiroid bezinde diffüz olarak artmış F-18 FDG tutulumu kronik lenfositik tiroidit(Hashimoto tiroiditi) veya subakut tiroiditte olabilir. F-18 FDG PET/BT incelemede izlenen fokal tiroid lezyonları özellikle tutulum yoğun olduğunda anlamlı bir malinite riski taşır (% 30-40).Böyle bir durumda daha fazla görüntüleme yöntemi (USG kontrol) ve histopatolojik incelemeler yapılmalıdır.⁷²

Choi ve arkadaşlarını yaptığı tiroid karsinom öyküsü olmayan 1763 olguluk PET/BT çalışmasının retrospektif değerlendirilmesinde insidental tiroid lezyonları araştırılmıştır. % 4 oranında (70 olguda) fokal tiroid lezyonu izlenmiştir. İİAB ve USG ile izlemi yapılan 44 olgudaki 49 fokal tiroid lezyonunda yapılan histopatolojik incelemede 17 malign lezyon saptanmıştır. Fokal tiroid lezyonlarındaki kanser riskini %36,7 bulmuşlardır. Lezyonların USG boyutları ile SUV max değerleri arasında ilişki bulunmazken malign lezyonlarda SUVmax değeri benign lezyonlara göre yüksek bulunmuştur (Malign lezyonlarda SUV max $10,7 \pm 7,8$, benign lezyonlarda ise $6,7 \pm 5,5$). Lezyonlarda F-18 FDG tutulum paternlerinde çeşitli çalışmalarda farklılıklar rapor edilmelerine karşın fokal tutulum gösteren tiroid lezyonlarında malignite riskinin arttığını belirtmişlerdir.⁷⁵

Hales ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada; İİAB sonuçları malinite açısından şüpheli sitopatolojik sonuca sahip 15 tiroid nodüllü olguda F-18 FDG PET/BT sonuçları ile postoperatif sonuçlar karşılaştırılmıştır. Şüpheli sitopatolojik sonuçları preoperatif değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'in rolünü değerlendirdikleri bu çalışmada tiroid bezinde fokal tutulumun 2'den büyük SUV değerine sahip olduğu olgular pozitif F-18 FDG PET/BT çalışması olarak kabul edilmiştir. 15 olgunun yaş ortalaması 48 olup, 14 olgu kadın hastadır.8 olgu pozitif F-18 FDG PET/BT olarak kabul edilmiş olup, bu olguların 4 (% 50) tanesinde kanser bulunmuştur. Negatif F-18 FDG PET/BT olarak kabul edilen 7 olguda ise 3 (% 43) tiroid karsinoması tespit edilmiştir. 4 (% 57) olguda ise benign lezyonlar izlenmiştir. F-18 FDG PET/BT'in malign nodüllerde sensitivitesinin % 57, spesifitesinin ise % 50 olduğunu belirtmişlerdir. Bu konuda daha çok olgu sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varmışlardır.⁷⁶ Bizim çalışmamızda malign histopatolojik tanı 17 olgudan 1 tanesinde SUVmax değeri 1,3 olup bazal tutulum sınırları içinde kabul edilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tiroid nodüllerinden yapılan İİAB sonuçları malignite kuşkusu olan toplam 46 olguda preoperatif USG, İİAB sonuçları, PET BT sonuçları, lobektomi veya total tiroidektomi sonrası histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. 17 (% 37,0) olguda malign, 29 (% 63,0) olguda benign patolojik tanımlanmışlardır. Tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmektedir. Çalışmamızda yaklaşık 4,6 kat daha fazla bulunmuştur. En sık papiller ve folliküler karsinom görülmektedir. Nodüllerin soliter ve multiple olması ile nodüllerin USG incelemede ekojenite özellikleri ve çapları arasında benign- malign ayrımında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

PET/ BT çalışmalarında SUV max değerlerinde malign ve benign olgularda istatistiksel olarak anlamlı ayırt ettirici bir SUV max eşik değeri izlenmemiştir. FDG PET/ BT çalışmalarında malign ve benign nodüller arasındaki en ayırt ettirici özelliğin F-18 FDG tutulum paternlerinde olduğunu saptadık. Malign olgularda tiroid nodüllerinde belirgin şekilde fokal tutulum paterni izlenmektedir. Çalışmamızda bu oran 17 malign olgunun 15'inde (% 88,2) izlenmektedir. Benign olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde çok daha az izlenmektedir. Çalışmamızda 29 benign patolojik tanı almış olguların 2 (% 6,9)'inde saptadık.

Günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde FDG PET/BT çalışmalarının kısıtlı yeri olmakla birlikte çalışmamızda İİAB sonuçlarında malignite şüphesi olan olgularda nodüllerde fokal tutulum gösterenlerde artmış malignite riski nedeniyle cerrahi tedavisi, fokal tutulum göstermeyen yüksek SUV max değerlerine sahip olmayan nodüllerin ise izleme alınması ve İİAB kontrollerinin yapılmasının tiroidektomi oranlarını azaltmada yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Benzer şekilde başka nedenler ile çekilmiş F-18 FDG PET/BT çalışmalarında baş- boyun bölgesinin değerlendirilmelerinde tiroid bezinde insidental olarak saptanan tutulumların dikkatlice değerlendirilip, özellikle yoğun fokal tutulumların varlığında USG ve İİAB değerlendirmelerinin yapılması erken tanı açısından yararlı olacaktır. Tiroid bezinde yaygın diffüz tutulumlarda ise özellikle tiroidit açısından hastaların klinik olarak değerlendirilmeleri ve USG incelemeleri yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Belirlenmiş ve insidental olarak saptanan tiroid tutulumlarında yapılacak daha geniş sayılı çalışmalar ile tiroid nodüllerinde benign- malign ayrımında F-18 FDG PET/BT açısından daha yol gösterici bilgiler elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Geus-Oei LF, Pieters GFFM, Bonenkamp JJ, Madde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FHM, Oyen WJG. ¹⁸F-FDG PET GReduces Unnecessary Hemithyroidectomies for Thyroid Nodules with Inconclusive Cytologic Results *J Nucl Med* **2006**;47:770-775
2. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J, Chibana LK, Tomimori EK. Role of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Preoperative Assessment of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* **2007** **92**(11):4485-4488
3. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodulescytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab.*2007 **May**;92(5):1630-1634.
4. Kurata S, Ishibashi M, Hiromatsu Y, Kaida H, Miyake I, Uchida M, Hayabuchi N. Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditi. *Ann Nucl Med.* **2007**Aug;21(6):325-30. Epub 2007 Aug 27.
5. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol.* **2001** Mar;2(3):157-64. Review.
6. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M,Takagi S, Takahashi W, Suzuki Y, Horiuchi M. Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* **1998**;207:775–8.
7. Ramos CD, Chisin R, Yeung HW, Larson SM, Macapinlac HA. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. *Clin Nucl Med* **2001**;26:193–7.
8. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroidnodules with positron emission tomography. *Surgery.* **1993** Oct;114(4):728-34; discussion 734-5.
9. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med*, **2002**; 29(Suppl 2): 425-8.
10. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, **1997**: 8-14.
11. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomy of The Thyroid Gland. In Surgical Anatomy and Technique*. 1th ed, New York: Springer-Verlag, **1995**: 31-44.
12. Dere F. *Anatomi*. 1. baskı, Ankara: Esra yayınevi, **1990**: 497-502
13. Kuran O. *Sistematik Anatomi*. 3.baskı, İstanbul: Filiz kitabevi, **1993**: 631- 632.
14. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, **1997**: 214-227.
15. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **1996**: 1523-1524.
16. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*. 3.baskı, İstanbul: Nobel/W.B.Saunders, **1989**: 1293-1309.

17. **Greenspon FS, Dong MD and BJ.** *Temel ve Klinik Farmakoloji.* 6th ed, Ankara: Barış Kitabevi, **1995**; 770-771.
18. **Castro MR, Gharib H. Thyroid disorders.** Thyroid nodules. In :Evidencebased Endocrinology. Camacho PM, Gharib H. Sizemore GW eds. Lippincot Williams Co and Wilkins Co Philadelphia 2003;pp:39-73.
19. **Demircan O.** Tiroid Nodüllerine Cerrahi Yaklaşım *Endokrinolojide Diyalog* **2008**; 4:(Özel Sayı) 231-235
20. **Kibar M.** Tiroid Nodüllerine Yaklaşım. *Endokrinolojide Diyalog* **2008**; 4:(Özel Sayı) 237-238.
21. **Kabalak T.** *Tiroid El Kitabı.* Birinci Basım,İzmir; İzmir Güven Kitapevi,**2009**;220-223, 326-327,345
22. **Castro MR, Gharib H.** Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann. Intern Med.* **2005**;142 (11): 926-31
23. **Jameson JL, Weetman AP.** *Disorders of the thyroid gland.* In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds; Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 th Edition, New York: The Mac Graw Hill Companies, **2005.** ch 320, pp 2014-2126
24. **Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors.** In: **DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.** *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2005.** ch 34 pp 1502-19.
25. **Lazar V, Bidart JM, Caillou B ,Frydman R,Bellet D, Filetti S..** Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroidspecific genes. *J Clin Endocrinol Metab.* **1999** Sep;84(9):3228-34.
26. **Mazzaferrri EL, Kloos RT.** Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **2001** Apr;86(4):1447-1463.
27. **Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L.** Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? *Report from the French Thyroid Cancer Committee.* *Thyroid* **2004** Dec;14(12):1056-1060.
28. **I. Ross McDougall.** *The thyroid disease in clinical practice* 1. ed. Chapter 8. Publish by Chapman and Hall. London Cambridge **1992.**
29. **Robbins and Kumar.** *Basic Pathology.* 4th ed. Chapter 20. pp 684 -687. Published by W.B. Saunders Company, Philadelphia **1987.**
30. **Figge J.** Molecular pathogenesis of thyroid cancer. In: Wartofsky L, eds.:*Thyroid Cancer: A Compherensive Guide to Clinical Management,Tatowa New Jersey: Humana Press, 2000.* ch 6, pp 57-75.
31. **Collins SL.** *Thyroid cancer: controversies and ethiopathogenesis.* In thyroid disease: second edition: Falk SE. Lippincot Raven. Philadelphia pp **1997**; 495-564.
32. **Hirabayashi RN, Lindsay S.** The relationship of thyroid carsinoma and chronic thyroiditis . *Surg Gynecol Obstet* **1965**;121:243-252.
33. **Hedinger C, Williams ED, Sobin LH.** Histological typing of tyroid tumours. International histological classification of tumors. *World Health Organization, vol. 11, Second Edition,* Springer-Verlag, Berlin, **1988.**

34. **Wartofsky L.** Papillary carcinoma: clinical aspects In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Totowa New Jersey: Humana Press, **2000**. ch 16, pp 185-192.
35. **Muro-Cacho CA, Ku NN.** Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* **2000** May-Jun;7(3):276-87.
36. **Chan JKC, Rosai J.** Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopatologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* **1987**; 1: 123-130.
37. **Carcangiu ML, Bianchi S.** Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Clinicopatologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* **1989**; 13: 1041-1049.
38. **Evans HL.** Columnar cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* **1986**; 85: 77-80.
39. **Johnson TL, Llyud RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC.** Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* **1988**; 12: 22-27.
40. **Mills S.E.** *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, **2004**; 564-572.
41. **Berho M, Suster S.** The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* **1997**; 28: 47-53.
42. **Mazzaferri EL.** *Thyroid cancer*. In: Becker KL eds.: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2001**. ch 40, pp 382-396.
43. **Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J.** Poorly differentiated "insular" thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* **1984**; 8:655-668.
44. **Brownell G, Burnham C.** MGH Positron Camera. In: Freedman G, Editor, Tomographic Imaging in Nuclear Medicine. **Society of Nuclear Medicine**, New York, pp. 154-164, 1973.
45. **Burnham C, Brownell G.** A Multi-Crystal Positron Camera. *IEEE Trans Nucl Sci NS* **1972**; 19: 201-205.
46. **Anger H.** Gamma-Ray and Positron Scintillation Cameras. *Nucleonics*; **1963**.21: 56-59,
47. **Muehlelehner G, Buchin M, Dudek J.** Performance Parameters of Positron Imaging Camera. . *IEEE Trans Nucl Sci NS* **1976**; 23: 528-537.
48. **Sorenso JA, Phelps ME.** *Physics in Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune & Stratton Inc, **1987**.
49. **Brushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM JR, Bone JM.** *The Essential Phycics of Medical Imaging*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, **1994**.
50. **JAMA Council on scientific Affairs.** PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. *JAMA*; 259: 1854-1860, **1988**.
51. **Fahey FH.** Data Acquisition in PET Imaging. *Nucl Med Technol* **2002**; 30: 39-49.
52. **Fahey FH.** PET Instrumentation. *Radiol Clin N Am* **2001**; 39: 919-929.
53. **Knesaurek K.** New Developments in PET Instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med* **2001**; 42: 1831-1842.

54. **Delbeke D.** Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* **1999**; 40: 591-603.
55. **Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W.** Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* **2001**; 42: 9-16.
56. **Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK.** Positron emission tomography with 2-18f fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* **2000**; 126: 560-574.
57. **Küçük Ö.** Tiroid Kanseri Takibinde PET CT. *Endokrinolojide Diyalog* **2007**; 4: 244-246.
58. **Lowe VJ, Naunheim KS.** Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax* **1998**; 53: 703-712.
59. **Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, Casella V, Chistman DR, Fowler JS.** Radiofarmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*; **1977**. 18: 990-996,
60. **Goerres GW, Von Schulthess GK, Hany TF.** Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR* **2002**; 179: 1337-1343.
61. **Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF.** Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technical issues. *J Nucl Cardiol* **2001**; 8: 75-88.
62. **Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C .** Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-(18F) Fluoro-L-Dopa with 18F-FDG and 15O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med* **2001**; 42: 248-256.
63. **Delbeke D.** Verbal communication. *GE PET Masters Series Clinical PET*, **2002**; Sept 18-20.
64. **Jerusalem BG.** Whole-body positron emission tomography using 18-F-Fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood* **1999**; 94 (2): 429-433.
65. **Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS.** Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology* **2002**; 224: 783-787.
66. **Brink I** Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* **2001**; 42: 591-595.
67. **Jadvar H, Parker JA.** Tiroid Kanseri, Çeviri Tunacı A. *Klinik PET/CT*, Nobel Tıp Kitapevleri, **2008**:107-110
68. **Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Frydman R, Bellet D, Filetti S.** Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid specific genes. *J Clin Endocrinol Metab.* **1999** Sep;84(9):3228-34.
69. **Schönberger J, Rüschhoff J, Grimm D, Marienhagen J, Rümmele P, Meyringer R..** Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* **2002** Sep;12(9):747-54.
70. **Tan GH, Gharib H.** Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* **1997** Feb 1;126(3):226-31.

71. **Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK.** 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope*. **2005** Jun;115(6):1074-8.
72. **PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar** II. Baskı Çeviri editörleri: Biray Caner, Ömer Uğur, M. Fani Bozkurt Bölüm;8.8
73. **Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO.** Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT *Surgery*, **2007** Jan;141(1):121.
74. **Lin EC, Alavi A.** *PET and PET/CT A Clinical Guide*. Çeviri Başoğlu T.,Mavi A.Habitat Yayıncılık; İkinci baskı;2011
75. **Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ.** Focal Thyroid Lesions Incidentally Identified by Integrated /CT: Clinical Significance and Improved Characterization. *J Nucl Med* **2006**;April 47(4):609-615
76. **Hales NW, Kreml GA, Medina JE.** Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules ? *American Journal of Otolaryngology- Head and Neck Medicine and Surgery* 29 (**2008**);113-118

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yasemin AKTAR

Doğum Tarih ve Yeri : 20.05.1970 KOZAN

Medeni Durumu : Evli, 2 çocuklu

Adres : Toros Mh. 78114 Sk. Hayal Park Sitesi A Blok No:13
Çukurova /ADANA

Telefon : 0 (322) 234 34 03

E-posta : ypehlivanaktar@hotmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi (1995)

Görev Yerleri : Birecik merkez 1 nolu SO Şanlıurfa (1995-1998)
Eskişehir 13 nolu SO (1998-2004)
Birecik merkez 1 nolu SO Şanlıurfa (2004-2006)
Çukurova Üniversitesi Nükleer Tıp -Anabilim Dalı
(2006-2012)

Dernek Üyelikleri : Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Yabancı Dil : İngilizce