



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

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE NÜKS VE/VEYA METASTATİK  
HASTALIK ŞÜPHESİNDE PET-BT'NİN KLİNİK ÖNEMİ**

**Dr. Gani DUMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2011**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE NÜKS VE/VEYA METASTATİK  
HASTALIK ŞÜPHESİNDE PET-BT'NİN KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Gani DUMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Eray ALPER

BURSA-2011

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
I. Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler.....	2
1.Tiroid Bezi Anatomisi.....	2
2.Tiroid Bezi Histolojisi.....	4
3.Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	5
II. Tiroid Tümörleri ile Genel Bilgiler.....	6
1.Tiroid Kanserlerinde Etyopatogenez.....	6
2.Tiroid Tümörlerinin Sınıflaması.....	7
3.Diferansiye Tiroid Karsinomları.....	8
4.Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler.....	10
5.Tiroid Kanserlerinde Evreleme.....	12
6.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Görüntüleme Yöntemleri.....	14
7.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri.....	20
8.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Başlangıç Tedavisi.....	21
9.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip.....	24
10.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Gelişen Nüks/Metastatik Hastalığın Tedavisi.....	26
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	43
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	50

## ÖZET

Papiller tiroid kanseri hastalarında sağ kalım çok yüksek olmakla birlikte, rekürrens ve/veya metastatik hastalık görülme riski az değildir. Yapılan takiplerde karşılaşılan problemlerden birisi tiroglobulin (Tg) değeri yüksek iken rekürrens ve/veya metastatik odağın tüm vücut iyot tarama veya radyolojik yöntemlerle bulunamamasıdır.

Bu çalışmanın amacı Tg değeri yüksek, tüm vücut iyot tarama veya radyolojik görüntülemelerin ise rekürrens veya metastatik hastalık açısından negatif, şüpheli veya yetersiz olduğu papiller tiroid kanseri hastalarında flor 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (F18-FDG PET-BT)'nin değerinin incelenmesidir.

Çalışmamızda Ocak 2008-Haziran 2011 tarihleri arasında Anabilim Dalı'mız PET-BT ünitesinde çekimleri yapılan 28 papiller tiroid karsinom hastası retrospektif olarak incelendi. PET-BT görüntüleri hastaların PET-BT çekimi hemen öncesi ve sonrasında yapılan boyun ultrasonografi (USG), BT, manyetik rezonans (MR) veya iyot (I)-131 tüm vücut tarama gibi görüntülemelerinin sonuçları, Tg düzeyleri, biyopsi yapılmış veya opere olmuşlarsa patoloji sonuçları gibi takip bilgileriyle karşılaştırılarak değerlendirildi.

28 PET-BT çalışmasının sonuçları 16 çalışmada gerçek pozitif, 7 çalışmada gerçek negatif, 4 çalışmada yalancı pozitif, 1 çalışmada yalancı negatif idi. Çalışmamızda PET-BT'nin nüks ve/veya metastaz odağını saptamadaki duyarlılığı %94.1, özgüllüğü %63.6, pozitif prediktif değeri (PTD)'sini %80, negatif prediktif değeri (NTD)'sini % 87.5, doğruluğu ise %82.1 olarak bulundu.

F18-FDG PET-BT, Tg değeri yüksek olduğu için rekürrens ve/veya metastaz şüphesi bulunan, ancak ne tüm vücut iyot taramalar ne de radyolojik yöntemlerle hastalık odağının saptanamadığı hastalarda güvenle kullanılabilecek bir tanı metodudur.

**Anahtar Sözcükler:** PET-BT, tiroid kanseri, tiroglobulin.

## SUMMARY

### **The Role of PET-CT in Papillary Thyroid Cancer Patients with the Suspicion of Recurrence and/or Metastatic Disease**

Although survival in papillary thyroid carcinoma is very high, presence of recurrence and/or metastatic disease is not rare. During the controls, if thyroglobulin (Tg) value is high, but on the other hand if neither whole body radioiodine scans nor radiological diagnostic methods can detect the recurrence and/or metastasis, then the clinician comes to a complicated point.

In this investigation, we aimed to determine the role of fluorine-18-fluoro deoxy glucose positron emission tomography / computed tomography (F18-FDG PET-CT) in papillary thyroid cancer patients with high Tg levels whose whole body radioiodine scans or radiological methods fail to show the recurrent or metastatic sites.

We evaluated 28 papillary thyroid cancer patients retrospectively who had PET-CT scans between January 2008 and June 2011 in our department. The results of PET-CT were compared with other data such as ultrasonography (USG), CT, magnetic resonance (MR), and whole body radioiodine scans which were done after the PET-CT scan. Also Tg levels during the controls, the histopathologic results of biopsies or operations were taken into consideration.

There were 28 PET-CT scans and in 16 studies, the PET-CT results were true positives, in 7 studies the results were true negatives, in 4 study the result was false positives, and in 1 study the results was false negative. The sensitivity of PET-CT in detecting recurrent or metastatic foci was % 94.1, specificity was % 63.6, positive predictive value was % 80, negative predictive value was % 87.5, and the accuracy was % 82.1.

F18-FDG PET-CT can be used to detect recurrence and/or metastases in patients who have high Tg levels, but negative radioiodine scans or radiological findings.

**Key words:** PET-CT, thyroid cancer, thyroglobulin.

## GİRİŞ

Tiroid kanserleri ender görülen kanser tiplerindedir. Kadın kanserlerinin %1.6'sı, erkek kanserlerinin ise %0.6'sını oluştururken kanser ölümlerinin de %0.5'inden sorumludur (1). Kadınlarda daha sık görülür. Genç popülasyonda kadın/erkek oranı 4'e 1 iken, yaş arttıkça bu oran 1.5'e 1 olarak değişir. Özellikle 25-35 yaş arası genç kadınlarda sık görülür (1).

Tiroid kanserlerinin köken aldıkları hücreler farklılık gösterebilmektedir. Epitelyal tiroid kanserleri arasından papiller ve folliküler tiroid kanserleri, yayılım paternleri, rekürrens ve metastaz özellikleri açısından diğer tiroid kanserlerinden ayrılır ve iyi diferansiye tiroid kanserleri (İDTK) olarak adlandırılır. En önemli özellikleri normal tiroid hücrelerinin temel biyolojik özelliklerini taşımalarıdır. Tiroglobulin (Tg) sentezleyebilir ve sodyum-iyot taşıyıcısı (NIS) bulunduğu için iyot yakalayabilirler. Bu sayede tedavilerinde diğer tiroid kanserlerinden farklı olarak radyoaktif iyot (RAİ) kullanılır. Prognoz ve sağ kalım açısından diğer tiroid kanserlerinden büyük farklılık gösterirler.

İDTK'i hastalarında 10 yıllık sağ kalım %85-99 gibi yüksek oranlarda görülmekle beraber hastaların %5-24'ünde persistan veya rekürren hastalık gözlenir. Her ne kadar İDTK'i hastalarında kullanılan en spesifik tedavi radyoaktif iyot tedavisi olsa da, rekürren veya metastatik hastalığı olanların %20-30'unda iyot yakalama yeteneğinin kaybolduğu, tüm vücut iyot taramalarının Tg değerinin yüksek olduğu durumlarda bile negatif olmasından anlaşılır (2).

Papiller tiroid kanseri (PTK)'nde iyot tutan rekürrens oranının %50-60, folliküler tiroid kanseri (FTK)'nde ise %64-67 arasında olması (3) sebebiyle cerrahi sonrası ilk denenecek tedavi olan RAİ tedavisi ile sonuç alınamazsa, hastalarda hangi tedavi ile devam edileceğinin kararını vermek komplike bir süreçtir. Radyoaktif iyot tutulumu göstermeyen rezidü veya metastatik diferansiye tiroid kanseri (DTK) hastalarında, hastalık odaklarını göstermede tüm vücut iyot taramalar kullanılamaz. Bunun yerine şimdiye kadar bu durum için sıklıkla kullanılan ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi

(BT), manyetik rezonans (MR) gibi radyolojik metodlar ve talyum-201 (TI-201), teknesyum-99m-metoksiizobütilizonitril (Tc99m-MİBİ), Tc99m-tetrofosmin gibi nonspesifik radyonüklid yöntemlerin başarı oranı her zaman fazla değildir. 2009 yılında yayımlanmış olan son American Thyroid Association (ATA); yani Amerikan Tiroid Birliği kılavuzunda da belirtildiği gibi flor 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET-BT) bu amaç için sıklıkla kullanılmaya başlanan ve gerek hastalık lokalizasyonunu belirlemede gerek hastalık prognozunu göstermede oldukça başarılı sonuçları olan bir radyonüklid görüntüleme yöntemidir (4).

## **I. Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler**

### **1. Tiroid Bezi Anatomisi**

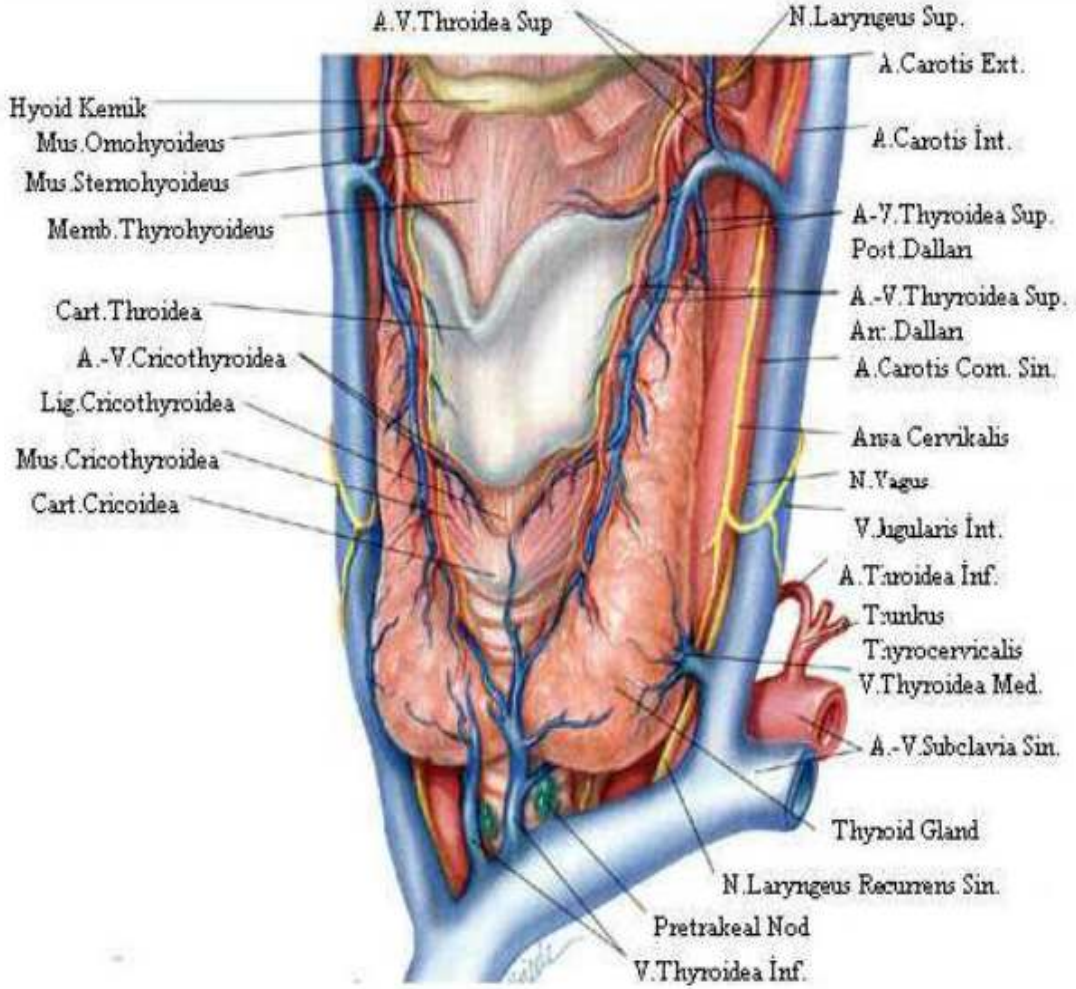
Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Ayrıca; bu yapılara ilave olarak, % 50-80 oranında bulunan, istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (5).

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 fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Posteromedialde özefagus 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.

Şekil-1'de görüldüğü gibi bezin kanlanması süperior ve inferior tiroidal arterler 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. Inferior tiroidal arter genellikle trunkus tiroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Nadir olarak arkus aortadan çıkan ve inferiorlardan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur.



**Şekil-1:** Tiroid bezi anatomisi.

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 (6).



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

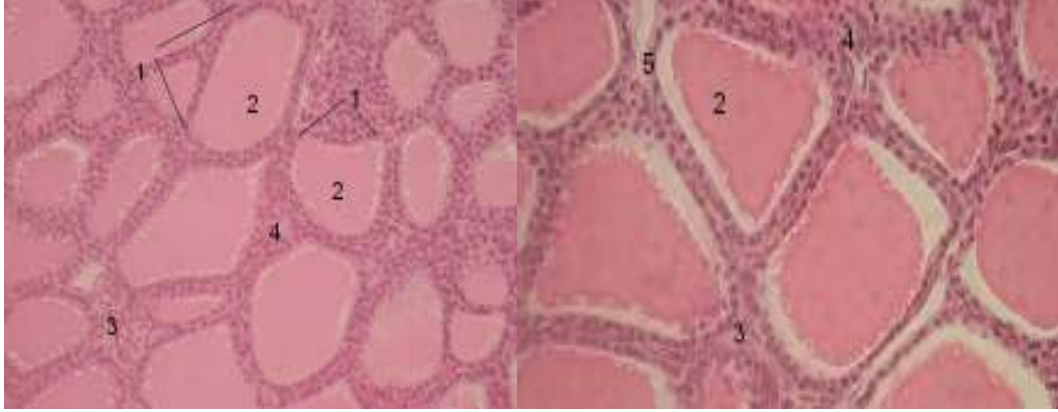
Innervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar (7).

## **2. Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid bezi, embriyolojik gelişim esnasında dilin foramen cecum kısmından gelişir. Tiroglossal kanaldan geçerek fetal hayatın 7. haftasında boynun ön tarafına ulaşır (8).

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  $3 \times 10^6$  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 hücrelere aynı zamanda A, B, C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tiroisit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, tiroid stimüle edici hormonunun (TSH) etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurthle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşılık fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nin kontrolünde değildir. Şekil-2'de tiroid follikülü ve bunu oluşturulan hücreler gösterilmektedir.



**Şekil-2:** Tiroid bezi histolojisi. 1. Tiroid follikülü, 2. Koloid ile dolu tiroid follikül lümeni, 3. Kan damarları, 4. Parafolliküler (C) hücre, 5. Tiroisitlerce oluşturulan tiroid follikül duvarı.

### 3. Tiroid Bezi Fizyolojisi

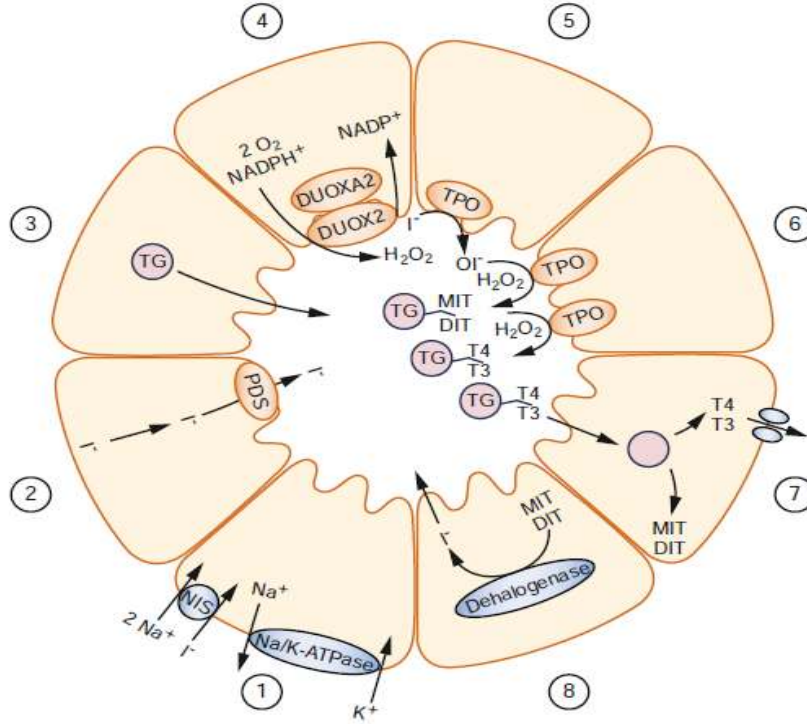
Tiroid bezi folliküler hücrelerinden tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) hormonları salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

İyot, tiroid hormonlarının sentezi için gereklidir. Tiroid follikül hücreleri, iyodu plazmadan membran proteini olan NİS aracılığıyla alırlar (yakalama). Ardından tiroid peroksidazla (TPO) okside edilen iyot, glikoprotein yapısındaki Tg üzerindeki tirozin kalıntılarına bağlanır. Oluşan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT)'ler,  $T_4$  ve  $T_3$ 'leri oluşturmak için peroksidaz aracılığıyla birleşir.  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları follikül lümenini dolduran kolloid içinde birikir (organifikasyon). Tiroid hormonları plazmaya Tg'nin hidrolizi sonucu salınır (Şekil-3).

Hipofizden salgılanan TSH, iyodun yakalanması, organifikasyonu ve tiroid hormonlarının salınımını kontrol eder. Tiroid-hipofiz feedback mekanizması kan tiroid hormon düzeyine duyarlıdır ve TSH sekresyonunu kontrol eden dominant mekanizmadır. Tiroid bezinden salgılanan başlıca hormon olan  $T_4$ , tiroid taşıyıcı proteinlerle periferik dokulara taşınır ve burada metabolik olarak daha aktif olan  $T_3$ 'e dönüştürülür.

TSH salınımına cevap olarak küçük bir miktar kolloidin epitelyum hücreleri tarafından çevrenmesi ve oluşan proteolizasyon sonucu Tg'nin hidrolizlenip tiroid hormonlarının kana karışması esnasında çok küçük oranda

Tg de kana geçebilir. DTK'lerinde tümör göstergesi olarak kullanılan Tg'nin total tiroidektomi ve iyot (I)-131 ablasyonu sonrasında yüksek oranda saptanması rekürrens göstergesidir.



**Şekil-3:** Tiroid hormon sentezi. 1. İyodun follikül hücresine NIS ile transportu, 2. İyodun folliküller lümene transportu, 3. Tg'nin folliküler lümene sekresyonu, 4. İyodun oksidasyonu için gerekli  $H_2O_2$  oluşumu, 5. İyodun TPO ile oksidasyonu, 6. MIT ve DIT'lerin TPO ile  $T_3$  ve  $T_4$  oluşturarak follikül lümeninde birikimi (organifikasyon), 7.  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün kana sekresyonu, 8. MIT ve DIT'lerin deiodinasyonu.

## II. Tiroid Tümörleri ile İlgili Genel Bilgiler

### 1. Tiroid Kanserlerinde Etiyopatogenez

Radyasyon, tiroid kanseri patogenezinde ilk sırada yer almaktadır. En sık maruz kalma şekli terapötik ışınlanma ve çevre felaketleridir. Radyasyonun DNA zincirinde kırılmalara neden olması sonucu malignite gelişme potansiyeli artar. En önemli örnek Çernobil felaketinden sonra çocukluk çağında görülen tiroid kanser oranlarındaki artıştır (9).

Onkogenler de tiroid kanseri oluşumunda rol oynar (9). Örnek olarak nokta mutasyonlar (ret, ras, BRAF, p53 süpresör gen) ve kromozomal mutasyon veya yeniden gen düzenlenmesi (Ret/PTC, TRK, PAX8/PPAR $\delta$ )

verilebilir. Revize ATA kılavuzunda bu moleküler göstergeçlerin prognoz ve tedavi seçimi konusunda kullanımı önerilmektedir (4).

Genelde tiroid kanseri gelişimi öncesi hastalarda guatr, benign tiroid nodülü, lenfositik tiroidit veya Graves hastalığı bulunur. Ancak bu hastalıkların tiroid kanseri için predispozan faktörler oldukları henüz kanıtlanmamıştır (9).

Kadın-erkek arasında tiroid kanseri görülme oranının puberte ve menapoz döneminde 1'e yakın olması, ancak reproduktif dönemlerde kadınlarda büyük farklılık göstermesi hormonal ve reproduktif faktörlerin de patogeneizde yer aldığını göstermektedir (9).

İyodun yeterli alındığı veya iyot replasmanı yapılan bölgelerde papiller tip, iyottan fakir bölgelerde ise folliküler tip tiroid kanserinin sık görülmesi de diyetin patogeneizdeki rolünü göstermektedir (9).

## **2. Tiroid Tümörlerinin Sınıflaması**

Tiroid karsinomunun patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Bezde bulunan folliküler hücrelerden DTK'leri gelişirken, parafolliküler hücrelerden medüller karsinom gelişir. DTK terimi folliküler hücrelerden kaynaklanan tüm İDTK'lerini tanımlamaktadır.

Dünya Sağlık Teşkilatı'nın (WHO) son olarak düzenlediği tiroid tümör (tm)'lerinin histolojik sınıflandırması Tablo- 1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1: WHO Tiroid Tm'lerinin Histolojik Sınıflaması (2004) (10).**

<b>Tiroid Kanseri</b>	<b>Diğer Tiroid Tm'leri</b>	<b>Tiroid Adenomları ve İlişkili Tm'ler</b>
Papiller karsinom	Teratom	Foliküler adenom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve Plazmasitom	Hiyelinizan trabeküler tm
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma	
İndiferansiye (anaplastik) karsinom	Anjiosarkom	
Medüller karsinom	Düz kas tm'ü	
Skvamöz hücreli karsinom	Periferik sinir kılıfı tm'ü	
Mukoepidermoid karsinom	Paraganglioma	
Sklerozan epidermoid karsinom ile eozinofili	Soliter fibröz tm	
Müsinöz karsinom	Foliküler dendritik hücreli tm	
Medüller- foliküler mikst karsinom	Langerhans hücreli histiositozis	
İğsi hücreli tm ile timüs benzeri diferansiyasyon	Sekonder tm'ler (metastaz)	
Timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom		

### **3. Diferansiye Tiroid Kansinimleri**

#### **3.A. Papiller Tiroid Kanseri**

En sık görülen tiroid kanser tipi (%70-80) olan PTK genelde 30-40 yaşlarında görülür ve kadın-erkek görülme oranı 3'e 1'dir (1). İyot açısından zengin bölgelerde daha sıktır. Çocuklarda radyasyona maruziyet sonrası görülen başlıca kanser tipidir. Ret onkogen aktivasyonu etyolojide yer almaktadır (1).

Malignite potansiyeli düşüktür. Uygun tedavi ile 10 yıllık sağ kalım %80-90 oranındadır (9). Tümör kistik veya solid, enkapsüle veya tiroid içine, tiroid kapsülüne veya çevre dokulara yayılmış olabilir. Makroskopik kalsifikasyon ve nekroz görülebilir. Mikroskopik olarak küçük papiller yapılar, buzlu cam görünümü ve psammom cisimciklerinin görülmesi tipiktir. Tümörde desmoplastik reaksiyonun olması ve multisentrisite de siktir (1).

Lenf nodu infiltrasyonu karakteristik özelliğidir. Vakaların %75'inden fazlasında görülebilmekle birlikte (1), prognoza etkisi tartışmalıdır. Uzak organ metastazları sık değildir (%5-10) (9). Görüldüğünde ise en sık akciğerlerde, daha ender olarak ise kemikler, karaciğer ve beyinde saptanır.

WHO klasifikasyonuna göre klasik tip papiller karsinom haricinde bazı histopatolojik subtipler bulunmaktadır (10). Bunlar folliküler, makrofolliküler, onkositik, berrak hücreli, diffüz sklerozan, yüksek hücreli, kolumnar hücreli ve solid varyantlardır. ATA 2009 kılavuzunda yüksek hücreli, kolumnar hücreli ve diffüz sklerozan tiplerin prognozunun daha kötü olduğu vurgulanmaktadır (4). Aynı sınıflamaya göre kribriform kanser de papiller tiroid kanserinin subgrubu olarak kabul edilmiş, fokal insüler komponent içeren papiller kanserler ayrı olarak değerlendirilmiştir (10).

WHO sınıflamasında ayrı başlık ile değerlendirilen bir diğer grup ise papiller mikrokanserlerdir. 1 cm' nin altında, insidental olarak saptanan bu tümörler en sık görülen papiller tiroid kanseridir (10). İnvazyon yapmadıkları sürece ablasyon endikasyonu taşımazlar. Her ne kadar önceki kılavuzda multisentrik mikrokarsinomlara iyot tedavisi verilmesi gerektiği vurgulansa da 2009 yılında revize edilen ATA kılavuzunda bu grupta rekürrenslerin sık görüldüğü, ancak iyot tedavisinin bu nükslerin sıklığını azaltmadığı vurgulanmış, bu nedenle bu hasta grubu için iyot tedavisi kesin endikasyon olmaktan çıkarılmıştır (4).

### **3.B. Folliküler Tiroid Kanseri**

İkinci sıklıkta görülen tiroid kanser tipidir (%15). Kadın-erkek görülme oranı 3'e 1 ve ortalama görülme yaşı 50'dir (1). Daha çok iyottan fakir coğrafyalarda görülür. Dishormonogenezle ilişkilendirilmiş tek tiroid kanser tipidir. Ailesel veya Cowden Sendromu (Otozomal dominant olarak aktarılan,

karakteristik cilt lezyonlarının ve meme kanseri eğiliminin bulunduğu bir sendrom)'nun bir parçası olarak da görülebilir. Radyasyon ve *ras* onkogen aktivasyonu ile indüklenebilir (1). On yıllık sağkalım oranı PTK'nden daha düşük olup ortalama olarak %60-70'dir (9).

PTK'nin aksine vasküler yolla yayılım görülür. En sık metastaz odakları kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. Bölgesel lenf nodu metastazları enderdir. Multifokalite sık görülmez, kalsifikasyon pek olmaz ve desmoplastik reaksiyon göstermez. Olgun, sağlıklı tiroid dokusuna benzediği için folliküler adenomdan ayrımı güçtür. Malignite tanısı ancak vasküler invazyonun veya metastazların saptanması ile konur.

Histopatolojik olarak folliküler adenomdan ayrımı için daha kalın ve düzensiz kapsüle sahip olması ve kapsül invazyonunun görülmesi gerekmektedir. Folliküler kanserler invazivliklerinin derecesine göre 2 gruba ayrılır. Minimal invaziv folliküler kanserlerde sınırlı kapsüller ve/veya vasküler invazyon görülür. Yaygın invaziv folliküler kanserlerde ise kapsül/vasküler invazyonun haricinde çevre yumuşak dokulara ve/veya kan damarlarına da invazyon görülür. Tümörlerdeki agresiflik vasküler invazyon derecesinin artmasıyla artış gösterir (10).

Daha önceden oksifilik veya Hürtle hücreli olarak adlandırılan kanser tipi, WHO sınıflamasında folliküler kanserin onkositik varyantı olarak adlandırılmaktadır. Tüm tiroid kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur. Medyan tanı konma yaşı 61, kadın-erkek görülme oranı ise 6.5'a 3.5'tur. Genellikle soliter, tam ya da tama yakın kapsüllü bir tümördür. Malignite potansiyeli FTK gibi vasküler veya kapsül invazyonu ile ölçülür. Ekstratiroidal yayılım, uzak organ ve lenf bezi metastazı folliküler tiroid kanserinden daha sık görülür. (10) Tg üretmesine rağmen iyot yakalaması klasik İDTK'lerileri gibi yüksek değildir (9).

#### **4. Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler**

Prognoza göre risk gruplarının ayrılması kötü prognoz açısından yüksek riskli hastalara daha agresif tedaviyi, düşük riskli hastalara ise gereksiz tedavilerden ve morbiditeden kaçınmayı öngörmektedir. Hasta ve

tümöre bağlı prognostik faktörler göz önüne alınarak düşük, orta ve yüksek riskli hasta grupları tablo-2'de özetlenmiştir (11).

**Tablo-2:** Tiroid kanserlerinde prognostik risk grupları.

	Düşük risk	Orta risk		Yüksek risk
Yaş	<45	<45	>45	>45
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
T evresi	T1, T2	T3, T4	T1, T2	T3, T4
Ekstratiroidal yayılım	Yok	Var	Yok	Var
Histoloji	Papiller	Foliküler/ ↑ Grade	Papiller	Foliküler/ ↑ Grade
5 yıllık survey	% 100	% 96	% 96	% 72
20 yıllık survey	% 99	% 85	% 85	% 57

Tanı anında 45 yaşın üzerinde olunması, özellikle de 60 yaşın geçilmiş olması kötü prognostik faktörlerin birisidir. Çocuklarda tedaviye direnç ve rekürrens oranları daha yüksek olmakla birlikte prognoz genelde iyidir. Ancak tanı anında 10 yaşın altındaki çocuklarda da prognoz çok kötüdür. Erkek cinsiyet de prognozu kötüleştiren durumlardandır (9).

Graves Hastalığı zemininde gelişen tiroid kanserlerinde prognoz daha kötü, Hashimoto veya lenfositik tiroidit zemininde gelişenlerde ise daha iyidir (9).

Foliküler tiroid kanserlerinin %5'inde otozomal dominant kalıtım görülür. Prognoz daha kötüdür. Bu kişilerde genelde Gardner Sendromu, Cowden Hastalığı veya Carney Kompleksi de bulunur (9).

PTK'nde yüksek, kolumnar veya diffüz sklerozan; FTK'nde ise az diferansiye tiplerde prognoz kötüdür (9).

Tümör çapının 2 cm'den büyük olması, multifokalite ve bilateralitenin varlığı, lenf nodu invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve tiroid dışına yayılım, uzak metastaz varlığı tümörle ilgili diğer kötü prognostik faktörlerdir. Ayrıca



tümörün radyasyon ile indüklenmiş papiller tip olması da kötü prognostik faktördür (9).

*Ret/PTK* onkogenlerinin varlığı iyot yakalama yeteneğinin olmaması veya hastalığın seyri sırasında kaybedilmesinden sorumludur. Bu durumda iyot tedavisinin kullanılma ihtimali ortadan kalkacak, tedavi seçenekleri azalacak ve sonuçta prognoz da kötü etkilenecektir (9).

İlk operasyon sırasında yetersiz tümör rezeksiyonu ve kötü prognostik faktörlerin bulunmasına rağmen ablasyonun yapılmaması sağ kalımı kötü yönde etkilemektedir (9).

### 5. Tiroid Kanserlerinde Evreleme

Tiroid kanserlerinin evrelemede histopatolojik tanı ve yaş da değerlendirme kriterleri arasındadır. TNM evrelemesi en çok kullanılan evreleme sistemidir. Tablo-3'te TNM sistemine göre evreleme görülmektedir.

**Tablo-3:** TNM Evreleme Sistemi (10).

<b>T-Primer Tümör</b>
Tx : Primer tümör değerlendirilmesi yapılamamaktadır.
T0 : Primer tümör ile ilgili bulgu yok.
T1 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı $\leq 2$ cm
T2 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı $>2$ cm, ancak $\leq 4$ cm
T3: Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı $>4$ cm veya herhangi bir boyuttaki tümörde minimal ekstratiroidal yayılım (Sternohiyoid kas veya peritiroidal yumuşak doku tutulumu gibi)
T4a: Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özefagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tümör
T4b: Herhangi boyutta, prevertebral fasya, karotid arter veya mediastinal damar invazyonu yapan tümör
Anaplastik tip tümörlerin hepsi T4 olarak kabul edilir.
T4a: İntratiroidal (Rezektabl)
T4b: Ekstratiroidal invazyon (İrrezektabl)

<b>N-Bölgesel Lenf Nodları</b>		
Bölgesel lenf nodları olarak santral ve lateral boyun kompartmanlarıyla üst mediastinal lenf nodları kastedilmektedir.		
Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememektedir.		
N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.		
N1a: 6. Seviye (Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian) lenf nodu metastazı		
N1b: Unilateral, bilateral veya kontrilateral boyun veya üst mediastinal lenf nodu metastazı		
<b>M-Uzak Metastaz</b>		
Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir.		
M0: Uzak metastaz yok.		
M1: Uzak metastaz var.		
<b>Evreler</b>		
	Hasta yaşı <45	Hasta yaşı ≥ 45
Evre I	Herhangi T ve N, MO	T1, NO, MO
Evre II	Herhangi T ve N, M1	T2, NO, MO
Evre III		T3, NO, MO T1, N1a, MO T2, N1a, MO T3, N1a, MO
Evre IVA		T4a, NO, MO T4a, N1a, MO T1, N1b, MO T2, N1b, MO T3, N1b, NO T4a, N1b, MO
Evre IVB		T4b, Herhangi N, MO
Evre IVC		Herhangi T ve N, M1

## **6. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Görüntüleme Yöntemleri**

DTK'lerinde görüntüleme yöntemlerini radyoloji ve nükleer tıp yöntemleri olarak ikiye ayırabiliriz.

### **6.A. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri**

#### **6.A.1. Ultrasonografi**

Tiroid nodülünün saptanmasından sonra ilk başvuru olan tanı yöntemidir. Nodülün çevre tiroid parankimine göre hipoekojenik olması, artmış intranodüler vaskülarite göstermesi, nodülün düzensiz kenarlı olması, mikrokalsifikasyonlar içermesi, çevresinde halo işaretinin bulunmaması ve boyunun eninden daha büyük olması malign olma olasılığını artırır (4). Takip esnasında, Tg değerinin düşük seyrettiği hastalarda kontrol amaçlı yapılması gereken tek görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, Tg'nin artış gösterdiği durumda da lokal rekürrens ve lenf nodu metastazının araştırılması amacıyla ilk yapılması gereken görüntülemedir.

Lenf nodunda yağlı hilusun izlenmemesi, yuvarlak şekilli olması, hipoekojenite, kistik komponentin bulunması, kalsifikasyon ve periferik vaskülaritenin izlenmesi de metastatik tutulumu akla getirmektedir (4). Yüksek rezolüsyonlu faz-array transdüserleri, renkli akım Doppler'i gibi gelişmeler sayesinde detaylı bilgi sunmaktadır. İnce iğne biyopsisi esnasında da çoğunlukla tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

#### **6.A.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Tiroid kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda iyot kontaminasyonuna yol açmamak için genelde iyotlu kontrastların kullanılmaması sonucu elde edilen bilgiler yeterli olmamaktadır. Ancak BT, kemik dokuların ve USG ile incelenemeyen retrosternal veya retrotrakeal alan gibi derin planların ve mediasteninin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Takip esnasında Tg değerinin yükseliş göstermesine rağmen iyot taramalarının odak gösteremediği hastalarda toraks BT, olası akciğer metastazlarını saptamak için de yapılmaktadır.

#### **6.A.3. Manyetik Rezonans**

MR, iyonizan radyasyon ve iyotlu kontrast madde kullanmadan sunduğu yüksek uzaysal rezolüsyon sayesinde yumuşak dokular için

sensitivitesi yüksek olan ve detaylı bilgi sunan bir tanı metodu olmakla beraber spesifitesinin düşük olması güvenilirliğini azaltmaktadır (12). USG ve MR'ın tiroid remnantını saptama gücünü ölçen bir çalışmada, USG' nin pozitif tahmin değeri (PTD) %52, MR' ın ise %62, negatif tahmin değeri (NTD)'leri ise sırasıyla %81 ve %89 olarak bulunmuştur (12). Aralarında anlamlı farklılık olmaması ve MR'ın pahalılığı nedeniyle, genellikle pek çok görüntülemeye rağmen sonuç alınamayan hastalarda kullanılmaktadır.

## **6.B. Nükleer Tıp Yöntemleri**

Tiroid kanseri tanısının konması ve tiroid kanseri takibi boyunca çeşitli amaçlar için kullanılabilecek pek çok nükleer tıp yöntemi bulunmaktadır. Bunları, tiroid kanseri cerrahisi öncesinde veya sonrasında, henüz radyoaktif ablasyon tedavisi verilmeden önce yapılanlar ve ablasyon tedavisi sonrasında, takip esnasında kullanılanlar olarak ikiye ayırabiliriz.

### **6.B.1. Ablasyon Öncesi Görüntüleme Yöntemleri**

#### **a. Tiroid Sintigrafisi:**

Tc99m-perteknetat, I-123 ve I-131 ile yapılabilir.

(1).Tc99m-perteknetat: Tiroid nodüllerinin görüntülenmesi esnasında çekilen tiroid sintigrafilerinde en çok kullanılan radyofarmasötiktir. Yarı ömrü 6 saat olan ve molibden 99'un bozunması sonucu oluşan, kendisi de izometrik geçişle bozunarak 140 kiloelektronvolt (keV)'lik fotonlar oluşturan ve günümüz gama kameralarında görüntü almaya en uygun olan radyofarmasötiktir. Partiküler enerji salınımı olmaması ve hastaya verdiği radyasyon dozunun düşük olması sayesinde çok sık kullanılır.

Tc99m-perteknetat iyodun hücre içine girmek için kullandığı NİS sistemi ile aktif transport yolunu kullanarak koroid pleksus, tükrük bezleri, gastrik mukoza ve tiroidin epitel hücrelerine girer. Her ne kadar iyot gibi tiroid hücrelerine girse de, follikül hücreleri içinde metabolize edilmez ve vücuttan böbrekler, tükrük bezleri ve bağırsaklar yoluyla değişmeden atılır.

Tiroid kanseri cerrahisi sonrasında olası bakiye dokunun değerlendirilmesi amacıyla operasyondan 6 hafta sonra yapılabilir. Özellikle TSH'nin yükselmediği, bakiye dokunun fazla olma ihtimali durumunda sıklıkla

başvurulan bir yöntemdir. Bakiye dokunun fazla olduğu durumlarda ablasyona geçilmeden önce, yeniden cerrahi yapılması gündeme gelebilir.

(2). I-131: Tiroid follikül hücresine NİS yoluyla girer ve iyodun tiroid hormon sentezi sırasında geçtiği bütün yollardan geçer. Yarı ömrünün 8 gün olması nedeniyle hastaya verdiği radyasyon dozu yüksektir. Bozunması sonucu oluşan 364 keV'lik gama fotonları da gama kameralarda görüntü almaya uygun değildir. Ancak geniş bir spektrumda saldığı beta partikülleri sayesinde hipertiroidi ve DTK tedavisinde de kullanılabilir. Ancak beta partikülleri aynı zamanda ablasyon öncesi dönemde tiroid dokusunda ciddi oranda sersemlemeye (stunning) neden olmaktadır. Bu durumu en aza indirmek için dozun 10-100 mikroküri ( $\mu\text{Ci}$ ) düzeyinde tutulması ve tanı amacıyla verilen I-131 dozundan sonraki 72 saat içinde asıl tedavi dozunun verilmesi gerekmektedir.

(3). I-123: Tiroid bezi görüntülemesi için ideal bir ajandır. Yarı ömrü 13 saattir. Partiküler beta emisyonu bulunmaz, elektron yakalama yoluyla 159 keV'lik gama ışınları salar ve I-131 gibi iyodun tüm metabolizma basamaklarından geçer, bu sayede tiroid bezinde yüksek oranda tutulur. Tc99m-perteknetata göre daha fizyolojik görüntüleme olanağı tanınmasına rağmen daha pahalıdır. Bir diğer dezavantajı, Auger elektronları salınımı sonucu, tiroid dokusunda sersemlemeye sebep olma ihtimalinin bulunması ve ablasyon tedavisi sırasında verilen iyodun tiroid hücreleri tarafından maksimum yakalanmasına engel olabilesidir. Bunu engellemek için verilen dozun düşük tutulması gerekmektedir.

Radyoiyot görüntüleme diagnostik olduğu kadar prognostik öneme de sahiptir. İyot tutan tümörler iyi diferansiyedir ve prognozları da iyidir.

#### **b. Tüm vücut iyot tarama:**

Tiroid sintigrafisinden daha yüksek doz, 1-2 miliküri (mCi) I-123 veya I-131 kullanılarak sadece tiroid yatağının değil, ablasyon öncesi tüm vücudun görüntülemesi yapılarak olası iyot tutan uzak metastazların saptanması ve gereklilik durumunda ablasyon dozunun artırılması amacıyla yapılabilir. Ancak tiroid hücrelerinde sersemlemeye sebep olabileceğinden rutinde yapılmamaktadır.

## **6.B.2. Ablasyon Sonrası Görüntüleme Yöntemleri**

### **a. Tüm vücut iyot tarama:**

RAİ tedavisi veren merkezlerin çoğunda, ablasyon tedavisinden sonraki 6-12 ay içinde, kullanılan T4 preparatının bir süreliğine bırakılmasının ardından düşük doz (1-5 mCi) I-131 ile tüm vücut tarama yapılarak ablasyonun derecesi değerlendirilir. Bu taramayla eş zamanlı bakılan Tg değerinin normal sınırlarda olduğu ve I-131 taramada herhangi bir odağın görülmediği durumda ablasyonun başarılı olduğu söylenebilir.

İyot taramanın bir başka kullanım endikasyonu da takipler esnasında kendini Tg değerinde yükselme olarak gösteren nüks ve/veya metastatik hastalık durumunda lokalizasyonun belirlenmesidir. Ancak Tg'nin yükselmesine rağmen %10-15 hastada iyot taramada herhangi bir odak saptanamayabilir (13). Bu durum, odakların boyutlarının küçük olması sonucu saptanamamaları veya odakların iyot tutma yeteneklerinin kaybetmeleri ile açıklanabilir. Tümörün tedavinin başında veya takip esnasında dediferansiasyon sonucu iyot tutmaması kötü prognostik faktördür. Bu durumda tedaviye yön vermek amacıyla odakların belirlenmesi için radyolojik tetkikler veya diğer nükleer tıp tetkiklerine başvurulur.

### **b. Nonspesifik Radyofarmasötiklerle Gama Kameralarda Tüm Vücut Tarama:**

(1). TI-201: Potasyum analogudur. Hücreye Na-K pompası ile aktif transportla alınır. 80 ve 167 keV'lik fotonlar yayar. İyot tutmayan lezyonların görüntülenmesinde kullanılır. İDTK'lerin lokal metastazlarını, servikomediastinal metastatik lenf nodlarını saptamada sensitivitesi oldukça yüksek olmakla birlikte akciğer ve kemik metastazlarını gösterme gücü daha düşüktür (1). İyotlu radyofarmasötiklerin aksine çekim öncesi T4 supresyon tedavisinin kesilmesine gerek olmaz.

(2). Tc99m-MİBİ: Görüntüleme kalitesi TI-201'den daha iyidir. Ayrıca hücre içinde mitokondrilerde birikmesi sebebiyle mitokondri içeriği zengin ve genelde iyot tutulumu az olan Hurtle hücreli karsinomlarda da görüntüleme ajanı olarak kullanılabilir. İDTK'lerinde asıl endikasyonu TI-201 gibi iyot tutmayan lezyonların görüntülenmesidir. TI-201'de olduğu gibi çekim öncesi

T4 tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Çalışmalar her iki ajanın da benzer yüksek spesifite ve pozitif prediktif değerlere sahip olduğunu göstermektedir (1). Ancak gama kamera rezolüsyonunun düşük olması sebebiyle küçük lezyonları, özellikle de akciğer metastazlarını görüntüleme gücünün düşük olduğu saptanmıştır.

(3). Tc99m-tetrofosmin: Myokard perfüzyonu için sıklıkla kullanılmakla birlikte tiroid kanseri dahil pek çok tümörün görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Özellikleri bakımından Tc99m-MİBİ ile benzerlik gösterir. İyot tutmayan tümörlerin görüntülenmesinde, T4 tedavisine ara verilmeden kullanılabilir.

Bu radyofarmasötiklerin birbiriyle ve I-131 tüm vücut taramayla karşılaştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada Tc99m-MİBİ taramanın kemik metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %98.5, akciğer metastazlarını saptama duyarlılığı %94.7, özgüllüğü %95.3, lokal rekürrens veya servikal metastatik lenf nodlarını saptama duyarlılığı %80.9, özgüllüğü ise %71.4 olarak bildirilmiştir (14). Miyamoto ve ark.(15) ise Tc99m-MİBİ, TI-201 ve I-131'in lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığını sırasıyla %100, %100, %41.7, kemik metastazları için %93.5, %90.3, %85.1 ve akciğer metastazları için %75, %80 ve %85 olarak bulmuştur. Ünal ve ark.(16) ise TI-201'in duyarlılık ve özgüllüğünü %85-%100, Tc99m-tetrofosminin %85-%100, I-131'in %78-%96, TI-201 ve I-131 veya Tc99m-tetrofosmin ve I-131'in ise %100-%96 olarak bildirmiştir.

Bu radyofarmasötiklerin kullanımı bir PET-BT radyofarmasötiği olan F18-FDG'nin rutin kullanıma girmesiyle oldukça azalmıştır. Ancak F18-FDG'nin rutin kullanımına henüz başlanılmadığı dönemde, T4 tedavisine ara verilmeden, nüks/metastaz taramalarında sıklıkla kullanılmışlardır.

### **c. Tüm Vücut PET-BT:**

(1). F18-FDG: Günümüzde en sık kullanılan PET radyofarmasötiğidir. Malign dokularda glukoz tüketiminin artış göstermesi prensibi ile yaygın olarak kullanılan metabolik görüntüleme ajanıdır. Yarılanma ömrü 110 dakika, enerjisi ise 511 keV'dir. Normal tiroid dokusunda FDG tutulumu ya hiç olmamakta ya da çok düşük yoğunlukta izlenmektedir.

Tutulum diffüz ve yoğunsa öncelikle otoimmün tiroidit akla gelmelidir. Ancak fokal tutulum varlığında %30-50 gibi yüksek bir oranda primer tiroid kanseri olma ihtimali vardır (17). Günümüzde iyot tutmayan metastatik/rezidüel DTK'lerinin görüntülenmesinde çok sık kullanılmaktadır. Bu tümörlerde görülen dediferansiasyonun artış derecesiyle orantılı olarak glukoz taşıyıcısı (GLUT)-1 (Glukozu hücre içine aktif transportla alan protein olup, FDG'nin de hücre içine alımında görevlidir.) düzeyinde artış olması sonucu FDG'nin hücre içine alımı fazlalaşmakta, bu da kendini maksimum standart uptake değeri ( $SUV_{max}$ )'da artış olarak göstermektedir (3, 13). Çalışmalarda, iyot taramalarının negatif, ancak Tg değerinin pozitif olduğu hastalarda FDG-PET'in lokal rekürrens ve metastazları saptamadaki sensitivitesinin %69.3-94.6, spesifitesinin %25-83, doğruluğunun ise %63.9-87.8 arasında olduğu saptanmıştır (1). TI-201, Tc99m-MİBİ ve Tc99m-tetrofosmin gibi, çekim öncesi T4 tedavisinin kesilmesi şart değildir. PET'in rezolüsyonunun daha iyi olması, atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik bilgi sağlanması amacıyla BT ile kombine edilip, hibrid cihazların kullanıma sokulması ve yapılan çalışmalarda bu radyofarmasötiklerden daha üstün sonuçlar göstermesi nedeniyle son yıllarda Tg değeri pozitif, iyot taraması negatif olan hastaların değerlendirilmesinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır (18, 19). Revize ATA kılavuzunda da kullanımını önerilmektedir (4).

(2). İyot-124 (I-124): Dünyada PET-BT'lerde kullanılan, ancak henüz ülkemizde kullanımını başlanmamış olan bir diğer radyofarmasötiktir. Yarı ömrü 4.2 gün olan, tiroide lokalize olarak hem gama ışını hem de pozitron üreten bir tiroid görüntüleme ajanıdır. PET radyofarmasötiklerinin rezolüsyonunun daha iyi olduğu bilindiği için, PET cihazlarında kullanılabilecek iyotlu bir radyofarmasötik olan I-124 ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. I-131 ve I-124'ün karşılaştırıldığı bir çalışmada I-124 PET, BT, I-124 PET-BT ve I-131 tüm vücut taramanın lezyonları saptamadaki duyarlılıkları %87, %56, %100 ve %83 olarak verilmiş ve diagnostik tüm vücut taramalarda I-131 yerine I-124'ün kullanılabileceği vurgulanmıştır (20). Freudenberg ve ark.'nın (21) bir başka çalışmasında ise takipleri sırasında Tg değerlerinde yükselme saptanan, ancak boyun USG, batin USG veya göğüs röntgenleriyle



rekürren/metastatik odağın saptanamadığı DTK hastalarında FDG-PET, I-124 ve PET- BT karşılaştırılmış, genel olarak odak saptamadaki duyarlılıklar % 70, % 49 ve % 67 olarak bulunmuştur. Lokal hastalığın saptanmasında FDG-PET'in duyarlılığı % 65, I-124 PET'in % 60, BT'nin % 20; uzak organ metastazlarını saptamada ise duyarlılıklar % 71, % 45 ve % 84 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 3 yöntemin de beraber kullanımı sonucunda %97'lik lezyon saptama başarısına ulaşılabileceği vurgulanmıştır. PET pozitif metastazların 1/3'ünde hem FDG hem de I-124 tutulumu olduğu da belirtilmiştir. I-124 PET'in FDG-PET'e bir üstünlüğü de dozimetre çalışmalarına olanak vermesidir (21).

(3). Karbon (C) 11- metionin: PET cihazlarında rekürren/metastatik DTK odaklarını saptamada kullanılmak üzere araştırılan bir diğer radyofarmasötik ise C11-metionindir. Bir aminoasit analogu olan bu radyofarmasötikle yapılan çalışmalar duyarlılığının FDG-PET kadar yüksek olmadığını göstermekle birlikte, inflamasyonda görülen FDG akümüülasyonunun aminoasit analoglarında görülmüyor olması gelecek için umut vaat eden bir durumdur (22).

## **7. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri**

### **7.A. TSH ve rekombinant TSH**

DTK hastalarının takibi sırasında TSH, hastalara ekzojen tiroid hormonu verilerek baskılanır. Bunun amacı, TSH'nin rezidüel tiroid dokusunun veya olası metastazların büyümesini indükleyici etkisinin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak TSH'nin stimüle edilmesi sonucu tiroid fonksiyonlarının ve iyot yakalamanın da arttığı bilinmektedir. Bu prensip DTK'li hastalarda tiroid remnantının ve tiroid kanser metastazlarının saptanması ve radyoiodot ile tedavi edilmesi esnasında kullanılır. Hedef, TSH'nin 30 mIU/L'nin üzerine çıkartılmasıdır.

TSH stimülasyonu ya tiroid hormon replasmanının kesilmesi (endojen TSH stimülasyonu) ya da rekombinant TSH (Thyrogen®) kullanımı (ekzojen TSH stimülasyonu) ile yapılabilir. Endojen TSH stimülasyonu için T4

preparatlarının radyoiodot alımından 6 hafta önce kesilmesi, T3 preparatlarına geçilmesi ve son 2 hafta için T3 preparatlarının da bırakılması şeması kullanılır. Ekzojen TSH stimülasyonu ise tiroid hormonları kesilmeden, üst üste 2 gün 0.9 mg rekombinant TSH'nin intramuskuler enjeksiyonunu takiben 3. gün radyoiodotun oral verilmesi esasına dayanır (4). Tg kontrolünün de 3. gün radyoiodotun alımından evvel yapılması gerekmektedir.

### **7.B. Tiroglobulin**

Günümüzde immünoradyometrik assay yöntemiyle ölçülen Tg, DTK takibinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Total tiroidektomi ve RAİ tedavisi sonrasında komplet remisyon durumunda Tg değerinin saptanamayacak miktarda olması beklenir ( $\leq 0.1$  ng/ml). İmmünoradyometrik assay yöntemiyle bakılan Tg değerinin doğruluğuna ancak anti-Tg antikorunun saptanmadığı durumlarda güvenilebilir. Anti-Tg antikorunun saptanması her ne kadar Tg'nin tümör belirteci olarak kullanılmasına engel olsa da, son ATA kılavuzuna göre anti-Tg değerinin pozitif olması da nüks/metastaz açısından anlamlı kabul edilmiştir (4).

TSH'nin endojen veya ekzojen olarak stimüle edildiği dönemde Tg değerinin 2 ng/ml ve üzerinde olması rekürren veya metastatik hastalığı düşündürmelidir. TSH'nin baskılı olduğu dönemde saptanan herhangi Tg yüksekliği ( $>0.1$  ng/ml) veya zamanla artış gösteren Tg değeri de akla nüks/metastazı getirmelidir (4).

Her ne kadar nüks ve/veya metastaz varlığında, anti-Tg antikorları negatifken, Tg değerinin yükselmediğini gösteren bazı vaka bildirimleri bulunsa da, özellikle TSH'nin 30 mIU/L'nin üzerinde olduğu durumlarda Tg çok sensitif bir tümör belirtecidir (%98). Ancak bu değer TSH'nin 30 mIU/L'nin altında olduğu durumlarda %80'e gerilemektedir. İki ayrı retrospektif çalışmada, TSH stimülasyonu olmadan yapılan I-131 tarama ve eşzamanlı bakılan Tg değerinin herhangi bir yeni bilgi sağlamayacağı gösterilmiştir (19).

## **8. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Başlangıç Tedavisi**

### **8.A. Cerrahi**

Biyopsi bulguları tiroid kanserini destekleyen tiroid nodüllerinde ya da nodülün çok büyük olduğu, kanser şüpheli bulgular gösterdiği veya daha

önce radyasyon maruziyeti bulunduğu durumlarda total tiroidektomi önerilmektedir. Tümör boyutunun 1 cm'nin altında olduğu mikrokarsinomlarda ise şart değildir (4). Ancak çalışmalar kontrateral lobda mikroskobik karsinom saptanması olasılığının %38-87 olduğunu göstermektedir (23). Ayrıca subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda rekürrens total tiroidektomi yapılanlara göre daha fazla olduğu da gösterilmiştir (23).

Ameliyattan birkaç hafta sonra bakılan TSH değerinin 30 mIU/L'in üzerine çıkması rezeksiyonun yeterliliği konusunda fikir verebilir. USG veya tiroid sintigrafisi ile yapılacak postoperatif görüntülemeler içinse 4. haftanın beklenmesi gerekmektedir.

Radikal boyun diseksiyonu palpabl veya preoperatif dönemde USG ile saptanan lenf nodları ya da tümörde yumuşak doku invazyonu varsa yapılabilir. Diğer durumlarda ise morbidite yüksekliği nedeniyle yapılmasına gerek yoktur.

### **8.B. Radyoaktif İyot Ablasyonu**

I-131, yüksek enerjili gama ışınlarının yanında geniş spektruma yayılan partiküler beta ışınımı da yapar. Terapötik kısım partiküler beta ışınlarıdır. Işınların ortalama enerjisi 192 keV [maksimum enerji: 607 keV (%90) ve 810 keV(%7)] olup dokuda kat ettikleri mesafe ortalama 0.8 mm'dir (9). Bu sayede I-131 tedavisinin organa spesifik bir tedavi olduğu söylenebilir. I-131'in gama fotonları sayesinde de tedavinin 7-10. gününde tüm vücut görüntüleme yapıp, remnant ve varsa fonksiyone metastatik odaklar görüntülenebilir.

Ablasyon tedavisinin başarısı, remnant tiroid dokusunun büyüklüğüne ve bu dokuya verilen doz hızına bağlıdır.

Total tiroidektomi sonrası RAİ ablasyonu DTK hastalarında standart protokoldür. Sadece unifokal veya multifokal mikropapiller karsinomlarda eğer metastaz, tiroid kapsül invazyonu yoksa hastada radyasyon maruziyeti anamnezi ve kötü histoloji (yüksek silindirik, kolumnar, diffüz sklerozan) mevcut değilse RAİ ablasyonu yapılmayabilir (4). Ancak bazı merkezler takibin kolaylaşacağı düşüncesiyle bu tip hastalara da RAİ tedavisi vermektedir (24).

Rezidüel dokunun ablasyonunun gerekliliğini vurgulayan pek çok durum mevcuttur:

1. Rezidüel dokudaki mikroskobik karsinom odaklarının ortadan kaldırılması.

2. Rezidüel normal tiroid dokusunun yok edilmesi sayesinde diagnostik I-131 taramalarının rekürren/metastatik hastalık odaklarını saptamadaki duyarlılığının arttırılması.

3. Takiplerde tümör göstergesi olarak kullanılacak Tg'nin değerinin arttırılması.

4. Rezidüel dokudaki iyi diferansiye odakların dediferansiye olup anaplastik karsinoma dönüşümünün engellenmesi.

Bazı merkezler ameliyattan sonra, ablasyon dozu verilmeden önce düşük doz I-131 ile hastalarda tüm vücut tarama sintigrafileri çekmektedir. Dozun 2 mCi'den 10 mCi'ye çıkarılmasıyla pek çok yeni lezyonun saptandığı, rezidüel tiroid dokusunun ve fonksiyone metastazların görülebildiği çalışmalar mevcuttur (23). Rutin postoperatif diagnostik tarama yapan merkezler RAİ dozunun ve yeni operasyon ihtiyacının en doğru olarak bu şekilde saptanabileceğini savunmaktadır. Ancak diagnostik dozlarda verilen I-131, stunning fenomenine neden olabilmektedir. Diagnostik dozdan sonra görülen sitosidal etki ve sellüler iyot yakalamada görülen geçici azalma, terapötik dozun hücreler tarafından daha düşük oranda yakalanmasına sebep olmaktadır (23). Bu etkiyi azaltmak için I-131 dozunu 1-2 mCi'ye indiren merkezler olduğu gibi, I-131 yerine I-123 kullanan merkezler de vardır. Ancak çalışmalar radyofarmasötik değişikliğinin anlamlı olmadığını, I-123'te beta ışınması olmamasına rağmen, salınan Auger elektronları sonucunda yine stunning oluşabildiğini kanıtlamıştır (23). Tüm bu nedenlerden dolayı, bizim Anabilim Dalımız gibi pek çok merkezde ablasyon öncesi diagnostik tarama yapılmamaktadır.

I-131 ablasyon tedavisi ampirik, fiks dozların kullanımı ya da dozimetrik yöntemle yapılabilir. Dozimetrik değerlendirme hastaların bireysel radyoiyot farmakokinetiklerinin belirlenmesi esasına dayanır. Rezidüel tiroid dokusuna 500-600 gray (Gy), nodal metastazlara 85 Gy ve diğer metastatik

odaklara 40-50 Gy aktivite verecek doz hastalara uygulanır (9, 23). Ciddi myelotoksisiteden kaçınmak için kanın absorbe ettiği dozun 2 Gy'den az olması istenir (24). Ancak pek çok merkezde teknik ve lojistik eksikliklerden dolayı bu yöntem kullanılamamakta olup, onun yerine ampirik dozlar tercih edilmektedir. Metastazın olmadığı, yaş, boyut ve histopatoloji açısından kötü prognostik faktörlerin bulunmadığı hastalarda 100 mCi, bu durumlardan herhangi birinin olduğu hastalarda ise 150 mCi ile ablasyon yapılır. Uzak organ metastazı saptanan hastalarda ise 200 mCi tedavisi uygulanır.

Ablasyon tedavisinin başarısı hasta hazırlığına, tümörün karakteristiklerine, hastalık odaklarına ve verilen doza bağlıdır. Hücrelerin iyodu yakalaması TSH stimülasyonu sonucu artarken, endojen iyot depolarının fazlalığı sonucu azalır (9). Bu nedenle iyot hormon kesim tarihine ve en az 2 hafta iyottan fakir diyet yapılmasına özen gösterilmelidir.

### **9. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip**

Ablasyon tedavisinden 2 gün sonra başlanan T<sub>4</sub> ile TSH düzeyinin 0.1-0.4 mIU/L arasında tutulması sağlanır. Böylece olası mikrometastazların büyümesi engellenir. Ablasyon tedavisi uygulanmamış hastalarda bile tümör rekürrensini azaltmak amacıyla TSH supresyonu yapılır (23).

Ablasyondan 6-12 ay sonra ablasyon kontrolü yapılır. Endojen veya ekzojen olarak TSH stimülasyonu yapılır. Böylece TSH'nin 30 mIU/L'in üzerine çıkması sağlanır ve düşük doz radyoyodun (2-5 mCi) oral verilmesinden 2 gün sonra tüm vücut tarama yapılır.

Taramayla eş zamanlı bakılan Tg düzeyi çok değerli bir tümör belirteçidir. Endojen veya ekzojen olarak stimüle edilmiş TSH varlığında Tg değerinin 2 ng/ml'in altında olması ve iyot taramanın da normal bulunması durumunda ablasyon başarılı demektir. Bundan sonra hastalar periyodik Tg kontrolleriyle takip edilirler. Tg ile eş zamanlı olarak mutlaka anti-Tg antikoruna da bakılmalıdır. Çünkü antikorun pozitif olduğu durumlarda Tg'nin güvenilirliği azalır.

İyot taramanın rezidü tiroid dokusu veya iyot tutan metastatik odak gösterdiği ve Tg değerinin de yüksek olduğu durumda RAI tedavisinin tekrarı veya cerrahi girişim düşünülebilir.

İyot taramanın negatif olduğu, ancak Tg değerinin 2 ng/ml'den yüksek olduğu durum ise iyot yakalama yeteneği azalmış rekürren ya da metastatik hastalığı akla getirebileceği gibi, radyoiyot dozunun odakları gösteremeyecek kadar az olduğunu da düşündürebilir. Bu durumda Tl-201, Tc99m-MİBİ, Tc99m-tetrofosmin ya da F18-FDG gibi radyofarmasötiklerle taramalar yapılarak iyot yakalama yeteneği azalmış odaklar gösterilebilir. Pek çok çalışma F18-FDG'nin en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (2, 25, 26). Bir çalışmada FDG PET-BT'nin artmış Tg durumunda rekürren/metastatik odağı saptamadaki pozitif tahmin değerinin %92, Tg'nin düşük olduğu durumda ise hastalığı dışlayıcı negatif tahmin değerinin %93 olduğunu vurgulamaktadır (27). Bazı çalışmalarda, FDG'nin hücreler tarafından yakalanmasının TSH stimülasyonu sonucu artacağı ve bu sayede diagnostik sensitivitesinin de artacağı vurgulanmaktadır (2, 8). Bir in vitro çalışmada, 50 µIU/ml'lik TSH konsantrasyonunda inkübe edilen hücrelerin FDG tutmasının inkübe edilmeyenlere göre 2-3 kat fazla olduğu saptanmıştır (28). Bu sayede tümör- zemin aktivite oranının arttığı, lezyonların SUV<sub>max</sub> değerlerinde ve saptanan lezyon sayısında artış olduğu gösterilmiştir (29, 30). Bu nedenle F18-FDG PET-BT çekimlerinin de tiroid hormon replasmanının bir süreliğine bırakılması veya rekombinant TSH kullanımı ile stimüle edilmiş TSH ile yapılması ve eş zamanlı Tg, anti-Tg antikorlarının da kontrol edilmesi önerilmektedir. Bu 2 yöntem arasında FDG PET-BT'nin pozitifliği açısından anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (28). FDG PET-BT iyot yakalama yeteneği azalmış ya da kaybolmuş metastatik odakları gösterebildiği için prognostik değere de sahiptir.

F18-FDG PET-BT'nin klinik etkisi Tg değerinin 1000 ng/ml gibi aşırı yükseldiği dissemine metastatik hastalık durumlarında görülmez. Asıl etkisi iyot negatif metastazların yeni oluştuğu ve Tg değerinin 10-100 ng/ml arasında olduğu, hastalık henüz yayılmadan gerekli önlemlerin alınabileceği durumdur (1). Pek çok çalışmada Tg değerinin 10 ng/ml ve üzerinde olduğu durumlarda FDG PET-BT sonucunun anlamlı olacağı vurgulanmakta (2, 3, 4, 29). Hatta revize ATA kılavuzunda Tg değerinin 10 ng/ml'den düşük olduğu

durumlarda FDG PET-BT'nin rekürren/metastatik hastalığı gösterme sensitivitesinin %11-13 gibi düşük bir oranda olacağı belirtilmektedir (4).

### **10. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Gelişen Nüks/Metastatik Hastalığın Tedavisi**

Fonksiyone metastazlarda kullanılacak I-131 dozuna, tümör dokusundaki sitosidal etki ve sağlıklı dokuyu etkileyebilecek yan etkiler düşünülerek karar verilmelidir. Genellikle lenf nodu metastazlarında 150 mCi, pulmoner ve diğer uzak organ metastazlarında ise 200 mCi I-131 verilmektedir. Akciğer metastazları için tekrarlanan RAİ tedavilerinde kümülatif doz olarak 600 mCi'nin üzerine çıktığında pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ayrıca toplam dozun 800 mCi'yi geçtiği durumlarda da ciddi kemik iliği supresyonunun olabileceği akılda tutulmalıdır (31).

Terapötik dozlar, düşük doz (2-5 mCi) I-131 taramalarının negatif olduğu, ancak Tg değerinin yüksek saptandığı durumlarda da ampirik olarak verilebilmektedir. Tedavi dozu verildikten sonra çekilen tüm vücut taramalarının çoğunda akciğer veya başka metastatik odaklarda iyot tutulumu izlenmektedir. İyot taramada tutulum olsun ya da olmasın, bu hastaların çok büyük kısmında Tg yanıtı olduğu gözlenmiştir.

Kümülatif I-131 dozu için maksimum sınır değeri yoktur. Remisyonların çoğu kümülatif doz 600 mCi'ye ulaşmadan görülür. Bu değer üzerinde RAİ tedavilerinin sürdürülmesi kişisel bazda değerlendirilmelidir. Tümörün iyodu iyi tuttuğu, birkaç RAİ tedavisinden sonra tam yanıt elde edilememiş olmakla beraber stabil hastalığın seyredildiği hastalarda RAİ tedavilerinin arası açılabilir ("Bekle-gör" ilkesi) (24). Kümülatif dozun 800 mCi'yi aştığı durumlarda lösemi, mesane ve meme kanseri gibi sekonder malignitelerin görülme sıklığı hafifçe artabilir (31).

Asıl problem tümörün ve metastatik odakların dediferansiye olup, iyot tutma yeteneklerinin kaybolduğu durumdur. Böyle hastalarda RAİ tedavisi tek başına tedavi seçeneği olmaktan çıkmaktadır. Bu hastalarda rediferansiyasyonu sağladığı söylenen retinoik asit tedaviye eklenebilir (24). Cerrahi de rezektabl rekürren veya metastatik hastalık durumunda yapılabilir. Diğer alternatif veya ek tedaviler arasında sitotoksik kemoterapötikler

(doksorubisin, paklitaksel, sisplatin), eksternal radyoterapi veya kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon, sement enjeksiyonu gibi lokal girişimsel tedaviler ve sistemik bir tedavi olarak da bifosfonat tedavisi sayılabilir (24).

Özellikle eksternal radyoterapi, operasyon ile çıkartılamayan veya operasyon sonrasında kalmış büyük kitlelerin ve lokal ileri invaziv hastalığın varlığında kullanılabilir. Radyoiyot tümör hücrelerini G2, M fazında durdurabilir ki bu eş zamanlı yapılacak radyoterapinin de etkisini artırır. Radyoterapi ayrıca ağrılı kemik metastazlarının ve nörolojik bası semptomlarının palyatif tedavisinde de kullanılabilir (24).

Yeni geliştirilen, ancak henüz rutine girmemiş tedaviler arasında onkojenik sinyal yolunu bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri, büyüme ya da apoptozis modülatörleri, angiogenez inhibitörleri, immünomodülatörler ve gen terapisi yer almaktadır (4).

Biz çalışmamızda, Anabilim Dalımız PET-BT ünitesinde, takiplerinde Tg değerlerinde yükseklik saptanması nedeniyle rekürrens ve/veya metastaz şüphesi bulunan, ancak hastalık odağının tüm vücut iyot tarama ile saptanamaması ya da saptanan bulguların tedavi kararı vermek için şüpheli veya yetersiz olarak değerlendirilmesi üzerine PET-BT çekimi yaptığımız hastaların takibinde PET-BT'nin katkısını incelemeyi amaçladık.



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### I. Hasta Grubu

Başlangıç tedavileri yapılmış, takiplerinde Tg yüksekliği saptanan ancak I-131 tüm vücut tarama sintigrafilerinde nüks/metastaz açısından anlamlı olabilecek odak saptanmayan ve bu nedenle etik kurul onayı (2011-3/8) Ocak 2008-Haziran 2011 tarihleri arasında Anabilim Dalımızda PET-BT görüntülemesi yapılan, 19'u kadın, 9'u erkek olmak üzere 28 PTK' li olgu çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Her PET-BT çekimi öncesi hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Daha önce yapılan tedaviler, iyot taramalar, laboratuvar sonuçları ve tiroid hormon preparatı kullanım öyküleri açısından sorgulandı. Hastaların PET-BT çekimi esnasında ve gereken olgularda 1 yıl sonraki yapılan Tg değerleri de incelendi.

Her hasta, PTK tanısı konduktan sonra total tiroidektomi operasyonu geçirmiş ve postoperatif dönemde dozları 100-200 mCi arasında değişen dozlarda RAİ ablasyon tedavisi almıştır. Tüm hastalarda PET-BT çekimi, T<sub>4</sub> supresyon tedavisi altında iken gerçekleşmiştir. PET-BT çekimi öncesi ekzojen TSH enjeksiyon öyküsü olan hasta bulunmamaktadır.

### II. PET-BT Protokolü

#### 1. Hasta Hazırlığı

Hastalar, randevu saatinden önce en az 8 saat aç kalmaları gerektiği konusunda uyarıldılar. Diyabetik hastalara uzun etkili insülinlerini FDG enjeksiyonundan en geç 8 saat önce yapmaları gerektiği söylendi. Böylece uzun etkili insülin enjeksiyonu sonucu gelişecek hiperinsülinizme bağlı olarak kaslarda FDG tutulumu olması engellendi. Hastaların oral antidiyabetik kullanımları kısıtlanmadı.

Çekim günü PET-BT ünitesine gelen hastalar, enjeksiyon öncesi dinlenecekleri odalara alındılar. Böylece kas aktivasyonuna bağlı FDG tutulumlarının önüne geçilmeye çalışıldı. Bu esnada genç hastaların, soğuk havalarda görülebilecek kahverengi yağ dokusundaki FDG tutulumunu önlemek için ısıtılmalarına özen gösterildi. Her hastanın enjeksiyon öncesi kan şeker düzeyi kontrol edildi ve enjeksiyon kan şekeri 200 mg/dl'in altında iken yapıldı.

Enjeksiyon esnasında olabilecek ekstravazasyon durumunun önüne geçilmesi amacıyla her hastaya damar yolu açıldı. Enjekte edilecek miktar her hastanın kilosuna göre, 0.15 mCi/kg F18-FDG olacak şekilde hesaplandı. Damar yolundan radyofarmasötüğün verilmesinin ardından, damar yolunda radyofarmasötik kalmasını engellemek için 5 cc serum fizyolojik aynı damar yolundan hastaya verildi. İntravenöz ya da oral kontrast madde uygulanması yapılmadı.

Hastalar enjeksiyondan sonra dokularda FDG tutulumunun gerçekleşmesi için 45-60 dakika bekletildiler. Bu sırada oral yoldan hidrasyonları sağlandı. Her hasta bekleme esnasında kaslarda FDG tutulumunu engellemek için hareket etmemeleri ve konuşmamaları konusunda uyarıldı. Ardından hastalara PET-BT çekimi yapıldı.

## **2. PET-BT Çekimi**

Çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET-BT ünitesinde Biograph 6 LSO FDG-PET-BT tarayıcı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile önce verteks-üst uyluk arasında 120 keV, 110 mAs ve 3mm kesit kalınlığı parametreleriyle BT çekimi, ardından yine aynı aralıkta yatak başına 3 dakika alınarak PET çekimi gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, Siemens Esoft Workstation yazılımı ile atenüasyon düzeltmesi yapılmış ve yapılmamış transaksiyel, koronal, sagittal ve 3D füzyon imajlar üzerinden değerlendirildi.

## **3. Görüntülerin İncelenmesi**

Görüntüler; PET, BT ve füzyon PET-BT görüntüleri olarak eş zamanlı incelendi. İncelemenin ana kriteri fokal FDG tutulumunun saptanmasıydı. PET görüntülerinde saptanan her fokal FDG tutulumunun BT kesitlerinde

karşılığı arandı. BT kesitlerinde tükrük bezi, kas, yağ dokusu ve normal lenfoid dokuya karşılık gelen fokal veya simetrik FDG tutulumları fizyolojik tutulumlar olarak kabul edildi. BT karşılığında anormal yumuşak doku kitlesi veya lenf nodu saptanan fokal FDG tutulumları ise rekürrens veya metastaz açısından anlamlı kabul edildi. BT karşılığında infeksiyon/inflamasyon bulguları bulunan, hafif dereceli FDG tutulumları ise rekürrens/metastaz olarak kabul edilmedi.

Formülü aşağıda verilen  $SUV_{max}$  değerleri ise semikantitatif inceleme olarak göz önünde bulunduruldu ancak kesin sonuç için vizüel değerlendirme kıstas alındı.

$$SUV_{max} = \frac{\text{Dokuda tutulan FDG dozu (mCi)}}{\text{Enjekte edilen FDG dozu (mCi) / hastanın kilosu (kg)}}$$

### III. PET-BT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Her hastanın PET-BT sonucu, hastaların PET-BT çekimi öncesinde veya sonrasında yapılan boyun USG, BT, MR ve I-131 tüm vücut tarama gibi görüntülemelerin sonuçları, Tg düzeyleri, biyopsi yapılmış veya opere olmuşlarsa patoloji sonuçları gibi takip bilgileriyle karşılaştırılarak değerlendirildi.

□ PET-BT sonuçlarında histolojik incelemede karsinom saptanmışsa, başka görüntüleme metoduyla teyit edilmişse veya takip esnasında Tg değerinde progresyon izlenmişse *gerçek pozitif (GP)* olarak kabul edildi.

□ PET-BT'de rekürrens ve/veya metastaz açısından anlamlı olarak değerlendirilen lezyonda histolojik incelemede karsinom saptanmamışsa, herhangi bir görüntüleme yöntemiyle teyit edilememişse, takip sırasında PET-BT'de raporlanmış lezyonlar kaybolmuşsa veya takibinde Tg değeri

kendiliğinden regrese olmuşsa *yalancı pozitif (YP)* PET-BT sonuçları olarak kabul edildi.

□ PET-BT'de rekürrens ve/veya metastaz açısından anlamlı bulgunun olmaması ve takip esnasında Tg değerinin tedavi verilmeden normalleşmesi veya stabil seyretmesi (Tg<10 ng/ml) ve takip görüntülemelerde de nüks/metastaz bulgusunun olmaması *gerçek negatif (GN)* PET-BT sonuçları olarak kabul edildi.

□ PET-BT sonucu rekürrens ve/veya metastatik hastalık açısından negatif olması, ancak histopatolojik olarak karsinom saptanması, diğer görüntülemelerde progresyon ile uyumlu bulguların bulunması veya takip esnasında Tg değerinde progresyon saptanan hastalar *yalancı negatif (YN)* PET-BT sonuçları olarak kabul edildi.

#### IV. Yorumlama

Çalışma grubunun tamamı ve oluşturulan her subgrup için gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yalancı pozitif (YP) ve yalancı negatif (YN) değerler saptandıktan sonra aşağıda verilen formüller kullanılarak duyarlılık, özgüllük, PTD, NTD ve doğruluk değerleri hesaplandı.

**Duyarlılık:**  $GP / (GP+YN)$

**Özgüllük:**  $GN / (GN+YP)$

**Pozitif tahmin edici değer:**  $GP / (GP+YP)$

**Negatif tahmin edici değer:**  $GN / (GN+YN)$

**Doğruluk:**  $(GP+GN) / (GP+GN+YP+YN)$

#### V. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak

özetlendi. Tg ve SUV<sub>max</sub> değerlerinin oluşturulan subgruplarla karşılaştırmalı değerlendirilmesinde Mann-Whitney testi kullanıldı. Ayrıca SUV<sub>max</sub> değeri için ROC (*Receiver operating characteristic*) eğrisi oluşturuldu. Bütün testlerde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya tedavi (Total tiroidektomi+ RAI ablasyon tedavisi) görmüş, takiplerinde Tg yüksekliği saptanan ancak I-131 tüm vücut tarama sintigrafilerinde nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı olabilecek odak gösterilemeyen 28 PTK' li hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'u (%67.9) kadın, 9'u (%32.1) erkek olup yaşları 19-78 arasında değişmekteydi (ortalama: 51±16.12).

Hastaların PET-BT çekimi öncesi Tg değerleri 1.5-1550 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama değer 31±335 olarak bulundu. 12 hastada PET-BT çekiminden 1 yıl sonraki Tg değerleri de çalışmaya dahil edildi ve bu değerler de 0-35 ng/ml arasında değişmekteydi. Bu 12 hastadan birinde Tg değerinde progresyon (11.6 ng/ml'den 35 ng/ml'ye) izlenirken 11 hastada normale yakın değerlere regresyon veya normalize olduğu görüldü.

PET-BT sonuçlarının, 8 (%28.6) çalışmada normal veya benign (enfeksiyon/inflamasyon) bulgular ve 20 (%71.4) çalışmada nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı olabileceği değerlendirildi. PET-BT ile saptanan lezyonların SUV<sub>max</sub> değerleri ortalama 9±7.2 (aralık 2.4-26.5) idi. Bu 20 çalışmadan 17'sinde lokal hastalık, 3 çalışmada ise uzak metastaz ile uyumlu bulgular tespit edildi.

PET-BT sonuçları normal veya benign bulgular olan 8 çalışmadan 7'sinde diğer radyolojik yöntemlerle de odak tespit edilmedi ve takiplerinde 1 yıl sonra Tg değerleri spontan olarak normal ( $\leq 0.1$  ng/ml) ya da normale yakın değerlere regrese olduğu görüldü. Böylelikle PET-BT sonuçlarımızın 7'si GN idi. 1 çalışmada ise yine radyolojik yöntemlerle odak gösterilememesine rağmen takibinde 1 yıl sonraki Tg değerinde progresyon (11.6 ng/ml'den 35 ng/ml'ye) saptandı ve RAI ablasyon tedavi kararı verildi. Bu olguda nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı olabilecek bir odak olmamasına rağmen nüks/metastatik hastalık ve sonucunda da YN olarak kabul edildi.

20 Çalışmanın bulunduğu PET-BT sonuçlarının nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı olabileceği grupta; 15 çalışmada cerrahi (boyun disseksiyonu, servikal ve mediastinal lenf nodu eksizyonu) kararı verildi. 15 çalışmanın 14'nde patoloji sonuçları papiller karsinom metastazı olarak geldi. PET-BT'de sağ st paratrakeal alanda (SUVmax=4.6) ve subkarinal alanda (SUVmax=12) belirgin hipermetabolik lenf nodları saptanan bir çalışmada ise patoloji sonuçları sarkoidoz olarak geldi ve YP olarak kabul edildi. Tiroid kanserine yönelik tedavi öyküsü olmayan çalışmada 1 yıl sonraki Tg değeri  $\leq 0.1$ ng/ml idi. 2 çalışmada ise multiple hipermetabolik akciğer nodülleri tanımlandığı için patoloji gereksinimi duyulmadan hastalara RAİ ablasyon tedavileri verildi. 3 çalışmada ise hafif hipermetabolik (SUVmax değerleri 2.4, 2.8 ve 3.28 olan) lokal lezyonlar tanımlandı. Bu hastaların birinde servikal lenf nodu eksizyonu ile enflamasyon tanısı kondu ve 1 yıl sonraki Tg değerinin normal olduğu görüldü. Diğer 2 hastada ise klinisyen takip kararı vererek hastalar cerrahiye refere edilmedi. Takiplerinde 1 yıl sonra bu hastalarda da tedavisiz, Tg değerlerinin normalize olduğu görüldü ve YP olarak kabul edildiler. Özetlemek gerekirse; PET-BT sonuçlarımızın 16' sı GP, 4' ise YP idi.

GP çalışmalarının birinde lokal hastalığa ilave olarak sağ memede 2 adet hipermetabolik lezyon ile sağ aksiller lenf nodları saptandı ve patolojileri meme karsinomu olarak geldi. Ancak bu bulgular PET-BT değerlendirmesinde; nüks ve/veya metastaz olarak değerlendirilmeyip ikinci primer maligniteyi temsil edebileceği öngörüldüğünden YP olarak kabul edilmedi. Tablo-4'te hastaların PET-BT sonuçlarının dağılımı verilmiştir.

Çalışmamızda tüm grup değerlendirmeye alındığında PET-BT'nin duyarlılığını %94.1, özgüllüğünü %63.6, PTD'sini %80, NTD'sini %87.5 ve doğruluğunu %82.1 olarak bulduk. Hasta grubumuzun istatistiksel sonuçları Tablo-5'te özetlenmiştir.

**Tablo-4:** PET-BT sonuçlarının dağılımı.

	<b>Tüm hastalar</b>
<b>GP(n)</b>	16
<b>GN(n)</b>	7
<b>YP(n)</b>	4
<b>YN(n)</b>	1

**Tablo-5:** Çalışma grubunun istatistiksel sonuçları.

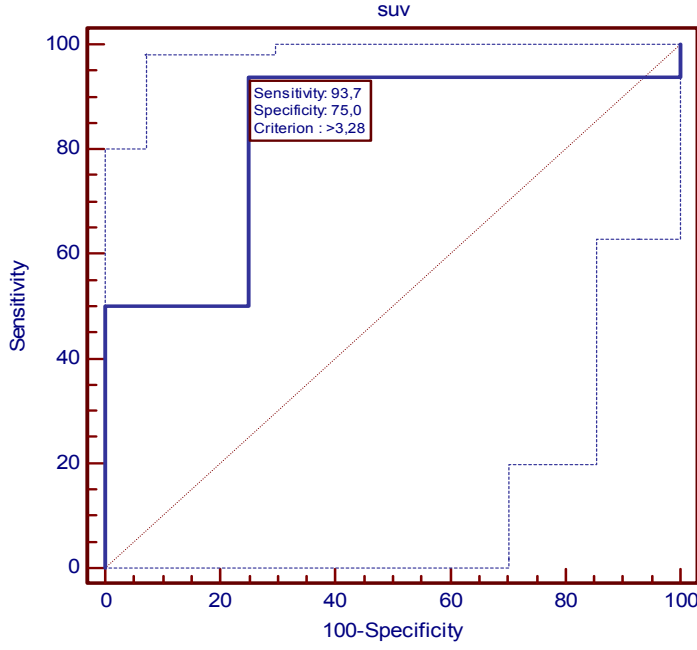
	<b>Tüm hastalar</b>
<b>Duyarlılık</b>	%94.1
<b>Özgüllük</b>	%63.6
<b>PTD</b>	%80
<b>NTD</b>	%87.5
<b>Doğruluk</b>	%82.1

Tg değerleri ile PET-BT sonuçları pozitif (nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı olarak değerlendirilen) ve negatif olan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0.38$  olup  $>0.05$  idi). Yine Tg değerleri ile sonuç olarak hasta (GP+YN) ve hasta olmayan (GN+YP) gruplar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.11$  olup  $>0.05$  idi). Bu durumun hasta grubumuzun sayıca küçük olması ve grupların eşit olmayan dağılımı nedeniyle oluşabileceği değerlendirildi.

PET-BT sonuçları pozitif olan 20 çalışmada  $SUV_{max}$  değerleri; GP (hasta olan) ve YP (hasta olmayan) subgruplar için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.048$  olup  $\leq 0.05$ ). GP grupta ortalama  $SUV_{max}$   $11.16 \pm 7.2$  iken YP grupta ortalama  $SUV_{max}$   $3.04 \pm 4.6$  idi.  $SUV_{max}$  değeri için ROC eğrisi oluşturulduğunda;  $SUV_{max} > 3.28$  kritik değeri için PET-BT'nin nüks ve/veya metastaz açısından anlamlı odak saptamada; duyarlılığı %93.75, özgüllüğü %75, PTD'i %93.7, NTD'i %75 olarak bulundu ( $p=0.001$ ).  $SUV_{max} > 3.28$  değerinin PET-BT'nin özgüllüğünü ve



PTD'sini yükselttiği görüldü. Çalışmamızda 4 YP hastanın 3'ünde tanımlanan lezyonların  $SUV_{max}$  değerleri;  $>3.28$  kriterasyonunun altında kalmaktaydı. Ayrıca 16 GP hastanın sadece birinde tanımlanan lezyonun  $SUV_{max}$  değeri 3.28'in altındaydı.  $SUV_{max}$  değeri için oluşturulan ROC eğrisi şekil-4'te verilmiştir.



**Şekil-4:** SUV değeri için ROC eğrisi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

DTK hastalarında tedavi tiroidektomi ile başlar. Total veya totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda preoperatif dönemde lenf nodu metastazı şüphesi varsa boyun diseksiyonu da yapılır. Cerrahiden sonra elde edilen patoloji raporunun hastanın prognoz tayini açısından önemi büyüktür. Berger ve ark. yüksek riskli tümör histopatolojisine sahip hastalarda takibin ilk günden itibaren çok sıkı yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (32). Toubeau ve ark. (33) da lenf nodu metastazı varlığı, ilk RAİ ablasyonu öncesi Tg değerinin 30 ng/ml'den fazla, ablasyon kontrolü sırasında ise 10 ng/ml'den fazla olmasının kötü prognoz göstergesi olduğunu ve bu hastalarda takip sürecinde çok dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır. Choi ve ark. (34) çalışmalarında preoperatif dönemde evreleme amacıyla yapılan FDG PET-BT çekiminin pozitif olduğu hastaların ameliyattan sonra değerlendirilen patoloji raporlarında tümörün 1 cm'den büyük olduğunu, peritiroidal ve lenfovasküler invazyonunun olduğunu gördüğünü vurgulamış ve preoperatif pozitif olan PET-BT'nin kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir.

Diferansiye tiroid kanserleri genellikle çok iyi prognoza sahip, 10 yıllık sağ kalımları %85-99 arasında değişen kanserler olmakla birlikte, hastaların %5-24'ünde persistan veya nüks hastalık saptanmakta, nüks ve/veya metastazların çoğu da boyun bölgesinde görülmektedir (2, 29). Kemik metastazı gibi uzak organ metastazlarının varlığında 10 yıllık sağ kalım %13-21 gibi düşük değerler olarak saptandığından bu hastalarda agresif tedavi seçimlerinin yapılması zorunluluktur (35). Ancak kendini Tg değerinde hafif yükselişle (1-10 ng/ml) gösteren minimal rezidüel hastalık durumunda yapılan agresif tedavilerin hasta sağ kalımı üzerinde etkisinin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (4). Bu noktada, nüks ve/veya metastatik hastalık odaklarının belirlenmesinden sonra hastanın Tg değeri göz önüne alınarak tedavi seçimi yapılması en doğru yol olarak görülmektedir.

Çalışmamızda 28 hastada yapılmış PET-BT görüntülemelerinin 16 tanesinde GP sonuçlar elde ettik. Bunlardan 14 tanesinde lokal hastalık, 2

tanesinde uzak organ metastazı saptandı. Lokal hastalık saptanan hastaların 4 tanesinde lokal nüks, 8 tanesinde servikal ve supraklaviküler lenf nodları, 2 tanesinde ise hem lokal nüks, hem de servikal lenf nodları saptandı. Uzak organ metastazı saptanan 2 hastada da yaygın akciğer metastazları görüldü. Literatürü incelediğimizde saptanan odakların hemen her çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid lojunda lokal nüks, servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodları, akciğer ve kemik metastazları olduğu görülmektedir. Leboulleux ve ark. (29) 14 hastalık çalışmalarında 4 hastada servikal lenf nodu, 1 hastada mediastinal lenf nodu, 8 hastada akciğer metastazı bildirmişlerdir. Igaru ve ark. (36) 21 hastalık çalışmalarında 8 hastada servikal lenf nodları, 4 hastada tiroid yatağında nüks, 4 hastada akciğer, 2 hastada mediastinal lenf nodu metastazı bildirmişlerdir. Ancak Igaru ve ark.'nın (37) 76 hastalık başka bir çalışmalarında ise lenf nodu, kemik ve akciğer metastazları haricinde 1 karaciğer, 1 orbita ve 3 adet boyun dışı yumuşak doku metastazı saptadıklarını bildirmişlerdir.

DTK hastalarında hem ablasyon kontrolünün yapılması, hem de nüks ve/veya metastaz şüphesi varlığında bu odakların saptanması için en çok kullanılan yöntem radyoaktif iyot ile yapılan tüm vücut taramalardır. 2009 ATA kılavuzunda takiplerinde Tg değerinin normal olduğu ve düşük riskli hasta olarak sınıflandırılmış hasta grubunda ablasyon kontrolünün sadece TSH ile stimüle edilmiş Tg ve boyun USG ile yapılabileceği vurgulanmış olmakla birlikte fonksiyonel tiroid dokusunu göstermesi nedeniyle ablasyon kontrolünde, tüm vücut taramaların mutlaka yapılması gerektiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 38). Ancak DTK hastalarında rekürrens ve/veya metastazların saptanmasında Tg değerinin ölçülmesi diagnostik iyot taramalardan daha sensitif (%98) bir yöntemdir (39). Çünkü takiplerde Tg değerinin yüksek bulunduğu hastaların %10-15'inde iyot tüm vücut taramalarda odak bulunamamaktadır (13). Bu hastalarda tanıya hangi yöntemle devam edileceği net değildir. Lokal rekürrens veya servikal metastatik lenf nodlarından şüpheleniliyorsa genellikle ilk seçim boyun USG olmakla birlikte, bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, ameliyat sonrası oluşan granülamatöz dokular nedeniyle USG ile yanlış değerlendirme

yapılması mümkündür. Çalışmamızda GP olan 14 lokal hastalığın PET-BT öncesi USG'leri incelendiğinde; 3 hastada lokal hastalığın USG ile gösterilirken 7 hastada PET-BT öncesi yapılan boyun USG'ler normal olarak raporlanmıştı. Dış merkez takipli 4 hastanın PET-BT öncesi boyun USG'lerine ise ulaşamadı.

Çalışmamızda 7 PET-BT çekiminin sonucu GN idi. Bu hasta grubundaki bulgular boyun USG, boyun BT, boyun MR, 1 yıl sonraki Tg değeri ve/veya patoloji sonuçları ile teyit edildi. Jeong ve ark. (40) PTK'li 26 hastanın servikal lenf nodlarına yönelik evreleme amaçlı yaptıkları çalışmalarında hastalara FDG PET-BT, boyun USG ve kontrastlı boyun BT çekmiş ve bu 3 tetkik arasında lenf nodlarını göstermek açısından anlamlı fark olmadığını vurgulamışlardır. Ancak tiroidektomi ve RAI tedavisi sonrasında boyun bölgesinde gelişen reaktif değişikliklerin radyolojik yöntemlerin yanlış değerlendirilmesine yol açabileceği akıldan çıkartılmamalı ve takiplerde seçilecek tanı metodu bu duruma göre belirlenmelidir. Davison ve ark'nın (41) çalışmalarında tüm vücut çekilen PET-BT'nin ardından çekilecek 15 dakikalık, boyun bölgesinin alındığı 1 yataklık ek görüntüleme ile saptanan lenf nodu sayısında artış olacağı vurgulanmıştır.

PET-BT çekimi sonucu hastalarda insidental ikinci malignite veya başka bir hastalık saptama ihtimali de bulunmaktadır (2, 3, 13). Bu çalışmalarda akciğer ve uterus maligniteleri YP sonuca sebep olmuştur. Bizim çalışma grubumuzda da 2 hastada insidental ikinci hastalık saptandı. Hastaların birinde sağ üst paratrakeal ve subkarinal yerleşimli belirgin hipermetabolik lenf nodları örneklemesinin patolojisi sarkoidoz olarak geldi ve YP olarak kabul edildi. 1 hastada da tiroid lojunda lokal nüks ile uyumlu lezyona ek olarak sağ memede 2 adet hipermetabolik lezyon ve sağ aksiller hipermetabolik lenf nodları saptandı. Memedeki kitle ve aksiller lenf nodlarının patolojisi ise meme karsinomu olarak geldi.

Yüksek riskli hastalarda rekürrens veya metastatik odak araştırılırken genelde radyonüklid tüm vücut taramalar tercih edilmektedir (19). Günümüze kadar bu nedenle sıklıkla kullanılan nonspesifik radyonüklidler arasında Tl-201, Tc99m-MİBİ ve Tc99m-tetrofosmin sayılabilir. Bu radyofarmasötiklerin

birbirleriyle ve radyoiyot taramayla kıyaslandığı çalışmalarda, nüks/metastaz odağını göstermede bu radyofarmasötiklerin etkili olduğu, endojen ve ekzojen TSH stimülasyonuna da gerek olmadan görüntüleme yapılabileceği vurgulanmıştır (14, 15, 16, 42). Ancak bu radyofarmasötikler gibi tek foton yayan ve gama kameralarda kullanılan radyofarmasötiklerin uzaysal rezolüsyonunun sınırlı olması nedeniyle rekürrens ve metastazların %25'inin saptanamadığı bilinmektedir (19). Günümüzde bu radyofarmasötiklerin yerini, PET cihazlarının rezolüsyonunun gama kameralardan daha iyi olması ve PET ile eşzamanlı çekilen BT ile anatomik lokalizasyonun çok başarılı bir şekilde yapılması nedeniyle F18-FDG PET-BT almış durumdadır. PET ve PET-BT cihazlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da duyarlılık, özgüllük, PTD, NTD ve doğruluk PET-BT için sırasıyla %95, %91, %86, %95 ve %93, PET içinse %79, %76, %75, %80 ve %78 olarak bulunmuştur (43). Tedavi görmüş, Tg değeri yüksek, I-131 tüm vücut taramada odak saptanamamış hastalarda nüks ve/veya metastaz açısından PET-BT'nin değerini inceleyen çalışmamızda F18-FDG PET-BT'nin duyarlılığını %94.1, özgüllüğünü %63.6, PTD'ni %80, NTD'ni %87.5 ve doğruluğunu % 82.1 olarak bulduk. Duyarlılık, özgüllük, PTD ve NTD değerleri benzerlik göstermekle birlikte spesifite değerimiz bu çalışmanın gerisinde kalmaktadır. Bununla birlikte istatistiksel sonuçlarımızın aynı amaçla yapılmış yakın zamandaki çalışma sonuçlarından üstün olduğu görüldü (2, 13, 27, 29).

Yapılan çalışmaların çoğu, Tg değerinin 10 ng/ml ve üzeri olduğu durumlarda PET-BT'nin rekürrens/metastaz odağını daha doğru olarak lokalize edebileceğini göstermekle birlikte (2, 3, 44) PET-BT sonuçları ile Tg değeri arasında ilişki olmadığı vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (45). Bizim çalışmamızda da Tg değerleri ile PET-BT sonuçları ve hasta olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durum 28 hastadan oluşan çalışma grubumuzda sadece 2 hastanın PET-BT öncesi Tg değerinin 10 ng/ml'nin altında olması ve bu 2 hastada da tanımlanan bulguların GP olmasından kaynaklanmaktadır. Son yayınlanan ATA kılavuzunda da Tg değerinin 10 ng/ml'nin altında olduğu durumlarda PET-BT'nin rekürrens ve/veya metastaz tespit etme duyarlılığının %11-13

olduğu vurgulanmakta ve iyot taramaları negatif olup, Tg değeri 10 ng/ml ve üzeri olan hastalarda PET-BT çekimi önerilmektedir (4).

Tg değerinin 10 ng/ml'nin altında olduğu, ancak klinik şüphenin yüksek olması sebebiyle PET-BT çekiminin planlandığı durumlarda ekzojen TSH stimölasyonu önerilmektedir (44, 45). TSH stimölasyonu sonucunda Tg değerinin özgülüğü azaltılmadan duyarlılığının artırılması sağlanabileceği gibi (46), FDG'nin hücreler tarafından alınmasının da artacağının kanıtlandığı klinik ve laboratuvar çalışmalar bulunmaktadır (2, 5, 28). Bu sayede tümör-zemin aktivite oranının artacağı ve saptanan lezyon sayısında artış olacağı gösterilmiştir (29, 30). Ekzojen ve endojen stimölasyon arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (28). Bizim çalışmamızda PET-BT öncesi ekzojen TSH stimölasyonu yapılan olgu bulunmamakta olup bu açıdan değerlendirme yapılmamıştır.

Tg yüksekliğine rağmen, iyot taramalar veya radyolojik yöntemlerle rekürren ve/veya metastatik odağın saptanmasında günümüzde sıklıkla kullanılan F18-FDG PET-BT'nin lezyonları saptama gücünü azaltan nedenlerden bir diğer de iyot tedavisinden kısa bir süre sonra yapılan PET-BT çalışmalarında, metabolik sersemleme nedeniyle FDG tutulumunun düşük olabileceğidir (46, 47). Hung ve ark. (30) yaptıkları çalışmalarında bunu kanıtlamışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre I-131 tedavisinden sonraki 4 ay içinde yapılan PET-BT çalışmalarında hücrelerde oluşan metabolik sersemlemeye bağlı olarak nüks veya metastaz odaklarında FDG tutulumu azalmakta ve YN sonuçlarda artış olmaktadır. Bizim çalışma grubumuzdaki hiçbir hastada bu durum bulunmadığı için bu konuda değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda  $SUV_{max}$  değerleri; GP ve YP subgruplar için karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca  $SUV_{max}$  değeri için oluşturulan ROC eğrisinde  $SUV_{max} > 3.28$  değeri için PET-BT'nin nüks ve/veya metastatik odak saptamada çalışmanın özgülüğünü ve PTD'sini arttırdığı görüldü. Literatür incelendiğinde benzer amaçla yapılan çalışmalarda  $SUV_{max}$  değeri ile PET-BT sonuçları arasında korelasyon saptanmadığı görüldü. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve GP ile

YP subgrupların sayıca eşit olmayışı istatistiksel sonuçlarımızın güvenilirliğini kısıtlamaktadır.

PET-BT'nin DTK'li hastaların takibinde yaptığı katkılardan bir diğeri de prognoz konusundadır. 400 hastalık bir çalışmada ileri yaşın ve PET taramaların pozitif olmasının kısa sağ kalımı gösteren en önemli belirteçler olduğu vurgulanmıştır. (48). Bir başka çalışmada ise FDG PET-BT sağ kalım konusundaki tek prognostik faktör olarak gösterilmiş, uzak organ metastazları olduğu bilinen 58 hastada PET taramalarda pozitif bulgular bulunan hastaların sağ kalımlarının PET taramaları negatif olan hastalardan daha az olduğu saptanmıştır (48). Bunun nedeni olarak da dediferansiyasyon göstererek iyot yakalama yeteneğini kaybeden, ancak artan GLUT-1 sonucu FDG afinitesi artan tümörlerde, diferansiye tiroid kanserleri için tek spesifik tedavi olan I-131'in artık etkili olamaması gösterilmektedir (44).

Çalışmamızda 28 PET-BT çekiminin incelenmesi sonucunda 16 hastada (%57) hastalık lokalizasyonu saptanmış (GP hastalar) ve 7 hastada (% 25) PET-BT sonucunun malignite açısından negatif olması sebebiyle takip kararı alınmıştır (GN hastalar). 2 hastada (%7) ise PTK haricinde farklı bir hastalık saptanmış ve hastaların takiplerine bu hastalıklar da eklenmiştir.

Rekürren ve/veya metastatik DTK'lerinin bazılarında FDG ve iyot tutan odakların birlikte bulunabileceği, bu nedenle hastalık odaklarının optimum saptanması için iki yöntemin birlikte kullanılması gerektiği ve bu şekilde duyarlılığın %95'e kadar çıkartılabileceği vurgulanmaktadır (30).

Bizim çalışmamızın limitasyonlarını incelediğimizde hasta sayısının az olması, oluşturulan subgrupların sayıca eşit olmayışı ve bu nedenle güvenli istatistiksel sonuçlara varılamaması sayılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hussain HK, Britton KE, Grossman AB, Reznick RH. Thyroid cancer. In: Husband JE, Reznick RH (eds). *Imaging in Oncology*. 2nd ed. London, UK: Taylor and Francis; 2004. 669-709.
2. Mirallié E, Guillan T, Bridji B, et al. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2007; 142: 952-8.
3. Schlütter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative I-131 scan. *J Nucl Med* 2001; 42: 71-6.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1-48.
5. 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: 425-38.
6. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrence and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY (eds). *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. 8-14.
7. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of The Thyroid Gland. In: Skandalakis JE (ed). *Surgical Anatomy and Technique*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1995. 31-44.
8. Sarkar SD. Thyroid gland. In: Elgazzar A (ed). *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. 2nd ed. New York, USA: Springer; 2006. 209-21.
9. Oliveira MJ, de Oliveira JMP. Treatment of differentiated thyroid carcinoma. In: Eary JF, Brenner W (eds). *Nuclear Medicine Therapy*. 1st ed. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. 45-75.
10. DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *World Health*



Organization Classification of Tumours. 1st ed. Lyon, France: IARC Press; 2004. 49-133.

11. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004;114:393-402.
12. Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. *Nucl Med Commun* 2000;21:991-1000.
13. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48:221-6.
14. Rubello D, Saladini G, Carpi A, Casara D. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan. *Biomed & Pharmacother* 2000;54:337-44.
15. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38 352-6.
16. Ünal S, Menda Y, Adalet I, Boztepe H, Özbey N, Alagöl F, Cantez S. Thallium-201, technetium-99m-tetrofosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998;39:1897-1902.
17. Quon A, Fischbein NJ, McDougall IR et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:58-67.
18. Wartofsky L. Highlights of the American Thyroid Association guidelines for patients with thyroid nodules or differentiated thyroid carcinoma: The 2009 Revision. *Thyroid* 2009;19:1139-43.
19. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2006;36:194-205.
20. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W et al. Value of I-124 PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2004;14:2092-8.

21. Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A et al. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of I-124 PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35: 950-7.
22. Phan HTT, Jager PL, Plukker JTM, Wolffenbuttel BHR, Dierckx RA, Links TP. Comparison of C11-methionine PET and F18-fluorodeoxyglucose PET in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2008;29:711-6.
23. Silberstein EB. The treatment of thyroid malignant neoplasm. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay GL et al (eds). *Nuclear Medicine*. 2nd ed. Pennsylvania, USA: Mosby Elsevier; 2006. 1576-87.
24. Endokrin ve Radyonüklid Tedavi, Tiroid Hastalıkları Semineri, Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Nükleer Tıp Okulu, 23-24 Mayıs 2009, Ankara.
25. Feine U. Fluoro-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 1998;138:492-6.
26. Wartosfky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-203.
27. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic I131-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41:1010-5.
28. Saab G, Driedger AA, Pavlosky W et al. Thyroid-stimulating hormone-stimulated fused positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of recurrence in I31I-negative papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:267-72.
29. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-6.

30. Hung GU, Lee KW, Liao PY, Yang LH, Yang KT. The influence of I-131 therapy on FDG uptake in differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:481-5.
31. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th ed. Pennsylvania, USA: Saunders Elsevier; 2006.
32. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic I-131 whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;35:495-503.
33. Toubeau M, Touzery C, Arveux P et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after I-131 ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45:988-94.
34. Choi JW, Yoon YH, Yoon YH, Kim SM, Koo BS. Characteristics of primary papillary thyroid carcinoma with false-negative findings on initial 18F-FDG PET/CT. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1306-11.
35. Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJR. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39:416-30.
36. Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography diagnosis of patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Mol Imaging Biol* 2006;8:309-14.
37. Iagaru A, Kalinyak JE, McDougall R. F-18 FDG PET/CT in the management of thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2007;32:690-5.
38. Caballero-Calabuig E, Cano-Terol C, Sopena-Monforte R et al. Influence of the thyroid remnant in the elevation of the serum thyroglobulin after thyroidectomy in differentiated thyroid carcinoma. Importance of the diagnostic iodine total-body scanning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1449-56.

39. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric I-131 therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative I-131 whole-body scanning results? *J Nucl Med* 2005;46:1164-70.
40. Jeong HS, Baek CH, Son YI et al. Integrated F18-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clinical Endocrinology* 2006;65:402-7.
41. Davison JM, Stocker DJ, Montilla-Soler JL et al. The added benefit of a dedicated neck F-18 FDG PET-CT imaging protocol in patients with suspected recurrent differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2008;33:464-8.
42. Küçük NÖ, Kulak HA, Aras G. Clinical importance of technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative I-131 scanning results. *Ann Nucl Med* 2006;20:393-7.
43. Palmedo H, Bucerius J, Joe A et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006;46:616-24.
44. Bertagna F, Biasiotto G, Orlando E, Bosio G, Giubbini R. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative I-131 scan: review of the literature. *Jpn J Radiol* 2010;28:629-36.
45. Vera P, Kuhn-Lansoy C, Edet-Sanson A et al. Does recombinant human thyrotropin-stimulated positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose improve detection of recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma in patients with low serum thyroglobulin? *Thyroid* 2010;20:15-23.
46. Kaneko K, Abe K, Baba S et al. Detection of residual lymph node metastases in high-risk papillary thyroid cancer patients receiving adjuvant I-131 therapy, the usefulness of F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2010;35:6-11.

47. Kaneko K, Abe K, Baba S et al. Can calcification predict I-131 accumulation on metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma patients receiving I-131 therapy? Comparison of CT, I-131 WBS and F18-FDG PET/CT. *Eur Radiol* 2010;20:477-83.
48. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E et al. NCCN Task Force report: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *JNCCN* 2009;7:1-23.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında daha iyiye ulaőabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Eray ALPER'e saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER, Sn. Prof. Dr. A. Tayyar AKPINAR, Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGA ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Feyza Ően'e saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum tüm araőtırma görevlisi, hemőire, teknisyen arkadaşlarıma ve diğer tüm nükleer tıp personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aőamasında bana destek olan canım ablam Elvan Duman'a, aileme ve arkadaşlarıma varlıklarından ve hayatıma kattıkları anlamdan dolayı teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

24 Aralık 1982'de Antalya'da doğdum. Aksu İlköğretim Okulu'nda ilkokul, Özel Akdeniz Koleji'nde orta ve Özel Mahmut Celal Ünal Fen Lisesi'nde burslu olarak lise eğitimimi aldım. 2000 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2006 yılında tıp doktoru ünvanı ile mezun oldum. 6 Kasım 2006 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında ihtisas eğitimime başladım.