

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PET CT TETKİKİ YAPILAN HASTALARDA SAPTANAN  
İNSİDENTAL TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTE  
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. LEYLA TURGUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PET CT TETKİKİ YAPILAN HASTALARDA SAPTANAN  
İNSİDENTAL TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTE  
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. LEYLA TURGUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2020

## TEŞEKKÜR



## ÖZET

### **PET CT Tetkiki Yapılan Hastalarda Saptanan İnsidental Tiroid Nodüllerinde Malignite Oranının Değerlendirilmesi, Dr. Leyla Turgut, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019**

**Amaç:** Malignitelerin araştırılması ve evrelemede PET CT yaygın olarak kullanılmaktadır. PET CT ile tespit edilen ve ileri tetkik yapılan tiroid insidentalomalarında malignite oranı yüksektir. Bu çalışma ile PET CT çekilen hastalarda saptanan insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma için Ocak 2014 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilen 10,197 adet PET CT çekiminin raporları retrospektif olarak incelendi. İnsidental tiroid nodülü saptanıp TİİAB yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre malign ve malign olmayan şekilde iki gruba ayrıldı. Biyopsi yapılan nodüllerin SUVmax değerleri, USG bulguları ve patoloji sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edildi. Bu hastaların 40'ı (%50) kadın, 40'ı (%50) erkekti ve yaş ortalaması  $63.2 \pm 11.4$  olarak hesaplandı. On üç (%16.3) hastanın TİİAB sonucu malign olarak değerlendirildi. Malign olan gruptaki hastaların 7'si (%53.8) kadın, 6'sı (%46.2) erkekti ve yaş ortalaması  $60.6 \pm 11.8$  olarak hesaplandı. Malign olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.762$  ve  $p=0.401$ ). Malign olan grubun SUVmax düzeyi 15.7 (5.1-29.7), malign olmayan grubun ise 4.4 (0-24.1 olarak hesaplandı ( $p<0.001$ ).

Tiroid nodüllerinin USG bulguları karşılaştırıldığında, malign olan grubun nodül çapı ortalaması  $22.1 \pm 17.8$  mm ve malign olmayan grubun  $20.5 \pm 11.8$  mm olarak hesaplandı ( $p=0.711$ ). Nodüllerin kistik-solid olması, nodül kontur düzensizliği ve kalsifikasyon durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.626$ ,  $p=0.585$  ve  $p=0.200$ ).

**Sonuç:** PET CT ile tespit edilen ve TİİAB uygulanan tiroid insidentaloma olgularında malignite oranını literatür ile benzer şekilde yüksek bulduk. SUVmax değeri yüksek tiroid insidentaloma olgularına ileri tetkik yapılması önerilir.

**Anahtar kelimeler:** Pozitron emisyon tomografisi, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid insidentaloması, ultrasonografi

## ABSTRACT

### **The Evaluation of Malignancy Rate of Incidental Thyroid Nodules in Patients Who Had Undergone PET CT, Dr. Leyla Turgut, Specialty Thesis, Konya, 2019**

**Aim:** PET CT is widely used in the investigation and staging of malignancies. Malignancy rate is high in thyroid incidentalomas detected by PET CT. The aim of this study was to evaluate the malignancy rate of incidental thyroid nodules in patients who had undergone PET CT.

**Methods:** The reports of 10,197 PET CT scans performed at Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Hospital between January 2014 and May 2019 were analyzed retrospectively. The patients with incidental thyroid nodule who underwent FNAB were included in the study. Patients were divided into two groups as malignant and non-malignant according to pathology results. The relationship between SUVmax values, USG findings and pathology results of the biopsied nodules were investigated.

**Results:** A total of 80 patients were included in the study. Forty (50%) of these patients were female and 40 (50%) were male and the mean age was  $63.2 \pm 11.4$  years. FNAB results of 13 (16.3%) patients were evaluated as malignant. Of the patients in the malignant group, 7 (53.8%) were female and 6 (46.2%) were male, and the mean age was  $60.6 \pm 11.8$ . There was no significant difference between the groups with or without malignancy in terms of gender distribution and mean age ( $p=0.762$  and  $p=0.401$ , respectively). The SUVmax value of the malignant group was 15.7 (5.1-29.7) and the non-malignant group was 4.4 (0-24.1) ( $p<0.001$ ).

When the USG findings of thyroid nodules were compared, the mean nodule diameter of the malignant group was  $22.1 \pm 17.8$  mm and the non-malignant group was  $20.5 \pm 11.8$  mm ( $p=0.711$ ). There was no significant difference between the groups in terms of whether the nodules are cystic or solid, nodule contour irregularity and calcification status ( $p=0.626$ ,  $p=0.585$  and  $p=0.200$ , respectively).

**Conclusion:** We found the malignancy rate high in patients with thyroid incidentaloma detected by PET CT and underwent FNAB, as in the literature. Further evaluation is recommended for thyroid incidentaloma cases with high SUVmax values.

**Keywords:** Positron emission tomography, thyroid fine needle aspiration biopsy, thyroid incidentaloma, ultrasonography

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tiroid Nodülleri .....	2
2.2. Tiroid Nodüllerine Tanısal Yaklaşım .....	3
2.2.1. Tıbbi anamnez ve fizik muayene .....	4
2.2.2. Laboratuvar değerlendirme.....	4
2.2.3. Ultrasonografi .....	4
2.2.4. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi .....	5
2.3. Tiroid İnsidentaloması .....	7
2.4. PET CT .....	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	12
3.1. İstatistiksel analiz .....	12
4. BULGULAR .....	13
4.1. Çalışma grubunun demografik, radyolojik ve laboratuvar bulguları .....	13
4.2. Hastaların TİİAB sonuçlarına göre karşılaştırılması .....	16
5. TARTIŞMA.....	18
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	22
7. REFERANSLAR.....	23

## TABLÖLAR

	Sayfa
<b>Tablo 2.1. Tiroid bezinde nodül oluşturan faktörler.....</b>	<b>3</b>
<b>Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinin sonografik paternleri, tahmini malignite riskleri ve TİİAB önerileri.....</b>	<b>6</b>
<b>Tablo 4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları.....</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 4.2. Grupların demografik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>17</b>



## ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Hücre içinde FDG birikimi.....	9
Şekil 2.2. PET CT cihazının yan taraftan görünümü.....	10
Şekil 4.1. Tiroid nodüllerinin yerleşimi.....	14
Şekil 4.2. Nodüllerin ekojenite değerlendirilmesi.....	15
Şekil 4.3. Nodüllerin kalsifikasyon değerlendirilmesi.....	15
Şekil 4.4. Tiroid nodüllerinin TİİAB sonuçları.....	16



## KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET CT	: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
FDG	: 2-[Florin-18] floro-2-deoksi-D-glukoz
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association)
MEN2	: Multiple endokrin neoplazi 2
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
SUV	: Standardize uptake değeri
GLUT1	: Glukoz transporter 1

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülü, normal tiroid dokusu içerisinde bulunan ve radyolojik olarak etraf tiroid parankim dokusundan ayırt edilen bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Tiroid nodülleri yaygın bir klinik durumdur ve epidemiyolojik çalışmalarda, prevalansı kadınlarda %5, erkeklerde %1 civarında bildirilmiştir (Haugen 2016). Ancak rastgele seçilen bireylerde ultrasonografi (USG) ile yapılan değerlendirmelerde bu oran %19-68 aralığında bulunmuştur (Guth 2009). Tiroid nodülü değerlendirmesinin klinik önemi öncelikle tiroid nodüllerinin %7-15'inde mevcut olan tiroid kanserini dışlama ihtiyacı ile ilişkilidir (Hegedus 2004).

Tiroid nodülleri, rutin fizik muayene sırasında veya boyun USG, boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) taraması gibi bir radyolojik prosedür sırasında tesadüfen saptanabilir. İnsidentalomlar, görüntüleme prosedürleri sırasında tespit edilen palpe edilemeyen tiroid nodülleridir (Haugen 2016). Palpe edilemeyen nodüller palpe edilebilen nodüller ile yaklaşık olarak aynı malignite riskine sahiptir (Nam-Goong 2004).

Son yıllarda malignitelerin araştırılması ve evrelemesinde pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET CT) yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bunun neticesinde klinisyenler insidental olarak tiroid bezinde diffüz veya fokal artmış 2-[Florin-18] floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) tutulumu bildiren görüntüleme raporları ile karşılaşmaktadır (Brindle 2014). Tiroid bezinde diffüz tutulum sıklıkla tiroidit gibi benign inflamatuvar süreçler ile ilişkili iken, fokal tutulumlar ise benign veya malign bir nodüle işaret etmektedir ki bunlar insidentaloma olarak adlandırılmaktadır (Chen 2009). Tiroid insidentalomaları, PET CT görüntülemelerinin %1-4'ünde karşımıza çıkmaktadır (Shie 2009). PET CT ile tespit edilen ve ileri tetkik yapılan tiroid insidentalomalarında malignite oranı %26-50 aralığında bildirilmektedir (Brindle 2014).

Biz de bu çalışma ile herhangi bir nedenle PET CT çekilen hastalarda saptanan insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının değerlendirilmesini amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülü, normal tiroid dokusu içerisinde bulunan ve radyolojik olarak etraf tiroid parankim dokusundan ayırt edilen bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Tiroid nodülleri yaygın bir klinik durumdur ve epidemiyolojik çalışmalarda, prevalansı kadınlarda %5, erkeklerde %1 civarında bildirilmiştir (Haugen 2016). Ancak rastgele seçilen bireylerde ultrasonografi ile yapılan değerlendirmelerde bu oran %19-68 aralığında bulunmuştur (Guth 2009). Almanya'da nispeten iyot yetersizliği olan bir bölgede 96,278 USG değerlendirmesi ile bildirilen bir çalışmada erkeklerin %33'ünde, kadınların %32'sinde tiroid nodülü veya guatr tespit edilmiş, çalışma grubunun %11.9'unda nodül 1 cm'den büyük bulunmuş (Reiners 2004). Otopsi çalışmalarında tiroid nodülü prevalansı %30-60 aralığında bildirilmiştir (Tan 1997). Bazı nodüller boyutu, anterior yerleşimli olması veya klinisyenin muayene tecrübesi ile tespit edilebilirken, tiroid nodüllerinin çoğu klinik olarak fark edilmez. Örneğin bir çalışmada, bir adet palpe edilebilen nodülü olanların %20-48'inde USG ile başka nodüller saptanmıştır (Tan 1997).

Tiroid nodülleri, rutin fizik muayene sırasında veya boyun USG, boyun ve toraks BT, MRI ve PET CT taraması gibi bir radyolojik prosedür sırasında tesadüfen saptanabilir. Tiroid insidentalomalari, görüntüleme prosedürleri sırasında tespit edilen palpe edilemeyen tiroid nodülleridir (Haugen 2016). Bunların malignite riski palpe edilebilen nodüller ile benzerdir (Nam-Goong 2004).

Birçok farklı hastalık tiroid bezinde nodül olarak karşımıza çıkabilir (Tablo 2.1). Tiroid nodülü gelişimi açısından sigara, obezite ve metabolik sendrom, alkol tüketimi ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyinde yükseklik artmış risk ile oral kontraseptif ve statin kullanımı düşük risk ile ilişkili bulunmuş faktörlerdir (Knudsen 2002, Cappelli 2008, Sousa 2013). Tiroid nodülü değerlendirmesinin klinik önemi öncelikle tiroid nodüllerinin %7-15'inde mevcut olan tiroid kanserini dışlama ihtiyacı ile ilişkilidir (Hegedus 2004). Çocuk yaş grubunda, 30 yaşından küçük erişkinlerde, erkeklerde, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda tiroid nodülünün kanser olma ihtimali daha yüksektir (Lin 2005).

**Tablo 2.1. Tiroid bezinde nodül oluşturan faktörler**

<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Multi-nodüler guatr	Papiller karsinom
Hashimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
Kistler (kolloid, basit veya hemorajik)	Medüller karsinom
Foliküler adenom	Anaplastik karsinom
Makrofoliküler adenom	Primer tiroid lenfoma
Mikrofoliküler veya selüler adenom	Metastaz (meme, renal hücreli kanser vb)
Hürthle hücreli adenom	
Makro veya mikrofoliküler patern	

Amerikan Tiroid Birliği'nin [American Thyroid Association (ATA)] 2015 yılında yayınladığı kılavuza göre genel olarak sadece 1 cm'den büyük tiroid nodülleri klinik olarak anlamlı düzeyde kanser riski taşıdığı için değerlendirmeye alınmalıdır. Klinik semptomlar veya eşlik eden lenfadenopati gibi durumların varlığında 1 cm'den küçük nodüllerin de ileri tetkiki gerekebilir. Çok nadiren 1 cm'den küçük nodüller, sonografik ve klinik uyarıcı bulguları olmamasına rağmen morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Bu durum oldukça nadir görüldüğü için bu şekilde küçük tiroid kanserlerinin tanısı ve tedavisi için yapılacak girişimlerin faydadan ziyade zarar vereceği düşünülmektedir (Haugen 2016).

## **2.2. Tiroid Nodüllerine Tanısal Yaklaşım**

Palpe edilemeyen nodüller palpe edilebilen aynı boyuttaki nodüller ile yaklaşık olarak aynı malignite riskine sahiptir (Nam-Goong 2004). Bu yüzden palpasyon veya insidental olarak saptanmış olmasından bağımsız olarak nodül tespit edilen bütün hastalar tıbbi anamnez ve fizik muayene, serum TSH ölçümü ve nodül varlığının doğrulanması, sonografik özelliklerinin araştırılması ve başka nodüllerin ve lenfadenopati varlığının araştırılması için boyun USG ile değerlendirilmelidir.

### **2.2.1. Tıbbi anamnez ve fizik muayene**

Tiroid nodülü tespit edilen hastalarda, tiroid kanserini öngörmek için tıbbi anamnez ve fizik muayenenin katkısı sınırlıdır. Ancak boyunda hızlı büyüyen bir kitle varlığı, çocukluk döneminde baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, kemik iliği nakli için tüm vücut radyasyonu uygulaması, ailede tiroid kanseri hikayesi veya multiple endokrin neoplazi 2 (MEN2) gibi tiroid kanserini de içeren kanser sendromları hikayesi malignite ihtimalini arttıran bulgulardır. Fizik muayenede ise fikse sert bir kitle, obstruktif semptomlar, servikal lenfadenopati ve vokal kord paralizisi varlığı tiroid kanserini düşündürülen bulgulardır (Haugen 2016).

### **2.2.2. Laboratuvar değerlendirme**

Tiroid nodülü için değerlendirilen tüm hastalarda serum TSH düzeyi ölçülmelidir. Eğer serum TSH düzeyi normal aralığın altında ise (aşık veya subklinik hipertiroidizm) nodülün hiperfonksiyone olduğu düşünülür ve tiroid sintigrafisi uygulanmalıdır. Serum TSH düzeyi normal aralıkta veya artmış ise ve nodül sonografik kriterleri karşılıyorsa tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılmalıdır. Serum TSH düzeyi yüksek olan bireyler ayrıca hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir. 2015 ATA kılavuzuna göre ilk değerlendirmede serum tiroglobulin ve kalsitonin ölçümü önerilmemektedir (Haugen 2016).

Serum TSH değeri tiroid nodülü tespit edilenlerde maligniteyi öngörmek için bağımsız bir risk faktörüdür. Toplam 1500 tiroid nodülü olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, serum TSH düzeyi <0.4 mU/l olanlarda malignite prevalansı %2.8, 0.4-0.9 mU/l aralığında %3.7, 1-1.7 mU/l aralığında %8.3, 1.8-5.5 mU/l aralığında %12.3 ve >5.5 mU/l olanlarda %29.7 bildirilmiştir (Boelaert 2006). Ayrıca, başka çalışmalarda yüksek serum TSH düzeyi daha ileri evre kanser varlığı ile ilişkili bulunmuştur (Haymart 2008, McLeod 2014).

### **2.2.3. Ultrasonografi**

Fizik muayene ile tiroid nodülü veya nodüler guatr tespit edilen hastalar veya görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak nodül izlenen tüm hastalara tiroid USG'si yapılmalıdır. Bu incelemede, tiroid parankimi (homojen veya heterojen), tiroid bezi boyutu, nodül var ise boyutu (üç boyutlu), yerleşimi (sağ üst lob vb), sonografik özellikleri

(solid-kistik-spongioform, ekojenite, sınırları, kalsifikasyon varlığı ve tipi, en-boy oranı ve vaskülarite) ve şüpheli servikal lenfadenopati varlığı değerlendirilmelidir. Nodülün malignite riski ile ilişkili sonografik özellikleri nodül boyutu ile kombine edildiğinde TİİAB gerekliliğine kararı verilir (Haugen 2016).

Serum TSH düzeyi düşük olup tiroid sintigrafisinde nodülarite tespit edilenlere de USG ile değerlendirme yapılmalıdır. Sintigrafide hiperfonksiyone olarak değerlendirilen bölgede nodül varlığı USG ile doğrulanmalıdır. Ayrıca bu duruma eşlik eden fonksiyonel olmayan nodül varlığı ve TİİAB gerekliliği de değerlendirilmelidir (Langer 2011).

#### **2.2.4. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi**

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en başarılı ve maliyet-etkin yöntemdir. Retrospektif çalışmalarda, USG kılavuzu ile uygulanan TİİAB işlemlerinde palpasyon ile yapılanlara göre tanısal olmayan ve yanlış negatif sitoloji oranı daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle, tanısal olmayan sitoloji (kistik bileşen >%25-50) veya örnekleme hatası (zor palpe edilen veya posterior yerleşimli) ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda USG kılavuzu ile TİİAB tercih edilmelidir. Palpe edilen predominant solid nodülün varlığının tanısal USG ile doğrulandığı durumlarda, TİİAB palpasyon veya USG kılavuzu ile uygulanabilir (Haugen 2016).

Tiroid bezinde nodül tespit edildiğinde hangi nodüle biyopsi yapılması gerektiği ile ilgili 2015 ATA kılavuzunun önerileri aşağıdaki şekildedir (Haugen 2016):

##### I. TİİAB önerilen durumlar:

- A. Güçlü şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı  $\geq 1$  cm nodüller
- B. Orta düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı  $\geq 1$  cm nodüller
- C. Düşük düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı  $\geq 1.5$  cm nodüller

##### II. TİİAB düşünülebilecek durumlar:

- D. Çok düşük düzeyde şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip (örn; spongioform) en geniş çapı  $\geq 2$  cm nodüller. Bu nodüller TİAAB yapılmadan da takip edilebilir

### III. TİİAB önerilmeyen durumlar:

E. Yukarıdaki kriterleri taşımayan nodüller

F. Saf kistik nodüller

2015 ATA kılavuzuna göre tiroid nodüllerinin sonografik paternleri, malignite riskleri ve TİİAB önerileri tablo 2.2’de gösterilmiştir (Haugen 2016).

**Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinin sonografik paternleri, tahmini malignite riskleri ve TİİAB önerileri**

Sonografik patern	USG özellikleri	Tahmini malignite riski, %	TİİAB için boyut kesme değeri (en geniş çap)
Güçlü şüphe	Düzensiz sınır (infiltratif, mikrobüle), mikrokalsifikasyon, boyun enden fazla olması, küçük dışa doğru uzanan yumuşak doku bileşeni olan kenar kalsifikasyonları ve tiroid dışına yayılım özelliklerinin bir veya daha fazlasının eşlik ettiği solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik bileşeni olan parsiyel kistik nodül	>70-90	≥ 1 cm
Orta düzeyde şüphe	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışına yayılım veya boyun enden fazla olması durumlarının eşlik etmediği düzgün sınırlı hipoekoik nodül	10-20	≥ 1 cm
Düşük düzeyde şüphe	Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, tiroid dışına yayılım veya boyun enden fazla olması durumlarının eşlik etmediği izoekoik veya hiperekoik nodül, veya çeperinde solid nodül alanı olan parsiyel kistik nodül	5-10	≥ 1.5 cm
Çok düşük düzeyde şüphe	Düşük, orta ve güçlü düzeyde şüphe uyandıran sonografik özelliklerin olmadığı spongioform veya parsiyel kistik nodüller	<3	≥ 2 cm ise düşün
Benign	Saf kistik nodüller	<1	Biyopsi gerekmez

### 2.3. Tiroid İnsidentaloması

Tiroid insidentalomaları, görüntüleme prosedürleri sırasında tespit edilen palpe edilemeyen tiroid nodülleridir. Son derece hassas görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve daha sık kullanılmasıyla insidental saptanan tiroid lezyonlarının sıklığı giderek artmaktadır (Mitchell 2005). Palpe edilemeyen nodüller palpe edilebilen nodüller ile yaklaşık olarak aynı malignite riskine sahiptir (Nam-Goong 2004).

Çocukluk çağında radyasyon maruziyeti tiroid bezinin benign ve malign tümörleri ile ilişkisi en net tanımlanmış çevresel faktördür. Çocukluk çağında radyasyon maruziyeti olanların çoğunda tiroid bezinde palpe edilemeyen nodüller mevcuttur. Bu durum bir tiroid USG çalışması ile ortaya konmuştur. Toplam 54 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların büyük kısmında palpe edilebilen bir nodül olmamasına rağmen, USG ile 47 hastada toplam 157 nodül (1 mm-3 cm) tespit edilmiş. On bir nodülün boyutu 1.5 cm'den büyük iken, bunların sadece 5 tanesi palpe edilebilmiş (Schneider 1997).

Tiroid dışı bir malignitesi olan bireylerde insidental olarak tespit edilen nodüllerde malignite insidansı malignitesi olmayanlara göre daha yüksektir. Wilhelm ve arkadaşları, 41 tiroid dışı malignite hastasını tiroid insidentaloması nedeniyle değerlendirmiş ve bu hastaların 16'sına TİİAB neticesinde tiroid cerrahisi uygulanmış. Patoloji incelemelerin 4'ünde papiller tiroid kanser, 4'ünde mikroskopik papiller tiroid kanser, 2'sinde metastatik kanser ve 7'sinde benign lezyon izlenmiş (Wilhelm 2007).

İnsidental olarak tespit edilen kistik tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benignidir. Ancak, tiroid kanserleri kistik de olabilir. Kistik nodüllerde, şüpheli sonografik özelliklerin varlığı ve nodülün boyutu birlikte değerlendirilerek biyopsi kararı verilmelidir (Haugen 2016).

Son yıllarda hem malign hem de benign hastalıkların değerlendirmesinde PET CT kullanımı artmıştır. PET CT görüntülemelerinin %1-2'sinde tiroid bezinde fokal, %2'sinde diffüz tutulum izlenmektedir (Chen 2009, Nishimori 2011). Fokal tutulum sıklıkla tiroid nodülüne işaret eder ve bunlar USG ile değerlendirilmelidir. Ultrasonografi ile doğrulanan PET CT'de artmış FDG tutulumu izlenen tiroid nodüllerinde malignite riski artmıştır ve  $\geq 1$  cm'den büyük olanlara TİİAB yapılmalıdır. PET CT ile tiroid bezinde diffüz tutulum izlenmesi genellikle inflamatuvar bir sürecin belirtisidir. Bu durum USG ile

doğrulandır ise bu hastaların nodül açısından ileri tetkik edilmesine gerek yoktur (Haugen 2016).

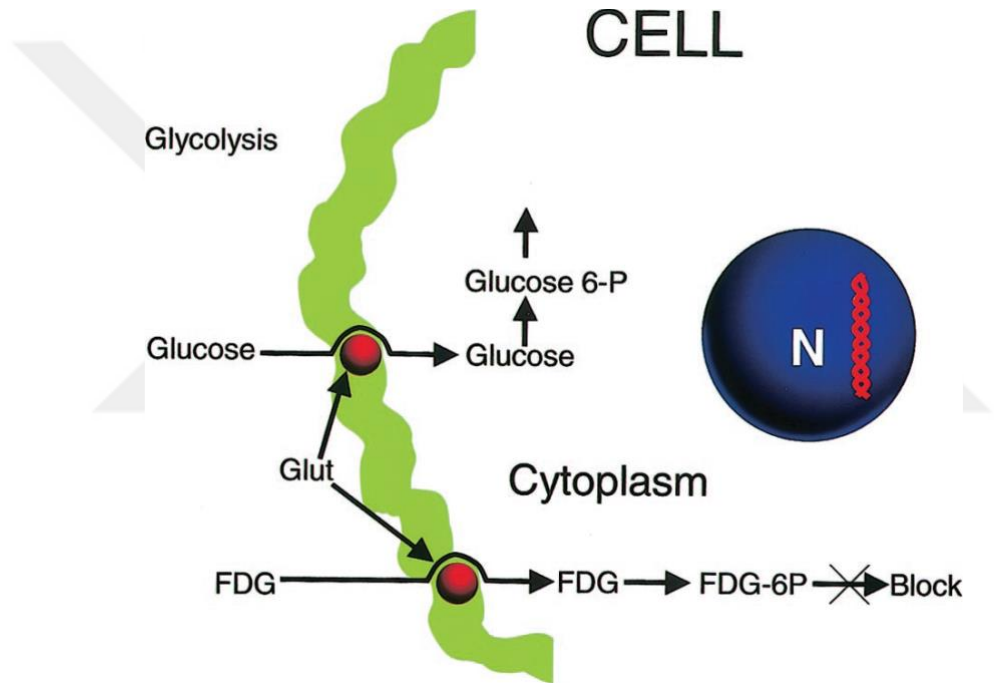
## 2.4. PET CT

Birçok farklı kanser türünün tanısı, evrelemesi ve takibinde PET CT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve MRI ile gerçekleştirilen kanser görüntülemelerinde anatomik değişiklikler araştırılırken, PET tekniğinde morfolojik kriterlerinden bağımsız olarak moleküler düzeyde anormal metabolik aktivite ortaya konur. Böylelikle benign ve malign lezyon ayrımı da yapılabilir. Ayrıca, kemoterapi veya tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası skar dokusu veya operasyon sonrası değişikliklerin BT ve MRI ile görüntülemesindeki problemlerde de PET kullanımı faydalı bilgiler verir (Kapoor 2004).

Özellikle abdominal görüntülemelerde, sadece PET ile elde edilen artmış aktivite ile lezyonun yerini tam olarak lokalize etmek mümkün olmayabilir. Bu problemi aşmak için Beyer ve arkadaşları, hasta hareket ettirilmeden anatomik ve fonksiyonel görüntülerin entegre edildiği PET CT prototipini tanımlamıştır (Beyer 2000).

PET CT yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden (F-18, Karbon-11 ve Oksijen-15 vb.) yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş bizmut germinat (BGO), lutetium oksitortosilikat (LSO) veya gadolinyum silikattan (GSO) yapılmış algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. PET dedektörlerinde sintilasyon (ışılta) teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinde gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu PET görüntüleri elde edilir (Kapoor 2004, Surti 2004).

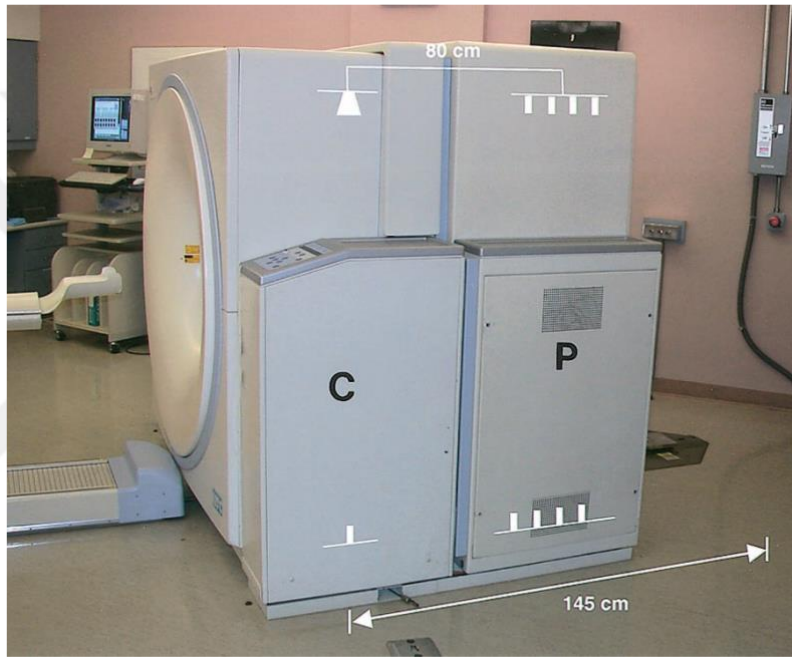
Malign hücrelerde, heksokinaz aktivitesi ve buna bağlı olarak glukoz tüketimi artmıştır. Glukoz tümör hücreleri tarafından kolaylaştırılmış transport ile alınır. Aerobik koşullarda glikolize uğrar ve piruvat oluşur. FDG, glukozu benzer şekilde metabolik olarak aktif tümör hücreleri tarafından kolaylaştırılmış transport ile kullanılan bir glukoz analogudur. Tümör hücreleri tarafından alınan FDG miktarı, hücrelerin metabolik aktivitesi ile korelasyon gösterir. Hücre içine alınana FDG fosforilasyona uğrar ve FDG-6-fosfat oluşur, ancak glukozdan farklı olarak bu molekül daha fazla metabolize edilemez ve metabolik olarak aktif hücrelerin içerisinde birikmeye başlar (Şekil 2.1). Sonuç olarak FDG, glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda daha fazla birikir ve görüntüleme normal dokulara göre daha yüksek sayım elde edilir (Kapoor 2004).



**Şekil 2.1. Hücre içinde FDG birikimi** (Kapoor 2004)

PET çekimi öncesinde, FDG tutulumunun glukoz tarafından engellenmemesi ve kardiyak tutulumun minimize edilmesi için en az 6 saatlik açlık ve kan glukoz düzeyinin 150-200 mg/dL'nin altında olması gereklidir. Çünkü FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenir ve yüksek kan düzeylerinde tümör dokusunda FDG tutulumu azalır. Kan glukoz düzeyi yüksek kimselerde kan glukoz düzeyini 150-200 mg/dL altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması tartışmalıdır. Çünkü insülin FDG'nin kas hücrelerinde birikimini artırarak tümör hücrelerindeki FDG birikimini azaltır. Bazı durumlarda mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için myokardiyal aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik

çalışmalarda, 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Kas dokusundaki fizyolojik tutulumu azaltmak için enjeksiyondan sonra 20 dakika boyunca fiziksel aktivite ve konuşma kısıtlanır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır. Tüm vücut PET çekiminden sonra tüm vücut BT çekimi yapılır. Hibrid cihazlarda iki cihaz arasındaki mesafe 80 cm'dir ve kombine bir tetkik esnasında maksimum kapsama alanı 145 cm'dir (Şekil 2.2). BT işlemi 60-70 saniye, PET çekimi ise yaklaşık 30-45 dakika sürer (Kapoor 2004). Bu görüntüleme yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerde ortalama 20-30 dakika aralığında sürmektedir (Carretta 2000).



**Şekil 2.2. PET CT cihazının yan taraftan görünümü (Kapoor 2004)**

Normal ve patolojik dokuların FDG tutulumu değerlendirmek için genellikle standardize uptake değeri (SUV) değeri kullanılır. SUV hesaplaması için statik PET görüntüsünde FDG tutulumu semi-kantitatif olarak değerlendirilir ve şu formül ile hesaplanır (Kapoor 2004):

$$SUV = \text{Dokudaki aktivite (mCi/gr)} / \text{enjekte edilen doz (mCi)} / \text{hasta ağırlığı (kg)}$$

Malign tümörlerde SUV değeri tipik olarak 2.5-3'ten büyüktür. Karaciğer, akciğer ve kemik iliği gibi dokularda SUV değeri 0.5-2.5 aralığında değişir (Kapoor 2004).

FDG'nin vücuttaki biyodağılımı glukoza oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken FDG'nin biyodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler (Carretta 2000). Normal tiroid bezinin FDG tutulumu homojen ve düşük yoğunlukta olup çoğu zaman PET CT'de görüntülenemez. (Kim 2005, Nakamoto 2005). Bunun sebebi tiroid bezinin substrat olarak ilk planda glukozu değil serbest yağ asitlerini tercih etmesidir (Hosaka 1992). Ultrasonografi, CT ve MRI ile tespit edilen insidental tiroid nodüllerine kıyasla PET CT görüntülemesinde tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının malignite oranları daha yüksektir (Salvatori 2007).

Bu çalışmada, herhangi bir nedenle PET CT çekilen hastalarda saptanan insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma için Ocak 2014 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilen toplam 10,197 adet PET CT çekiminin raporu retrospektif olarak incelendi. Bu raporlarda insidental tiroid nodülü saptanıp TİİAB yapılan, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Tiroid bezinin malign hastalıkları için PET CT tetkiki yapılmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Biyopsi yapılan hastaların yaş, cinsiyet ve tiroid fonksiyon testi verileri kaydedildi. Hastaların tiroid USG raporları incelendi ve nodül boyutları kayıt altına alındı. Hastaların tiroid biyopsi raporları ve nihai olarak tiroid cerrahisi uygulananların patoloji raporları incelendi ve malignite oranı araştırıldı. Hastalar patoloji sonuçlarına göre malign ve malign olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Biyopsi yapılan nodüllerin PET CT raporlarındaki SUVmax değerleri, USG bulguları ve patoloji sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı.

Hastanemizde PET CT çekimleri Siemens Biograph 6 True Point cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya NEÜ, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.07.2019 tarih ve 2019/2023 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

#### **3.1. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Verilen normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, normal dağılmayan sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. İki bağımsız grubun sayısal verilerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım durumunda Independent Samples t testi, normal dağılımın olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square testi veya Fischer Exact testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma grubunun demografik, radyolojik ve laboratuvar bulguları

Çalışma süresi olarak belirlenen 5 yıl 5 aylık dönem içerisinde değerlendirilen 10,197 adet PET CT çekiminde insidental tiroid nodülü saptanan ve TİİAB uygulanan toplam 80 hasta (%0.7) çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 40'ı (%50) kadın, 40'ı (%50) erkekti ve yaş ortalaması  $63.2 \pm 11.4$  olarak hesaplandı.

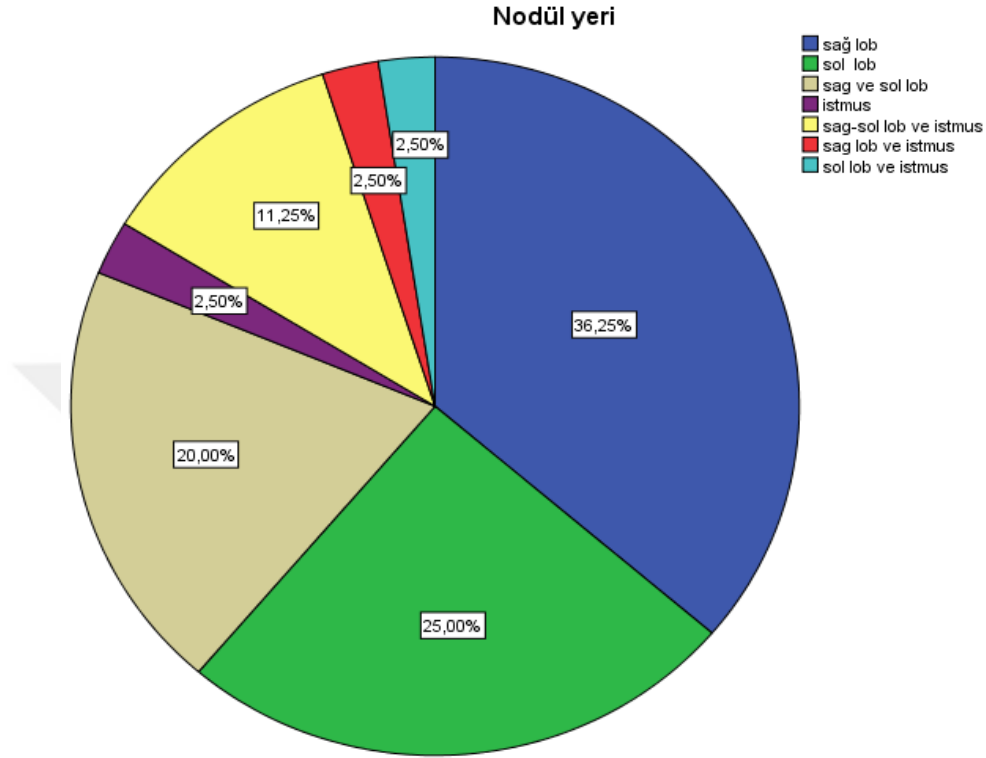
Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; ortalama TSH değeri  $1.6 \pm 1.4$   $\mu$ U/ml, TGab medyan değeri 0 (0-225)  $\mu$ U/ml ve Tmab medyan değeri 2.2 (0-705)  $\mu$ U/ml olarak hesaplandı. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları**

Parametre	n/ort $\pm$ SD
Cinsiyet (K/E)	40/40
Yaş	$63.2 \pm 11.4$
TSH ( $\mu$ U/ml)	$1.6 \pm 1.4$
TGab ( $\mu$ U/ml)	0 (0-225)
Tmab ( $\mu$ U/ml)	2.2 (0-705)
Nodül boyutu (mm)	$20.7 \pm 12.8$
SUVmax değeri	5.2 (0-29.7)

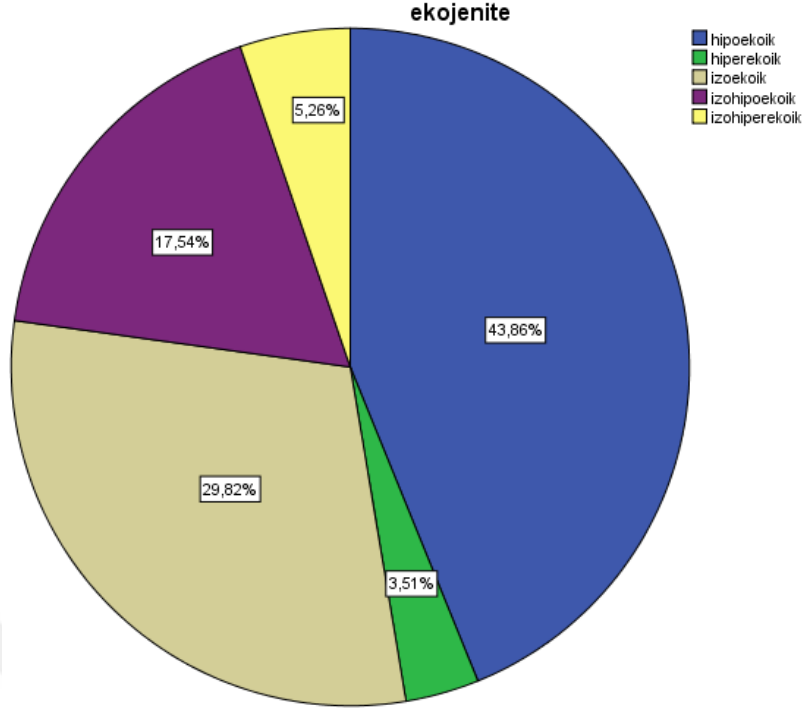
Hastaların PET CT endikasyonları incelendiğinde; en sık endikasyonlar primeri bilinmeyen kitle araştırması (n=39, %48.8), lenfoma (n=12, %15), akciğer kanseri (n=11, %13.8), meme kanseri (n=5, %6.3), kolon kanseri (n=3, %3.8) ve multiple myeloma (n=2, %2.5) idi. Larenks kanseri, mide kanseri, nazofarenks kanseri, prostat kanseri, mezenkimal tümör, endometrium kanseri ve soliter pulmoner nodül tanıları olan 1'er (%1.3) hasta mevcuttu. PET CT sonuçlarına göre tiroid nodüllerinin SUVmax medyan değeri 5.2 (0-29.7) olarak hesaplandı.

Hastaların sisteme kayıtlı tiroid USG raporları incelendiğinde en büyük nodülün çapı ortalama  $20.7 \pm 12.8$  (4-70) mm olarak hesaplandı. Nodüllerin 29'u (%36.3) sağ lobda, 20'si (%25) sol lobda, 16'sı (%20) sağ ve sol lobda, 9'u (%11.3) sağ-sol lob ve istmusda bulunmaktaydı (şekil 4.1).



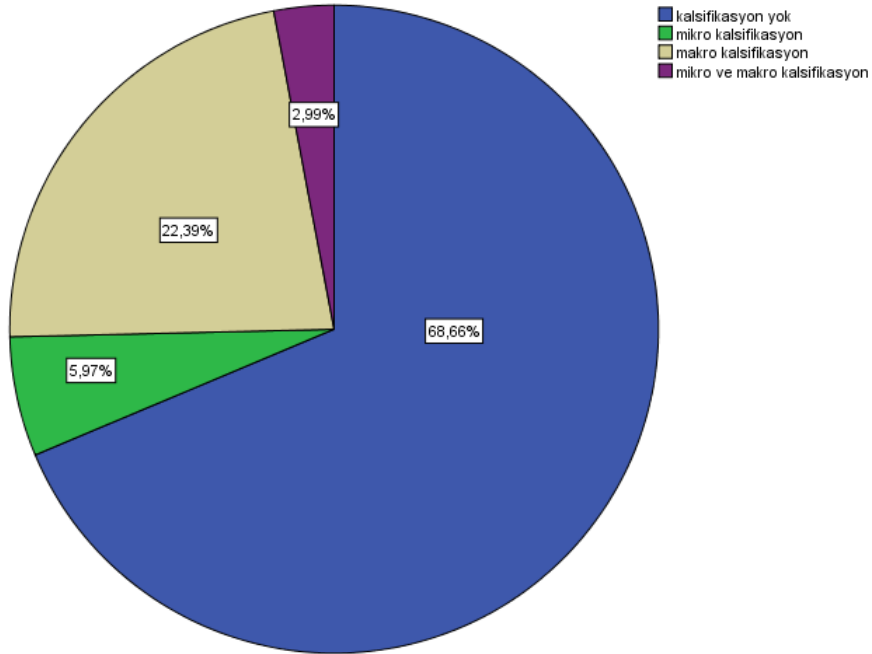
**Şekil 4.1. Tiroid nodüllerinin yerleşimi**

Tiroid nodüllerinin USG bulgularına göre yapıları incelendiğinde; nodüllerin 58'si (%72.5) solid, 1'i (%1.3) kistik ve 19'u (%23.8) mikst yapıdaydı. Toplam 64 hastanın raporunda nodül konturlarının değerlendirilmesi mevcuttu. Bunların 59'unda (%92.2) kontur düzenli ve 5'inde (%7.8) ise düzensizdi. Nodüllerin ekojeniteleri incelendiğinde; 57 hastanın raporunda değerlendirme mevcuttu. Bunların 25'i (%43.8) hipoekoik, 17'si (%29.8) izoekoik ve 2'si (%3.5) hiperekoik idi (şekil 4.2).



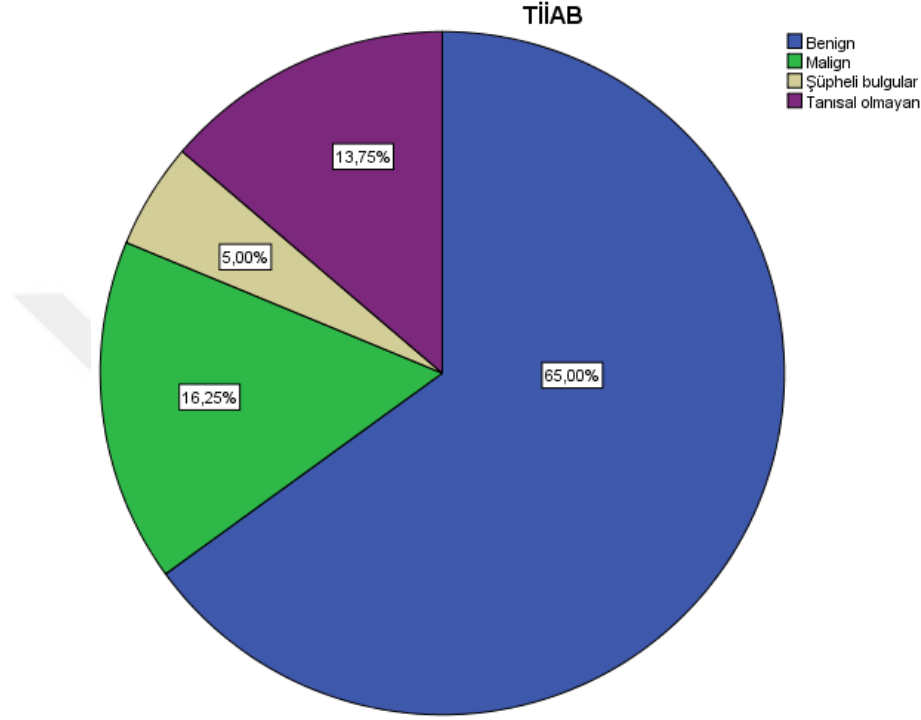
**Şekil 4.2. Nodüllerin ekojenite değerlendirilmesi**

Nodüllerin kalsifikasyon durumları incelendiğinde; 67 hastanın raporunda değerlendirme mevcuttu. Bunların 4'ünde (%6) mikrokalsifikasyon, 15'inde (%22.4) makrokalsifikasyon, 2'sinde (%2.5) mikro-makrokalsifikasyon mevcut iken, 46'sında (%68.7) kalsifikasyon yoktu (şekil 4.3).



**Şekil 4.3. Nodüllerin kalsifikasyon değerlendirilmesi**

Hastaların TİİAB patoloji sonuçları incelendiğinde; 52 (%65) kişide benign, 13 (%16.3) kişide malign ve 4 (%5) kişide şüpheli bulgular mevcuttu. On bir (%13.8) hastanın sonucu ise tanısal değildi (şekil 4.4). Malign olanlardan 9’unda (%69.2) tanı papiller tiroid kanseri, 1’inde (%7.6) non-hodgkin lenfoma tutulumu, 1’inde (%7.6), andiferansiye karsinom, 1’inde (%7.6) malign sitoloji ve 1’inde (%7.6) malign kuşkulu hücreler idi.



Şekil 4.4. Tiroid nodüllerinin TİİAB sonuçları

#### 4.2. Hastaların TİİAB sonuçlarına göre karşılaştırılması

Hastalar TİİAB sonuçlarına göre malign (n=13, %16.3) ve malign olmayanlar (n=67, %83.7) şeklinde iki gruba ayrılıp demografik, laboratuvar ve radyolojik bulguları karşılaştırıldı. Malign olan grupta PET CT endikasyonları 3 (%23) hastada lenfoma, 1 (%7.6) hastada akciğer kanseri, 1 (%7.6) hastada multiple myeloma ve 8 (%61.5) hastada primeri bilinmeyen tümör araştırması idi.

Malign olan gruptaki hastaların 7’si (%53.8) kadın, 6’sı (%46.2) erkekti ve yaş ortalaması  $60.6 \pm 11.8$  olarak hesaplandı. Malign olmayan gruptaki hastaların 33’ü (%49.3) kadın, 34’ü (%50.7) erkekti ve yaş ortalaması olarak  $63.7 \pm 11.3$  hesaplandı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.762$  ve  $p=0.401$ ).

Grupların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, iki grup arasında serum TSH, TGab ve Tmab değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0.148, p=0.107 ve p=0.694).

Grupların tiroid nodüllerinin USG bulguları karşılaştırıldığında, malign olan grubun nodül çapı ortalaması 22.1±17.8 mm, malign olmayan grubun 20.5±11.8 mm olarak hesaplandı (p=0.711). Nodüllerin kistik-solid olması, nodül kontur düzensizliği ve kalsifikasyon durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0.626, p=0.585 ve p=0.200) (tablo 4.2).

Grupların PET CT sonuçlarına göre SUVmax düzeyleri değerlendirildiğinde, malign olan grubun SUVmax düzeyi 15.7 (5.1-29.7), malign olmayan grubun 4.4 (0-24.1) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Grupların demografik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2. Grupların demografik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Malign (n=13)	Malign olmayan (n=67)	p
Cinsiyet (K/E)	7/6	33/34	0.762
Yaş	60.6±11.8	63.7±11.3	0.401
TSH (ıU/ml)	2.1±1.2	1.5±1.4	0.148
TGab (ıU/ml)	0 (0-0)	0 (0-225)	0.107
Tmab (ıU/ml)	0 (0-705)	2.5 (0-288)	0.694
Nodül boyutu (mm)	22.1±17.8	20.5±11.8	0.711
<b>Nodül yapısı (n/%)</b>			
Kistik	0 (%0)	1 (%1.5)	0.626
Solid	11 (%84.6)	47 (%72.3)	
Mikst	2 (%15.4)	17 (%26.2)	
<b>Nodül konturu (n/%)</b>			
Düzenli	9 (%90)	50 (%92.6)	0.585
Düzensiz	1 (%10)	4 (%7.4)	
<b>Kalsifikasyon</b>			
Yok	7 (%58.3)	39 (%70.9)	0.200
Mikro	2 (%16.7)	2 (%3.6)	
Makro	2 (%16.7)	13 (%23.6)	
Mikro-makro	1 (%8.3)	1 (%1.8)	
SUVmax değeri	15.7 (5.1-29.7)	4.4 (0-24.1)	<0.001

## 5. TARTIŞMA

PET CT ile tespit edilen ve TİİAB uygulanan insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının araştırıldığı bu çalışmada, malignite oranı %16.3 bulundu. Malignite tespit edilen tiroid insidentalomalarının SUVmax değeri, malign olmayanlardan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Malign olan ve olmayan tiroid nodülleri arasında, USG bulgularından nodül boyutu, yapısı, konturu ve mikrokalsifikasyon durumu açısından anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde, PET CT tetkikinde tespit edilen insidental tiroid nodüllerinde malignite oranını araştıran çok sayıda yayın mevcuttur. Bu yayınlarda malignite oranı oldukça değişkendir ve %8-64 aralığında bildirilmiştir (Barrio 2016, Larg 2019). Ayrıca, 2015 ATA kılavuzu PET CT ile tespit edilen 1 cm'den büyük ve USG ile doğrulanmış tiroid nodüllerinde artmış malignite riski nedeniyle TİİAB yapılmasını önermektedir (Haugen 2016). Malignite oranının bu kadar farklı düzeylerde bildirilmesinin muhtemel birkaç sebebi vardır. Öncelikle, bu çalışmaların büyük kısmı retrospektiftir. Bununla ilişkili olacak şekilde, birçok çalışmada tiroid nodülü tespit edilen hastaların tamamında ileri tetkikler yapılmamaktadır. Bu durumun da en önemli sebebi hastaların bir bölümünde PET CT çekim endikasyonu ileri evre veya yaygın metastatik kanser varlığıdır. Tiroid bezinde tespit edilecek yeni bir kanserin veya metastaz varlığının sağ kalıma etkisi olmayacağı düşüncesi ile bu grup hastalarda TİİAB gibi invaziv tetkikler uygulanmamaktadır. Bizim çalışmamızda, tiroid nodülü tespit edilen hastalarda hangi oranda ileri tetkik yapıldığı araştırılmadığı için bu oran hesaplanamamıştır. Benzer çalışmalarını incelerken terminolojiye dikkat etmek gerekir. Bildirilen malignite oranının “ileri tetkik yapılan tiroid nodüllerinden mi?” yoksa “tespit edilen nodül sayısından mı?” hesaplandığı sonuçları etkileyebilir. Örneğin, Soelberg ve arkadaşlarının 22 çalışmayı değerlendirdiği bir meta-analizde, toplam 125,754 PET CT tetkikinde 1994 (%1.6) kişide tiroid bezinde insidentaloma saptanmış ve bunların yaklaşık üçte ikisinde (1051 kişi, %62.7) ileri tetkik yapılmış. Tetkik edilenlerin 366'sında (%34.8) primer tiroid kanseri tespit edilmiş (Soelberg 2012). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, yaklaşık 10 yıl boyunca çekilen toplam 12,796 hastanın PET CT raporunun 221'inde (%1.7) tiroid bezinde fokal tutulum tespit edilmiş ve bunların 126'sına (%57) TİİAB uygulanmış. Bu hastaların 43'üne (%34.1) tiroid kanseri tanısı konmuş (Sager 2018). Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumludur. Çalışmamızda, PET CT çekimlerinin %0.7'sinde tiroid bezinde fokal tutulum saptanıp TİİAB uygulanmıştı. İleri tetkik yapılan tiroid nodüllerinde ise malignite oranı %16.3 bulundu.

PET CT görüntüleme de tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının malignite oranları diğer yöntemler ile tespit edilenlerden daha yüksektir (Salvatori 2007). Örneğin, bu oran fizik muayene ile tespit edilenlerde %7.6, USG ile %4-12.6 ve benign sebepler ile cerrahi uygulananlarda %1.8-10.5 olarak bildirilmiştir (Burguera 2000). Bu oranının nispeten daha yüksek olması iki nedenle açıklanmaktadır. Birincisi, malign lezyonlarda artmış glikoliz ve glukoz alımı mevcuttur ki PET CT ile bu lezyonlarda artmış FDG tutulumu izlenir. Diğer bir ifade ile tiroid nodülleri metabolik aktivite açısından da değerlendirilmiş olur. Tiroid bezi enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini kullanmaktadır ve tiroid dokusunda glukoz transporter 1 (GLUT1) ekspresyonu olmadığı için normal şartlarda FDG tutulumu beklenmemektedir (Macheda 2005). Ancak, diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde immün boyama ile GLUT1 ekspresyonu gösterilmiştir (Hsiao 2011). Bununla birlikte, tek başına FDG tutulumu ile tiroid kanseri tanısı koymak mümkün değildir, çünkü otonom fonksiyonel tiroid nodüllerinde veya adenomatöz guatrı olanlarda da fokal FDG tutulumu bildirilmiştir (Gianoukakis 2003, Kang 2003). Zira çalışma sonuçlarında fokal FDG tutulumu olan tiroid nodüllerinin tamamında malignite tanısı konulmamış olması da bu durumu desteklemektedir. İkincisi, çalışmalarda değerlendirilen hastaların genellikle primer kanser evrelemesi, tedavi yanıtı veya radyoterapi planlaması gibi nedenlerle gönderilen kanser hastalarından oluşması ve bu hastalarda ikinci bir tümör görülme olasılığının yüksek olmasıdır (Van den Bruel 2002).

Çalışmamızda, malignite tespit edilen tiroid insidentalomalarının PET CT raporundaki SUVmax değeri, malignite tespit edilmeyenlerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ancak, tiroid insidentalomalarındaki SUVmax değeri ile malignite riski arasındaki ilişkiyi araştıran yayınların sonuçları çelişkilidir. Literatür taramasında, çalışmaların yaklaşık yarısında benign ve malign lezyonlar arasında SUVmax değeri açısından anlamlı fark bulunmuşken, diğer yarısında fark gösterilmemiştir. Örneğin, Are ve arkadaşlarının 8,800 hastanın PET CT sonuçlarını değerlendirdiği bir çalışmada, TİİAB yapılan 57 hastanın 24'ünde (%42) malignite saptanmış. Malign ve benign lezyonların SUVmax değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış (sırasıyla, 9.2 vs 8.2, p=0.7) (Are 2007). Hagenimana ve arkadaşlarının PET CT çekilen 40,914 hastanın kaydını incelediği çalışmada, hastaların %0.74'ünde tiroid insidentaloması tespit edilmiş ve bunların %8.2'sinde tiroid malignitesi tanı konmuş. SUVmax değeri açısından malign ve benign lezyonlar arasında anlamlı fark bulunmamış [sırasıyla, 4.90 (2.95–8.65) ve 4.40 (3.55–7.73), p=0.499] (Hagenimana 2017). Bu konuda yapılmış en fazla hastanın

değerlendirildiği çalışmalardan biri olan Qu ve arkadaşlarının bildirdiği bir meta-analizde, toplam 196,298 hastanın PET CT tetkikini içeren 29 çalışmanın sonuçları incelenmiş. Hastaların 2,559'unun tiroid bezinde fokal tutulum izlenmiş ve bunların 1549'una TİİAB veya tiroid cerrahisi uygulanmış. Patoloji sonucu malign olanların (n=862) SUVmax değeri, benign olanlardan (n=430) daha yüksek bulunmuş (p=0.001) (Qu 2014). Benzer şekilde, Soelberg ve arkadaşlarının bildirdiği meta-analizde, malign lezyonların SUVmax değeri (6.9±4.7) benign lezyonlardan (4.8±3.1) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (p<0.001) (Soelberg 2012).

Tiroid nodüllerinin, kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu bilinmektedir (Haugen 2016). Benzer şekilde PET CT insidental lezyonları da kadınlarda daha fazla izlenmektedir. (Jin 2009). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, PET CT ile tespit edilen tiroid insidentaloması olan 40 hastanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde, %65'i kadın ve %35'i erkek olarak hesaplanmış. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak kadın-erkek sayısı eşit bulunmuştur. Bu durumun rastlantısal olabileceği düşünülmüştür.

PET CT ile tespit edilen tiroid nodüllerinde, nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, genel olarak bu açıdan anlamlı sonuç bildirilmemiştir. Örneğin, Qu ve arkadaşlarının 29 PET CT çalışması ile yaptıkları meta-analizde, malign ve benign lezyonların çapları arasında anlamlı fark bulunmamış (p=0.07) (Qu 2014). Bae ve arkadaşlarının PET CT ile tespit edilen 99 tiroid insidentaloma hastasını değerlendirdiği çalışmada, patoloji sonucu benign olanların (n=76) nodül çapı (1.81±1.08 cm) ile malign olanların (n=23) nodül çapı (1.54±0.90 cm) arasında anlamlı fark bulunmamış (p=0.289) (Bae 2009). Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu olacak şekilde, malign olan ve olmayan nodüller arasında nodül çapı açısından fark bulunmadı.

Tiroid nodüllerinin USG değerlendirmesinde nodülün solid yapıda olması, kontur düzensizliği ve mikrokalsifikasyon varlığı gibi bulgular artmış malignite riski ile ilişkili bulunmuştur (Haugen 2016). Ancak, PET CT ile tespit edilen insidentaloma olgularında bu parametreler ile malignite arasında ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Oven ve arkadaşlarının 40 hasta (14 malign, 26 benign) ile bildirdikleri bir çalışmada, nodülün solid veya kistik olması ve mikrokalsifikasyon varlığı ile malignite arasında ilişki bulunmamışken (sırasıyla p=0.20 ve p=0.20), kontur düzensizliği ile bulunmuş (p=0.007) (Oven 2019). Bizim çalışmamızda, bu parametreler ile malignite arasında ilişki

bulunmamıştır. Çalışma grubumuzda, tiroid malignitesi tespit edilen hasta sayısının az olması bu sonuca katkıda bulunan bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Literatürde PET CT ile bildirilen çalışmalarda, malign tiroid insidentalomalarında en sık görülen histolojik tip (% 84-100) papiller tiroid karsinomdur (Bertagna 2012, Qu 2014). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde, en yüksek oranda papiller tiroid karsinom tanısı konmuştur.

Sonuç olarak, PET CT ile tespit edilen ve TİİAB uygulanan tiroid insidentaloma olgularında malignite oranı literatür ile benzer şekilde %16.3 bulundu. Malignite tanısı alan tiroid insidentalomalarının SUVmax değeri, malignite tanısı almayanlardan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Artmış malignite potansiyeli nedeniyle PET CT görüntülemeye insidental olarak tespit edilen fokal tiroid lezyonlarına USG ve TİİAB başta olmak üzere tanısal değerlendirilmelerin yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- PET CT ile tespit edilen ve TİİAB uygulanan tiroid insidentaloma olgularında malignite oranı literatür ile benzer şekilde %16.3 bulundu.
- Tiroid insidentalomalarının SUVmax değeri, TİİAB sonucu malign olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Malign olan ve olmayan tiroid nodülleri arasında, USG bulgularından nodül boyutu, yapısı, konturu ve mikrokalsifikasyon durumu açısından anlamlı fark bulunmadı.
- Artmış malignite potansiyeli nedeniyle PET CT görüntülemeye insidental olarak tespit edilen fokal tiroid lezyonlarına USG ve TİİAB başta olmak üzere tanısal değerlendirilmelerin yapılması önerilir.

## 7. REFERANSLAR

- Are, C., J. F. Hsu, H. Schoder, J. P. Shah, S. M. Larson and A. R. Shaha. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):239-47.
- Bae, J. S., B. J. Chae, W. C. Park, J. S. Kim, S. H. Kim, S. S. Jung, et al. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2009;7:63.
- Barrio, M., J. Czernin, M. W. Yeh, M. F. Palma Diaz, P. Gupta, M. Allen-Auerbach, et al. The incidence of thyroid cancer in focal hypermetabolic thyroid lesions: an 18F-FDG PET/CT study in more than 6000 patients. *Nucl Med Commun*. 2016;37(12):1290-6.
- Bertagna, F., G. Treglia, A. Piccardo and R. Giubbini. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3866-75.
- Beyer, T., D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41(8):1369-79.
- Boelaert, K., J. Horacek, R. L. Holder, J. C. Watkinson, M. C. Sheppard and J. A. Franklyn. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295-301.
- Brindle, R., D. Mullan, B. K. Yap and A. Gandhi. Thyroid incidentalomas discovered on positron emission tomography CT scanning - Malignancy rate and significance of standardised uptake values. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(11):1528-32.
- Burguera, B. and H. Gharib. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):187-203.
- Cappelli, C., M. Castellano, I. Pirola, E. De Martino, E. Gandossi, A. Delbarba, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):16-21.
- Carretta, A., C. Landoni, G. Melloni, G. L. Ceresoli, A. Compierchio, F. Fazio, et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases - a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(4):377-83.
- Chen, W., M. Parsons, D. A. Torigian, H. Zhuang and A. Alavi. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*. 2009;30(3):240-4.
- Gianoukakis, A. G., M. Karam, A. Cheema and J. A. Cooper. Autonomous thyroid nodules visualized by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2003;13(4):395-9.
- Guth, S., U. Theune, J. Aberle, A. Galach and C. M. Bamberger. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699-706.
- Hagenimana, N., J. Dallaire, E. Vallee and M. Belzile. Thyroid incidentalomas on 18FDG-PET/CT: a metabolic-pathological correlation. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):22.
- Haugen, B. R., E. K. Alexander, K. C. Bible, G. M. Doherty, S. J. Mandel, Y. E. Nikiforov, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

- Haymart, M. R., D. J. Replinger, G. E. Levenson, D. F. Elson, R. S. Sippel, J. C. Jaume, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-14.
- Hegedus, L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
- Hosaka, Y., M. Tawata, A. Kurihara, M. Ohtaka, T. Endo and T. Onaya. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology.* 1992;131(1):159-65.
- Hsiao, Y. C., P. S. Wu, N. T. Chiu, W. J. Yao, B. F. Lee and S. L. Peng. The use of dual-phase 18F-FDG PET in characterizing thyroid incidentalomas. *Clin Radiol.* 2011;66(12):1197-202.
- Jin, J., S. M. Wilhelm and C. R. McHenry. Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy. *Am J Surg.* 2009;197(3):320-4.
- Kang, K. W., S. K. Kim, H. S. Kang, E. S. Lee, J. S. Sim, I. G. Lee, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4100-4.
- Kapoor, V., B. M. McCook and F. S. Torok. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004;24(2):523-43.
- Kim, T. Y., W. B. Kim, J. S. Ryu, G. Gong, S. J. Hong and Y. K. Shong. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1074-8.
- Knudsen, N., I. Bulow, P. Laurberg, L. Ovesen, H. Perrild and T. Jorgensen. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):439-43.
- Langer, J. E., R. Agarwal, H. Zhuang, S. S. Huang and S. J. Mandel. Correlation of findings from iodine 123 scan and ultrasonography in the recommendation for thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract.* 2011;17(5):699-706.
- Larg, M. I., D. Apostu, C. Pestean, K. Gabora, I. C. Badulescu, E. Olariu, et al. Evaluation of Malignancy Risk in 18F-FDG PET/CT Thyroid Incidentalomas. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3).
- Lin, J. D., T. C. Chao, B. Y. Huang, S. T. Chen, H. Y. Chang and C. Hsueh. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid.* 2005;15(7):708-17.
- Macheda, M. L., S. Rogers and J. D. Best. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol.* 2005;202(3):654-62.
- McLeod, D. S., D. S. Cooper, P. W. Ladenson, K. B. Ain, J. D. Brierley, H. G. Fein, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014;24(1):35-42.
- Mitchell, J. and S. Parangi. The thyroid incidentaloma: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26(1):37-46.
- Nakamoto, Y., M. Tatsumi, D. Hammoud, C. Cohade, M. M. Osman and R. L. Wahl. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology.* 2005;234(3):879-85.
- Nam-Goong, I. S., H. Y. Kim, G. Gong, H. K. Lee, S. J. Hong, W. B. Kim, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):21-8.

- Nishimori, H., R. Tabah, M. Hickeson and J. How. Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J Surg.* 2011;54(2):83-8.
- Oven, B. B., Z. G. Kilicoglu, A. Bilici, M. T. Tatoglu, S. Canberk, M. Tilki, et al. The relationship between positron emission tomography-computed tomography imaging and histopathological features of thyroid incidentalomas detected during follow-up for primary malignancy. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(3):589-95.
- Qu, N., L. Zhang, Z. W. Lu, W. J. Wei, Y. Zhang and Q. H. Ji. Risk of malignancy in focal thyroid lesions identified by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography: evidence from a large series of studies. *Tumour Biol.* 2014;35(6):6139-47.
- Reiners, C., K. Wegscheider, H. Schicha, P. Theissen, R. Vaupel, R. Wrbitzky, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid.* 2004;14(11):926-32.
- Sager, S., B. Vatankulu, O. E. Sahin, F. Cinaral, L. Uslu, A. Baran, et al. Clinical significance of standardized uptake values in thyroid incidentaloma discovered by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(5):989-93.
- Salvatori, M., L. Melis, P. Castaldi, M. L. Maussier, V. Rufini, G. Perotti, et al. Clinical significance of focal and diffuse thyroid diseases identified by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(8):488-93.
- Schneider, A. B., C. Bekerman, J. Leland, J. Rosengarten, H. Hyun, B. Collins, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4020-7.
- Shie, P., R. Cardarelli, K. Sprawls, K. G. Fulda and A. Taur. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun.* 2009;30(9):742-8.
- Soelberg, K. K., S. J. Bonnema, T. H. Brix and L. Hegedus. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid.* 2012;22(9):918-25.
- Sousa, P. A., M. Vaisman, J. R. Carneiro, L. Guimaraes, H. Freitas, M. F. Pinheiro, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(2):120-5.
- Surti, S., J. S. Karp and P. E. Kinahan. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(6):1003-16, vii.
- Tan, G. H. and H. Gharib. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226-31.
- Van den Bruel, A., A. Maes, T. De Potter, L. Mortelmans, M. Drijkoningen, B. Van Damme, et al. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1517-20.
- Wilhelm, S. M., A. V. Robinson, S. S. Krishnamurthi and H. L. Reynolds. Evaluation and management of incidental thyroid nodules in patients with another primary malignancy. *Surgery.* 2007;142(4):581-6; discussion 6-7.