

# Tiroglobulin Seviyesi Yüksek, İyot-131 Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi Negatif Diferansiye Tiroid Kanserli Olgularda F-18 FDG PET/BT Görüntülemenin Rolü

Rabiye Uslu \*, Savaş Karyagaç \*\*, Sevda Karyagaç \*\*, Tevfik Özpaçacı \*\*\*, Tamer Özülker \*\*\*, Ercan Uyanık \*\*\*, Özgür Eker \*\*\*, Mehmet Tarık Tatoğlu \*\*\*

\*S.B. Malatya Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, \*\*S.B Trabzon Numune Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, \*\*\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği

## ÖZET

Çalışmamızda tiroglobulin düzeyi yüksek ve I-131 tüm vücut tarama negatif olan Diferansiye Tiroid Kanserli olguların takibinde F-18 FDG PET/BT görüntülemenin değerinin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla I-131 tüm vücut tarama negatif ve tiroglobulin düzeyi yüksek 30 diferansiye tiroid kanserli olguya (11 erkek, 19 kadın) F-18 FDG PET/BT görüntüleme uygulandı. Olguların 26'sı Papiller Tiroid Karsinomu, 4'ü ise Folliküler Tiroid Karsinomuydu. Görüntüleme sırasında TSH değeri suprese (< 2 µIU/ml) idi.

Tüm grupta F-18 FDG PET/BT'in duyarlılığı duyarlılığı % 91.3, özgüllüğü % 71.4 pozitif öngörü değeri % 91.3 ve negatif öngörü değeri % 71.4 olarak hesaplanmıştır. Papiller karsinom klasik tipte FDG PET/BT duyarlılığı % 88.8 özgüllüğü ise % 33.3 olarak bulunurken; tall cell varyantlı olgularda duyarlılık % 85.7 ve özgüllük % 100 olarak hesaplanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid kanseri, pozitron emisyon tomografisi, 18F-FDG, tüm vücut görüntüleme, tiroglobulin

## SUMMARY

**The Role of F-18 PDG PET/CT in I-131 WBS-Negative, Thyroglobulin-Positive Patients with Differentiated Thyroid Cancer**

The aim of this study was to evaluate the role of F-18 FDG PET/CT (18f flourodeoxyglucose-pozitron emission tomography / computer tomography) in I-131 WBS-negative, thyroglobulin-positive patients with suspected differentiated thyroid cancer recurrences and metastasis. 30 patients were selected using these criteria. There were 11 males and 19 females. The pathological types of the cancer were as follows: papillary (26) and follicular (4). TSH (thyroid-stimulating hormon) level at the time of FDG PET/CT was suppressed (<2 µIU/ml) in all patients.

FDG PET/CT demonstrated a patient-based sensitivity % 91.3, specificity, % 71.4 positive predictive value of % 91.3 and negative predictive value of % 71.4. Sensitivity and specificity of FDG PET/CT in papillary carsinom classic type were % 88.8, % 33.3, respectively. However sensitivity and specificity of FDG PET/CT in papillary carcinom tall cell variant were % 85.7, % 100, respectively.

**Key words:** Thyroid carcinoma, positron emission tomography, 18F-FDG, whole body scan, thyroglobulin

## GİRİŞ

Diferansiye tiroid kanserleri göreceli olarak iyi prognozlarına karşın önemli oranda hastada rekürrens ve metastaz saptandığından total tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisi sonrası

olguların uzun süreli takibi gerekli görülmektedir <sup>(1)</sup>. Diagnostik I-131 Tüm Vücut Tarama (TVT) ve tiroglobulin (Tg) ölçümleri takipte kullanılan standart yöntemler olmaya devam etmektedir. Antitiroglobulin (Anti-Tg) antiko-ru negatif olan ve ablasyon yapılmış olgular-

**Alındığı Tarih:** 09.02.2011

**Kabul Tarihi:** 04.05.2011

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. Rabiye Uslu, S.B. Malatya Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Fırat Mah. Hastane Cad. Posta Kodu, 44300-Merkez-Malatya

**e-posta:** skaryagaç@yahoo.com

da Tg yüksekliği hemen her zaman rekürrensi düşündürür. Bu olguların çoğunda I-131 TVT ile metastatik odakların görüntülenmesi ve yüksek doz I-131 ile tedavi edilmesi mümkün olmaktadır <sup>(2)</sup>.

Ancak, iyi diferansiyasyon gösteren bir kısmı metastatik odakların görüntülenmesine yetecek kadar I-131 akümüasyonu göstermez ve bu nedenle de I-131 ile etkin biçimde tedavi edilemezler. Sıklıkla bu tümörlerde mortalite belirgin olarak daha yüksektir <sup>(3,4)</sup>. Bu olgularda I-131 TVT ile tespit edilemeyen metastatik odakların belirlenmesi ve daha etkin tedavi yöntemlerinin planlanabilmesi büyük önem taşır. I-131 TVT negatif, Tg pozitif bu hasta grubunda tercih edilecek tedavi ve takip yöntemleri konusunda görüş ayrılıkları sürmekle birlikte metastatik odakların tespiti ve tedavisi için yüksek doz I-131 tedavisi öneren araştırmacılar çoğunluktadır <sup>(5)</sup>. Tedavi sonrası Tg değerlerinde azalma sağlansa bile bu tedavinin klinik olarak anlamlı bir yarar sağladığı konusunda henüz yeterli veri yoktur <sup>(6)</sup>.

Kanser hücrelerindeki artmış glikolitik hız nedeniyle son yıllarda 2-[18f]-fluoro-2-deoxy-d-glucose Pozitron Emisyon Tomografi (F-18 FDG PET) tümör görüntülemeye etkin bir yöntem olarak dikkat çekmiştir. Tümörlerin çoğunda FDG akümüasyonu ile tümör grade'i arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bu yöntemin diferansiyasyon tiroid kanserlerinde de duyarlı olduğuna ilişkin çalışmaların sayısı artmıştır <sup>(7-12)</sup>. Özellikle I-131 akümüasyonu göstermeyen ve bu nedenle I-131 TVT ile gözden kaçan metastazların tespitinde FDG PET'in daha yararlı olduğu ve aynı amaçla kullanılan diğer radyofarmasötiklerden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği ileri sürülmektedir <sup>(13)</sup>.

Diferansiyasyon tiroid kanserlerinde FDG PET'in önemli endikasyonu Tg pozitif, I-131 negatif olguların değerlendirilmesi olmakla birlikte diğer önemli ve potansiyel endikasyonlar arasında şunlarda sayılabilir:

- I-131 pozitif metastatik olgularda, I-131 tutmayan ilave odakların araştırılmasında

- Tg ve I-131 pozitifliğine bakmaksızın histopatolojik ve klinik olarak risk grubunda değerlendirilenlerde
- Anti-Tg antikor pozitifliğinde
- Diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen şüpheli lezyonların araştırılmasında
- Prognoz tayininde.

Bu çalışma diferansiyasyon tiroid kanserli olguların takibinde F-18 FDG PET/BT görüntülemenin etkinliğinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ağustos 2007 - Mart 2009 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde takip edilmekte olan diferansiyasyon tiroid kanserli toplam 30 olguya (11 erkek, 19 kadın) FDG PET/BT görüntüleme uygulandı. Olguların 26'sı tiroid papiller karsinom, 4'ü ise tiroid folliküler karsinom tanılarını ile takip edilmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 45.3 (19-84) idi. Hasta seçim kriterleri olarak serum Tg düzeyi yüksek ve I-131 TVT negatif diferansiyasyon tiroid kanserli olgular seçilmiştir.

Tüm hastalara çalışmanın amacı ve uygulanacak teste ilişkin bilgiler verilerek yazılı izinleri alındı.

Tüm olgular patoloji raporlarından elde edilen bilgiler ışığında tümör tipi ve alt tipine göre sınıflandırılmıştır. Klinik ve patolojik evreleme American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistemine göre gerçekleştirildi.

F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılmadan önce tüm hastalara en az bir kere radyoaktif I-131 tedavisi uygulandı. ortalama I-131 dozu 140 mCi (5180 MBq)

I-131 ablasyon tedavisi öncesinde hastaların 19'una total tiroidektomi operasyonu uygulandı.

Tüm hastalara ilk operasyondan 4-6 hafta sonra I-131 ablasyonu uygulandı. İlk I-131 tedavisi öncesi TSH supresyon tedavisi başlanmadı ve

daha önce rapor edildiği gibi diagnostik I-131 TVT yapılmadı. Bir seferde uygulanan tedavi dozu 100-200 mCi (3700-7400 MBq) arasında idi. Tedavi doz seçimi ampirik yöntem ile yapıldı. İntratiroidal tümörü olanlara 100 mCi (3700 MBq), lenf nodu metastazı olanlara 150 mCi (5550 MBq), uzak metastaz bulgusu olanlara 200 mCi (7400 MBq) tedavi dozu uygulandı. Fonksiyone metastaz varlığında I-131 tutulumu kalmayana dek 6-12 ay ara ile tedavi dozu yineleni ve supresyon tedavisine yeniden başlandı. Her tedavi sonrası 7. günde I-131 TVT gerçekleştirildi.

Evre III ve IV olgular ile klinik ve patolojik risk faktörlerinden birine sahip olanlara 6. ayda; düşük risk grubundaki olgulara ise 1 yıl sonra ilk diagnostik I-131 TVT yapıldı. Supresyon tedavisine 4-6 hafta ara verildikten ve 15 gün süre ile düşük iyotlu diyet uygulandıktan sonra 5 mCi (185 MBq) I-131 oral yol ile verildi. Bu uygulamadan 24 ve 48 saat sonra tüm vücut tarama ve gerekli statik görüntüler alındı.

Tüm hastalar her I-131 tedavi ve TVT sırasında boyun ultrasonografisi ile değerlendirildi. Rekürrens veya lenf nodu tutulumu yönünden şüpheli tüm odaklara ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi uygulandı.

Her I-131 tedavisi ve TVT sırasında serum TSH, ve Tg ölçümleri yapıldı. Her Tg ölçümü sırasında aynı serum örneğinden Anti-Tg ölçümleri gerçekleştirildi. Tüm olgular içerisinde Anti-Tg antikor seviyesinde yükseklik saptanmadı.

Tüm olgularda işlem öncesi açlık kan şekeri ölçüldü. Sekiz saatlik açlık sonrası 10 mCi (370 MBq) F-18 FDG'nin İV enjeksiyonundan 45 dk. sonra supine pozisyonda kollar yanda iken, kafa tabanından femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde ardışık transmisyon ve emisyon görüntüleri elde edildi. Transmisyon ölçümleri için Ge-68/Ga-68 çubuk kaynak kullanıldı. Üriner sistemde aktiviteyi azaltmak için intravenöz Furosemid enjeksiyonu uygulandı. Tüm hastalar FDG PET görüntüleme hastalar ötiroid idi.

Tüm F-18 FDG PET/CT görüntüleri hastaların klinik bilgilerine sahip üç nükleer tıp uzmanı tarafından lezyon bazında değerlendirildi. Tespit edilen patolojik metabolik odakların SUV'u (Standart Uptake Value) hesaplandı.

F-18 FDG PET/CT sonuçlarının değerlendirilmesi: F-18 FDG PET/CT görüntülemeye elde edilen şüpheli bulgular histoloji, sitoloji, I-131 tutulumu, Tg düzeyi, diğer radyolojik yöntemler ve klinik takip ile korele edildi. Görüntülerin sonuçları şu şekilde sınıflandırıldı:

- Gerçek pozitif: Patolojik FDG akümüasyonu histoloji, sitoloji, diğer görüntüleme yöntemleri veya klinik takip ile korelasyon gösteriyorsa.
- Yanlış pozitif: FDG akümüasyonu başka bir yöntemle korele edilemiyorsa.
- Gerçek negatif: Patolojik FDG akümüasyonu tespit edilmiyor, bulgular normal sınırlarda ve klinik olarak metastaz beklenmiyor ise.
- Yanlış negatif: Yüksek Tg veya diğer yöntemlerle tespit edilen patolojik bulgu FDG PET/CT ile saptanamadı ise.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact ki-kare testi ve Mc Nemar testi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük hesaplamalarında tanı tarama testlerinden yararlanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların başlangıç tedavisi, demografik ve histopatolojik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 hastadan 23'ünde F-18 FDG PET/CT ile yaygın ve/veya lokal hastalık ile uyumlu olabilecek patolo-

**Tablo 1. Hastaların başlangıç tedavisi, demografik ve histopatolojik özellikleri.**

Kriter	Hasta sayısı
<b>Tanı anında yaş</b>	
< 45	14
≥ 45	16
<b>İlk cerrahi şekli</b>	
Total tiroidektomi(TT)	19
TT+lenf nodu diseksiyonu	11
<b>Histolojik tip</b>	
Papiller karsinom	
Klasik tip	12
Foliküler varyant	5
Hurtle hücreli tip	1
Tall cell varyant	8
Foliküler karsinom	
Minimal invaziv tip	4
<b>Evre</b>	
Evre I	5
Evre II	10
Evre III	9
Evre IV	6

**Tablo 2. F-18 FDG PET/BT sonuçları.**

Gerçek Pozitif	21
Gerçek Negatif	5
Yalancı Pozitif	2
Yalancı Negatif	2
<b>Toplam</b>	<b>30</b>

jik metabolik aktivite tutulumu saptanmıştır (Tablo 2). Tüm hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntüleme öncesinde yapılan I-131 TVT negatif olarak değerlendirilmiştir. Toplu sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur.

**Hastalar:**

- Olguların 2'sinde diğer görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen metastatik odaklar

**Tablo 3. Çalışma grubuna dahil tüm olguların toplu sonuçları.**

Sıra	Cins	Yaş	Histoloji	Tg (ng/ml)	TSH (mikroIU/ml)	PET/BT sonucu	SUV Değeri	Tanı	Doğrulama
1	E	83	FK	>300	0.265	Boyun, kemik	16.3	GP	histopatoloji
2	K	67	FK	111	0.91	Boyun, akciğer	3.1	GP	linik takip
3	E	70	PK-TCV	40	0.12	Boyun	16.9	GP	histopatoloji
4	K	64	PK-KT	>464	0.41	Boyun	4.2	GP	I-131
5	K	57	PK-KT	76.5	0.151	Boyun	12	GP	histopatoloji
6	K	69	PK-TCV	>464	0.22	Mediasten, akciğer	5.3	GP	linik takip
7	K	72	PK-TCV	>300	0.246	Boyun, mediasten, aksilla, spinal kanal	20	GP	linik takip
8	K	57	PK-FV	300	0.91	Mediasten, akciğer, kemik, karaciğer	11.4	GP	linik takip
9	E	84	FK	>300	0.94	Boyun, mediasten, akciğer, kemik, karaciğer	10	GP	linik takip
10	K	58	PK-TCV	117	0.08	Kemik, akciğer, mediasten, aksilla, yumuşak doku	32.5	GP	linik takip
11	E	48	PK-TCV	60	0.06	Boyun	13.3	GP	histopatoloji
12	E	81	PK-KT	>464	0.459	Boyun	9.8	GP	I-131
13	K	44	PK-HHT	>464	0.074	Kemik, akciğer	19.4	GP	BT,linik takip
14	K	48	PK-KT	58.9	0.061	Akciğer	4.7	GP	I-131
15	E	81	PK-TCV	>483	0.32	Boyun	18.2	GP	linik takip
16	K	30	PK-KT	110	0.052	Boyun	5.6	GP	histopatoloji
17	E	45	PK-FV	65	0.75	-		GN	linik takip
18	K	50	PK-TCV	3.82	0.06	-		GN	BT,linik takip
19	K	26	PK-FV	17.3	0.25	-		GN	I-131,linik takip
20	K	34	PK-KT	29.2	0.12	-		GN	I-131,linik takip
21	E	70	PK-TCV	>470	0.75	-		YN	BT, I-131
22	K	41	PK-FV	11.36	0.09	-		GN	linik takip
23	E	47	PK-KT	71.6	0.99	-		YN	I-131,linik takip
24	E	19	PK-KT	15.87	0.08	Boyun,	1.8	GP	histopatoloji
25	K	67	PK-KT	300	0.44	Boyun, akciğer, mediasten	20.4	GP	I-131, klinik takip
26	K	41	FK	333	0.019	Kemik	2.5	GP	histopatoloji
27	K	76	PK-KT	181	0.56	Boyun	25.7	GP	histopatoloji
28	K	64	PK-KT	22	13.8	Akciğer	1.7	YP	linik takip
29	K	62	PK-FV	36.4	0.01	Boyun	1.2	GP	I-131
30	E	52	PK-KT	505	0.03	Boyun	boyun	YP	histopatoloji

F-18 FDG PET/BT ile izlenememiş ve görüntü sonucu yalancı negatif olarak değerlendirilmiştir.

- İki olguda F-18 FDG PET/BT ile patolojik odaklar izlenmiş olmasına rağmen, diğer görüntüleme yöntemleri\*, Tg düzeyi ve klinik takip sonucuna göre F-18 FDG PET/BT yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir.
- F-18 FDG PET/BT normal olarak değerlendirilen 5 olguda diğer görüntüleme yöntemleri\*, Tg düzeyi ve klinik takip sonucuna göre de metastaz olmadığına karar verilmiş ve bu olgular gerçek negatif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 4'ünün takibi halen nükleer tıp kliniğinde devam etmekte olup, bu hastaların serum Tg düzeylerinin 1. yılda < 2 olduğu izlenmiştir. Hastaların biri ise tiroid kanseri dışı bir nedenle ex olmuştur.
- Kalan diğer 21 olguda ise F-18 FDG PET/BT ile bölgesel veya uzak metastaz odakları tespit edilmiş olup, bu bulgular gerçek pozitif olarak değerlendirilmiştir. (\*Klinik endikasyona göre BT, MR, USG tetkiklerinden biri ya da birkaçı)

Tüm grupta FDG PET/BT'nin duyarlılığı % 91.3, özgüllüğü % 71.4 pozitif öngörü değeri % 91.3 ve negatif öngörü değeri % 71.4 olarak hesaplanmıştır.

Tümörlerin histolojik tipleri ile FDG PET/BT sonuçları arasındaki karşılaştırmada yalnızca sayıca karşılaştırma için yeterli düzeyde olan tiroid papiller karsinom klasik tip (12 olgu) ve tall cell varyantlar (8 olgu) kullanılmıştır. Papiller karsinom klasik tipte FDG PET/BT duyarlılığı % 88.8 özgüllüğü ise % 33.3 olarak bulunurken; tall cell varyantlı olgularda duyarlılık % 85.7 ve özgüllük % 100 olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.005$ ) bulunmuştur.

FDG PET/BT gerçek pozitif 21 olgunun 17'si papiller karsinom, 4'ü ise folliküler karsinomdu. On altı papiller karsinom olgusunun 8'i klasik tip, 6'sı tall cell varyant, 2'si folliküler varyant ve 1'i de hurtle hücreli varyanttı. Papiller karsinom klasik tipli olan 8 olguda maksimum SUV

değerlerinin ortalaması  $7.62 \pm 6.22$  iken, papiller karsinom tall cell varyantlı 6 olguda maksimum SUV değerlerinin ortalaması  $17.70 \pm 8.92$  olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.05$ ) tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Diferansiye tiroid kanserli hastaların çoğu cerrahi tedavi ve I-131 ablasyonu sonrasında mükemmel prognoz gösterir. Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanının 50.000 hastadaki sonuçlarına göre 10 yıllık sürvi %76-93 arasındadır<sup>(14)</sup>. Diferansiye tiroid kanserli olgularda rutin takipte I-131 TVT ve Tg ölçümleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte de-diferansiye olan ve I-131 akümülyasyon kapasitelerini kaybeden tiroid kanserleri önemli bir tanısal sorun oluştururlar. Diferansiye tiroid kanserli olguların yaklaşık % 20'sinde hastalığın seyri sırasında yalancı negatif I-131 TVT sonuçlarına rastlanmaktadır. Genel olarak iyi prognoz beklentisine karşın bu alt grupta tümör relapsının geç tespit edilmesi ve gereken cerrahi tedavinin gecikmesi sürviyi de kısaltmaktadır. Yine I-131 akümülyasyonu göstermeyen tümörler daha agreziv biyolojik davranış göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmaların tümünde F-18 FDG PET/BT'in iyi diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde yararlı olduğu konusunda görüş birliği vardır. Tiroid kanserli olguların takibinde total/subtotal tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisinden sonra I-131 TVT ve Tg ölçümü kullanılan standart yoldur. Fakat;

- Görüntüleme sırasında TSH değerinin iyot uptake'i oluşturamayacak kadar düşük olması (<30 mIU/L)
- İyot kontaminasyonu (kullanılan radyografik kontrast maddeler ya da ilaçlar nedeniyle)
- Metastazların I-131 TVT da görüntülenemeyecek kadar küçük olması
- Tg ölçümü sırasında heterofil antikorların varlığı
- I-131 dozunun yetersiz olması

Tümör dediferansiyasyonu ile birlikte Na-I

symporter fonksiyonunda azalma gibi nedenlerden dolayı I-131 TVT sintigrafisi negatif sonuçlanabilir <sup>(15)</sup>. Tg antikorları olmayan, Tg yüksekliği nedeniyle metastaz yönünden araştırılan olgularda I-131 TVT negatif olursa, ultrasonografi, BT ve MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri gündeme gelmektedir. Ultrasonografi lokal nüks ve lenf nodu metastazlarının araştırılmasında oldukça pratik ve etkin bir yöntemdir. Ancak, cerrahi sonrası boyun bölgesinin değerlendirilmesi deneyim ister. Ayrıca boyun bölgesi dışındaki tümör odaklarının araştırılmasına ultrasonografi etkisiz kalmaktadır. BT ve MRG ile cerrahi sonrası boyun bölgesinin araştırılması da güçtür. Bu durumda oluşan yanlış negatif sonuçların engellenmesi açısından PET/CT görüntüleme oldukça yararlıdır. 2002 yılından itibaren CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) tarafından Tg pozitif-I-131 TVT negatif folliküler orjinli tiroid kanserli olgularda F-18 FDG PET/BT kullanımı, PET/BT endikasyonları arasında kabul edilmiştir <sup>(16,17)</sup>. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi çalışmaların çoğunda FDG PET'in en çok Tg pozitif, I-131 TVT negatif Diferansiye Tiroid Kanserli olguların takibine katkı sağladığı sonuç olarak bildirilmektedir <sup>(13,16-20)</sup>. Ancak, F-18 FDG PET'in kullanımının bununla sınırlı kalması zayıf bir olasılıktır.

Çalışmamızda tüm grupta F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı % 91.3, özgüllüğü % 71.4 pozitif öngörü değeri % 91.3 ve negatif öngörü değeri % 71.4 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler genel olarak literatürde bildirilen değerler ile paralellik göstermektedir. Yine literatür ile uyumlu bir diğer sonuç klasik tipe oranla daha kötü klinik seyir gösterdiği bilinen tall cell varyantta FDG PET pozitifliğinin klasik tipe oranla daha yüksek oluşudur.

Birçok tümör tipinde etkinliği ortaya konmuş olan F-18 FDG PET/BT görüntüleme yüksek glikolitik hızları nedeniyle tiroid kanserlerinin görüntülenmesinde de giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. FDG PET ile tiroid kanserlerini ilk kez görüntüleyen araştırmacılar Joensuu ile Ahonen (1987) ve Sisson (1993) olmuştur <sup>(12,19)</sup>. Prospektif çalışmalarda

FDG PET ile I-131 TVT birlikte yapıldığında duyarlılığın %95'lere kadar ulaştığı bildirilmektedir <sup>(15)</sup>. Çoğu olguda metastazların I-131 akümüasyonu ile FDG akümüasyonu arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Fonksiyone yani diferansiye tümör metastazlarında I-131 akümüasyonunun korunduğu ve bu metastazların düşük FDG akümüasyonu gösterdikleri; buna karşın de-diferansiye olan ve I-131 akümüasyonu özelliklerini yitiren metastazların daha yüksek metabolik aktivite göstererek FDG ile görüntülenebildiği öne sürülmüştür <sup>(13)</sup>. "Flip-flop fenomeni" olarak adlandırılan bu ilişki başka bazı araştırmacılar tarafından da gözlenmiştir. Yine FDG PET/BT etkinliğinin servikal lenf nodu metastazlarının tespitinde en yüksek öte yandan küçük akciğer metastazlarının tespitinde ise en düşük olduğu öne sürülmüştür <sup>(7)</sup>.

Tl-201 ve Tc-99m MIBI gibi nonspesifik radyofarmasötikler ile yapılan çalışmalar da pek ümit verici değildir ve ortalama duyarlılık % 60'lar civarında bildirilmektedir. Almanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 220 hastalık bir grupta FDG PET duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyici değer ve doğruluk açısından Tl-201/Tc-99m MIBI ile karşılaştırılmıştır. Tüm grupta FDG PET duyarlılığı % 75 olarak bulunurken yalnızca I-131 TVT negatif olanlar dikkate alındığında bu oran % 85 olarak belirlenmiştir. FDG PET I-131 TVT negatif, Tg pozitif grupta diğer görüntüleme yöntemlerinden daha üstün bulunmuş. İlginç olan diğer bir noktada FDG PET'in Tg yüksekliği olan ve replasman tedavisi kesilmeyen olgularda daha yararlı olmasıdır <sup>(13)</sup>.

Tiroid kanserlerinde FDG PET kullanımı ile ilgili üzerinde görüş birliği olmayan noktalardan birisi de TSH düzeyi ile FDG tutulumu arasındaki ilişkidir. Normal tiroid hücrelerinde TSH hücre metabolizmayı uyarır ve glukoz transporter ekspresyonunu değiştirerek glukoz tüketim hızını artırır <sup>(8)</sup>. Hipotiroid durumda metastazlarda FDG akümüasyonunun arttığı bildirilmiştir <sup>(12)</sup>. Ancak, hipotiroid durumda metabolizmanın yavaşlayacağını ve dolayısı ile FDG akümüasyonunun azalaca-

ğını öne sürenler de vardır. Çok merkezli bir çalışmada TSH düzeyi düşük olan grupta F-18 FDG PET duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur<sup>(13)</sup>. Bizim çalışmamızda da F-18 FDG PET/CT görüntüleme tüm hastalara TSH seviyesi < 2 µIU/ml iken yapılmıştır.

Tümörlerin çoğunda FDG akümüasyonu ile tümör grade'i arasında yakın ilişki bulunmuştur. Daha yüksek düzeyde F-18 FDG akümüasyonu gösteren tümörlerin daha indiferansiye olduğu ve bu hastalarda genel olarak prognozun daha kötü olduğu iyi bilinen konulardandır<sup>(9)</sup>. Tiroid kanserleri için de benzer bir durum olup olmadığı merak konusudur. Tiroid kanserlerinde histolojik tip ile sürvi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Klinik çalışmalar tiroid kanserlerinde hızlı büyüyen histolojik tümör tiplerinin metabolik hızının da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tiroid kanserlerinde FDG PET'in prognostik önemini araştıran bir çalışmada sürviyi en iyi yansıtan tek parametrenin FDG tutulumu gösteren tümör volümü olduğu tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>. FDG tutulumu gösteren tümör volümü 125 ml'den yüksek olgularda sürvinin belirgin şekilde kısaldığı tespit edilmiştir. Diğer bazı tümörlerde olduğu gibi diferansiye tiroid kanserlerinde de prognostayini FDG PET endikasyonlarından birisi olmaya adaydır.

Kaynaklarda bildirildiği gibi FDG PET ile I-131 pozitif olan olgularda da ilave metastatik odakların saptanması olasıdır. Yani aynı hastada diferansiyasyon dereceleri birbirinden farklı olan ve dolayısı ile bazıları I-131 tutarken bazıları tutmayan metastaz odaklarının birlikte olması olasıdır. I-131 TVT sonucuna göre metastatik olduğu bilinen olgularda FDG PET ile I-131 tutmayan ilave odakların tespit edilmesi tedavi yaklaşımını kökten değiştirecek önemli bir katkı sağlamaktadır. I-131 tutan metastatik odaklar yüksek doz I-131 tedavisine iyi yanıt verirken, I-131 tutmayan odakların öncelikle cerrahi tedavi yönünden değerlendirilmesi gerekecektir. Dolayısı ile I-131 negatif odakların belirlenmesi tedavi yaklaşımını ve sonuçta sürviyi değiştirebilecek bir öneme sahiptir.

I-131 TVT negatif ve Tg düzeyi düşük olsa bile histolojik tip, tümör boyutu, çevre yumuşak doku tutulumu gibi risk faktörü olanlarda FDG PET ile başka hiçbir yöntemle bulunamayan metastaz odakları saptanabilir.

I-131 negatif olgular gibi Anti-Tg antikor pozitifliği de diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde önemli açmazlardan birisidir. Antikorlar Tg ölçümlerini değiştirdiği için bu olgularda takipte Tg düzeylerinin ölçümü katkı sağlamamaktadır. Rezidü tümör varlığına işaret ettiği varsayılan antikor pozitifliğinde rezidü tümör araştırmasında yalnızca I-131 TVT'nin kullanılması mümkün olabilmektedir. Özellikle diagnostik amaçla ve düşük dozla yapılan I-131 TVT'nin rölatif olarak düşük duyarlılığı nedeniyle bu olgularda rutin takip algoritmasında FDG PET kullanımının son derece yararlı olacağı beklenebilir.

Son olarak, önemli sayılabilecek, ancak üzerinde pek durulmayan potansiyel FDG PET endikasyonlardan birisi de diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen metastaz yönünden şüpheli lezyonların değerlendirilmesidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin takibine en önemli katkıyı sağlayan konvansiyonel görüntüleme yönteminin ultrasonografi olduğu söylenebilir. Özellikle papiller kanserlerin lokal nüks ve bölgesel lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde ultrasonografi süratli ve değerli bir testtir. Tespit edilen lezyonlardan iğne biyopsisi yapılmasına da rehberlik yapması ilave katkı oluşturmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonlardan özellikle iğne biyopsisine uygun olmayanların değerlendirilmesinde I-131 TVT ile birlikte FDG PET kullanımı takipte katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, FDG PET diferansiye tiroid kanserli olgularda rutin takip algoritması içine alınması gereken değerli bir testtir. FDG PET özellikle de-diferansiye olan ve bu nedenle I-131 akümüasyonu yapma kabiliyetini yitiren olgularda rezidüel tümör odaklarının araştırılmasına büyük katkı sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor node metastases (pTNM) staging of papillary and follicular thyroid carcinomas. A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3553-3562. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.82.11.3553>
2. Fatourehchi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with Thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med* 2000; 30:107-114. <http://dx.doi.org/10.1053/nm.2000.4600> PMID:10787191
3. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61:1-6. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19880101\)61:1<1::AID-CNCR2820610102>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19880101)61:1<1::AID-CNCR2820610102>3.0.CO;2-R)
4. Mazzaferri E. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am Med J* 1994; 97:418-428. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2)
5. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28:1888-1891. PMID:3681445
6. McDougall IR. I-131 treatment of I-131 negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? *Thyroid* 1997; 7:669-672. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.669> PMID:9292959
7. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:1342-1348. <http://dx.doi.org/10.1007/s002590050158>
8. Easton E, Coates D, McKusick A, et al. Concurrent FDG F-18 thyroid PET imaging in I-131 therapy patients (abstract). *J Nucl Med* 1995; 36:197.
9. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:1468-1472. PMID:8790195
10. Grünwald F, Menzel C, Bender H, et al. Comparison of FDG-PET with I-131 and Tc-99m Sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7:327-335. PMID:9226199
11. Grünwald F, Schomburg A, Bender H, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:312-319. PMID:8599963
12. Sisson JK, Ackermann RJ, Meyer MA. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 77:1090-1094. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.77.4.1090>
13. Grünwald F, Kalicke T, Feine U, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1547-1552.
14. Wartofsky L: Papillary carcinoma: clinical aspect In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Totowa New Jersey: *Humana Pres* 2000; 16:185-192.
15. Mazzaferri, EL. Threatening high thyroglobulins with radioiodine. A magic bullet or a shot in the dark. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 86:1447-1463
16. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:112-21. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0402> PMID:17082810
17. Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P, et al. Positron emission tomography with F18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383:160-163.
18. Frilling A, Tecklenborg K, Görges R, et al. Preoperative diagnostic value of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* 2001; 234:804-811. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-200112000-00012> PMID:11729387 PMCID:1422140
19. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987; 28:910-914. PMID:3572549
20. Feine U. Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:492-496. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1380492> PMID:9625358