

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



**Medüller Tiroit Kanserinin Takibinde  
Ga-68 DOTA-TATE PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin  
Yeri ve Tümör Belirteçleri ile İlişkisi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ONUR ERDEM ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. KERİM SÖNMEZOĞLU

İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgisini ve deneyimini bizleri eğitmek için büyük bir özveriyle paylaşan, daha iyi eğitim sağlayabilmek için fakültenin üzerinde şartlar oluşturan başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na; hocalarım Prof. Dr İlhami Uslu'ya, Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman'a, Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Prof. Dr. Mustafa Demir'e ve Doğ. Dr. Sait Sağer'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım uzmanlarımıza ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Bölümümüzün asıl kahramanları olan tüm Radyofarmasi ve Fizik birimlerimize,*

*Tüm eğitimim boyunca bir bölümden çok ailem olarak gördüğüm tüm teknisyenlerimiz, hemőirelerimiz ve çalışanlarımıza*

*Kısacası tüm Cerrahpaşa Nükleer Tıp ailesine sonsuz teşekkürler*

ONUR ERDEM ŞAHİN

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 TİROİD GLANDI EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ .....	2
2.1.1 Tiroit Glandı Embriyolojisi .....	2
2.1.2 Tiroit Glandı Anatomisi.....	3
2.1.3 Tiroit Glandı Vaskülaritesi .....	4
2.1.4 Tiroit Glandı Lenfatik Akımı.....	4
2.1.5 Tiroit Glandı İnervasyonu.....	4
2.2 Tiroit Glandı Fonksiyonları ve Fizyolojisi .....	4
2.3 Tiroit Maligniteleri: Epidemiyolojisi ve Alt grupları .....	6
2.3.1 Medüller Tiroit Kanseri .....	8
2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) .....	10
2.4.1 18F-FDG PET/BT görüntülemesi.....	11
2.4.2 Somatostatin Reseptör PET Sintigrafisi .....	12
<b>3. YÖNTEM ve GEREÇLER</b> .....	<b>16</b>
3.1 Çalışma evreni, dahil edilme ve dışlanma ölçütleri.....	16
3.1.1 Çalışma evreni .....	16
3.1.2 Dahil edilme ve dışlanma ölçütleri .....	16
3.2 Çalışma Aşamaları.....	17
3.2.1 Patoloji Raporlarının Değerlendirilmesi .....	17
3.2.2 PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....	19
3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Görüntüleme Protokolü .....	20
3.2.1 18F-FDG PET/BT Görüntülemesi.....	20
3.2.2 68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülemesi .....	20
3.2.3 68Ga DOTA-TATE işaretleme protokolü .....	22
3.3 İstatistik.....	22

<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b> .....	<b>23</b>
4.1	Genel Veriler ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	23
4.2	18F-FDG PET/BT görüntülerinin Sonuçları .....	23
4.3	68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülerinin Sonuçları.....	25
4.4	Yakın Zamanlı 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülerinin Karşılaştırılması .....	28
4.4.1	Karşılaştırma Grubunda Lezyon Sayısı Bazında değerlendirme .....	29
4.4.2	Örnek görüntüler .....	31
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>37</b>
	<b>SONUÇ</b> .....	<b>41</b>
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>42</b>
	<b>EKLER</b> .....	<b>48</b>
	Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	48

## KISALTMALAR

<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>MTK</b>	: Medüller Tiroit Kanseri
<b>DTK</b>	: Differansiye Tiroit Kanseri
<b>F-18</b>	: Flor-18
<b>Ga-68</b>	: Galyum-68
<b>FDG</b>	: Florodeoksiglukoz
<b>DOTA-TATE</b>	: DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate
<b>DOTA-NOC</b>	: DOTA-1-Nal(3)-octreotid
<b>DOTA-TOC</b>	: DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyonik antijen
<b>LN</b>	: Lenf Nodu
<b>Akc</b>	: Akciğer
<b>Kc</b>	: Karaciğer
<b>SSTR</b>	: Somatostatin membran reseptörü
<b>SRS</b>	: Somatostatin reseptör sintigrafisi
<b>ETY</b>	: Ekstratiroidal yayılım
<b>CS</b>	: Cerrahi sınır
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1:</b> Tiroit Glandı Tümörleri (WHO 2017).....	7
<b>Tablo 2:</b> Primer Tümör (T) Değerlendirmesi.....	17
<b>Tablo 3:</b> Bölgesel Lenf Nodu (N) değerlendirme si .....	18
<b>Tablo 4:</b> Metastaz (M) Değerlendirmesi.....	18
<b>Tablo 5:</b> TNM Evrelemesi .....	18
<b>Tablo 6:</b> 18F-FDG PET/BT sonuçları.....	24
<b>Tablo 7:</b> FDG PET pozitif lezyonların dağılımı ve lezyonlara ait ortanca SUDm değerleri .....	25
<b>Tablo 8:</b> 68Ga DOTA-TATE PET/BT sonuçları.....	26
<b>Tablo 9:</b> 68Ga DOTA-TATE pozitif lezyonların dağılımı ve lezyonlara ait ortanca SUDm değerleri .....	27
<b>Tablo 10:</b> 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT Karşılaştırması.....	28
<b>Tablo 11:</b> Organ sistemlerine göre metastaz dağılımının karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 12:</b> FDG ve DOTA-TATE PET/BT çalışmalarının duyarlılık oranları.....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No :

<b>Şekil 1:</b> Tiroit glandı anatomisi.....	3
<b>Şekil 2:</b> Tiroit folikülü ve hücreleri.....	6
<b>Şekil 3:</b> Fluoro-2-deoksi-D-glukoz yapısı.....	12
<b>Şekil 4:</b> 68Ga DOTA-TATE yapısı.....	14
<b>Şekil 5:</b> PET imajı üzerinden VOI çizilerek SUDmaks ölçümü.....	15
<b>Şekil 6:</b> Siemens Biograph 6 PET/BT.....	21
<b>Şekil 7:</b> GE Discovery 710 PET/BT.....	21
<b>Şekil 8:</b> PET çalışmalarının farklı eşik kalsitonin değerlerine göre duyarlılık oranları.....	27
<b>Şekil 9:</b> Karşılaştırma grubunda farklı eşik kalsitonin değerlerine göre duyarlılık oranları.....	29
<b>Şekil 10:</b> Karşılaştırma grubunda LN ve kemik metastazlarının sayısal değerlendirmesi.....	30
<b>Şekil 11:</b> FDG negatif, 68Ga DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (sol iliak kemik).....	31
<b>Şekil 12:</b> FDG negatif, 68Ga DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (dorsal vertebra).....	32
<b>Şekil 13:</b> FDG negatif, 68Ga DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (kranyum).....	33
<b>Şekil 14:</b> FDG negatif, 68Ga DOTA-TATE pozitif çok sayıda kemik metastazı.....	34
<b>Şekil 15:</b> 68Ga DOTA-TATE tutulumu FDG'ye oranla daha yoğun çok sayıda supradiyafragmatik lenf nodu metastazları.....	35
<b>Şekil 16:</b> FDG pozitif 68Ga DOTA-TATE negatif karaciğer metastazı.....	36

## ÖZET

**Amaç:** Medüller tiroit kanseri (MTK), diferansiye tiroit kanserlerine oranla daha agresif seyir gösteren bir tiroit malignitesidir. Tanı anında hastaların yaklaşık %30-50 arasında bölgesel metastaz, %13-15 oranında ise başlıca akciğer, karaciğer ve kemik olmak üzere uzak metastaz mevcuttur. Çalışmamızın amacı MTK hastalarında nüks/metastaz araştırmasında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemelerinin etkinliğini ve serum kalsitonin değeriyle ilişkisini tespit etmektir.

**Yöntem:** Çalışma için bölümümüzde 2005-2018 yılları arasında tedavi ve takipleri yapılan MTK tanılı hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. 73 hastaya ait en fazla 6 aylık bir zaman aralığında kalsitonin ve/veya CEA ölçümleri bulunan 176 adet 68Ga DOTA-TATE PET/BT ve 125 adet 18F-FDG PET/BT görüntülemeleri analiz edildi. Yakın zaman aralığında (azami 6 ay içerisinde) yapılmış olan 68Ga DOTA-TATE PET/BT veya 18F-FDG PET/BT görüntülemeleri karşılaştırma için ayrıca incelendi.

**Bulgular:** 18F-FDG PET/BT görüntülemesinin nüks/metastaz tespit etmedeki duyarlılığı %67,8 olarak bulundu. Serum kalsitonin eşik değeri 500 ng/L alındığında ise duyarlılık %77,6'ya yükseldi. 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemenin duyarlılığı ise tüm veriler için %81,4 iken serum kalsitonin eşik değeri 500 ng/L alındığında %87,1'e yükseldi. Her iki modalitenin yakın tarihli olanlarının karşılaştırılmasında genel duyarlılık açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte kemik metastazlarının tespitinde 68Ga DOTA-TATE PET/BT duyarlılığının 18F-FDG PET/BT'ye üstün olduğu görüldü (p=0,014).

**Sonuç:** 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemeleri MTK hastalarında nüks/metastaz saptamada etkin yöntemleridir. Özellikle kemik metastazlarının tespitinde 68Ga DOTA-TATE PET/BT'nin daha duyarlı olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Medüller tiroit kanseri, 18F-FDG PET/BT, 68Ga DOTA-TATE PET/BT, Kalsitonin

**İletişim:** onurdemsahin@gmail.com



## ABSTRACT

**Objective:** Medullary thyroid cancer (MTC) is a more aggressive thyroid malignancy comparing to differentiated thyroid cancer. At the diagnosis local metastasis is present in 30-50% of the patients and 13-15% of the patients have distant metastasis, predominantly in the lung, liver and skeleton. In this study, we aimed to determine efficacy of 18F-FDG PET/CT and 68Ga DOTA-TATE PET/CT imaging in the patients with MTC and to evaluate relationship of imaging findings with calcitonin values.

**Method:** The records of MTC patients who were treated and followed-up in our department between 2005 and 2018 were retrospectively analyzed. Seventy-three patients with MTC who underwent either 68Ga DOTA-TATE PET/CT (n=176) or 18F-FDG PET/CT (n=125) scans associated with serum calcitonin and/or CEA measurement within 6 months period were included in the study. Additionally, 68Ga DOTA-TATE PET/CT or 18F-FDG PET/CT studies done within 6 months on the same patient were re-analyzed separately for comparison of efficacy of both modalities.

**Results** The overall sensitivity of 18F-FDG PET/CT images (n=125) was %67,8 in detecting recurrent or metastatic diseases, which is raised 77.6% in the subgroup of the patients with calcitonin levels > 500 ng/L. On the other hand, 68Ga DOTA-TATE PET/CT scans (n=176) have an overall sensitivity of 81.4% in detecting for the detection of recurrent/metastatic diseases and this ratio is raised to 87.1 % in patients with calcitonin levels > 500 ng/L. No statistically significant difference found in the comparison of overall sensitivity in both imaging modalities. However, 68Ga DOTA-TATE PET/CT was eligible to demonstrate significantly more bony lesions, comparing to 18F-FDG PET/CT scanning (p=0,014).

**Conclusion:** Both 18F-FDG PET/CT and 68Ga DOTA-TATE PET/CT scans are efficient imaging modalities in detecting of recurrent/metastatic disease in MTC patients. However, 68Ga DOTA-TATE PET/CT scanning seems to be more sensitive for the detection of bone metastases in comparing to 18F-FDG PET/CT.

**Keywords:** Medullary thyroid cancer, FDG, 68Ga DOTA-TATE, PET/CT, Calcitonin

**Contact:** onurdemsahin@gmail.com

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Medüller tiroit kanseri (MTK) tüm tiroit kanserlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturan ve iyi diferansiye tiroit kanserlerine (DTK) oranla agresif seyir gösteren bir kanser türüdür. Primer tedavisi cerrahi olan MTK'de nüks/metastatik hastalıkta da cerrahi tedavi en önemli ve etkili seçenektir.

Serum kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi belirteçler nüks/metastaz için duyarlı belirteçler olsa da hastalık yönetimi için odak tespiti kilit noktadır.

US, BT ve MR gibi konvansiyonel yöntemler MTK nüks/metastaz araştırmasında kullanılsa da morfolojik özellikler her zaman tanı koymaya yeterli olmamaktadır. Bu yüzden <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/BT ve <sup>18</sup>F-FDG PET/BT' gibi metabolik ve fonksiyonel görüntülemeler MTK hastalarında nüks/metastaz araştırmasında yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Çalışmamızın amacı MTK yönetiminde <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/BT ve <sup>18</sup>F-FDG PET/BT'nin katkısını retrospektif olarak değerlendirmek aynı zamanda biyokimyasal belirteçler ile ilişkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TİROİD GLANDI EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

#### 2.1.1 Tiroit Glandı Embriyolojisi

Tiroit bezi, anterior boyun bölgesinde yer alan larinks ve trakeaya komşu bir endokrin bezidir. Gebeliğin yaklaşık 3-4.haftasında gelişmeye başlar ve ilk oluşan endokrin bezi olma özelliğine sahiptir. Medial ve lateral taslakların birleşmesi sonucu meydana gelir. Medial taslağı primitif farenksden köken alırken, lateral taslaklar nöral krest kökenli olduğu düşünülen ve geçici bir embriyonel yapı olan ultimobronşial cisimden köken alır. Parafoliküler C hücrelerinin bu yapılardan köken aldığı düşünülmektedir (1-5).

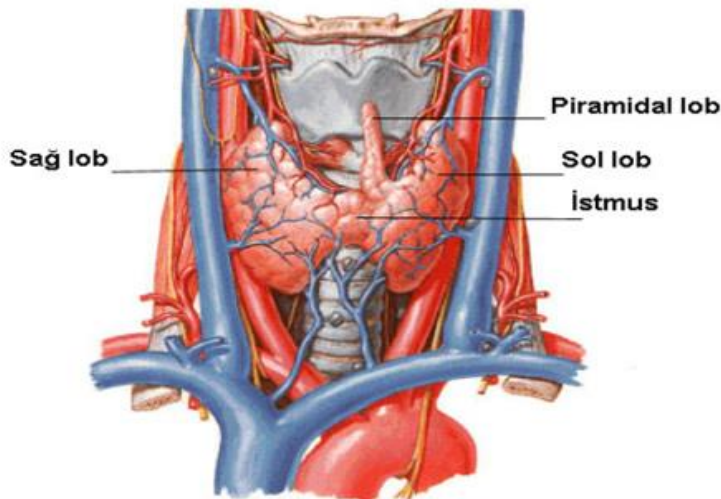
Medial tiroit taslağı, dilin primordiumunun (tuberculum impar) hemen kaudalinde oluşan bir divertikülden başlar. Bu yapının gelişimi foramen çekumda ikinci ve üçüncü farengal arkların arasında meydana gelir ve primitif farenksin zemininde mevcut olan epitelyal hücrelerin invajinasyonundan kaynaklanır. Bu ilk invajinasyondan sonra gebeliğin 5.-7. haftası boyunca altta yatan mezodermi penetre ederek inişe başlar. Medial tiroit taslağı başlangıçta posterior yerleşimlidir ve anteriora hyoid ile primordial farenks'e kaudal olarak göç eder. Göç sırasında, dilin tabanına tiroglossal kanal olarak bilinen sürekli bir lümen ile bağlanır. Zamanla bu yapı ikiye ayrılır ve proksimal kısmı kaybolur. Gebeliğin yedinci haftasında, ilkel tiroit bezi ikinci ve beşinci trakeal halka arasındaki trakea anterioruna ulaşır. Tiroit normal pozisyona ulaştığında tiroglossal kanal sekizinci haftasında lümenini kaybeder. Bununla birlikte toplumun yaklaşık %40'ında piramidal lob olarak adlandırılan bir kalıntı bırakır (6).

Medial tiroit taslağı tiroit bezinin büyüklüğünden asıl sorumlu kısım olsa da, bir çift olarak bulunan ultimobronşiyal cisimlerden oluşan lateral tiroit taslağı, son tiroit bezinin küçük fakat önemli bir kısmını oluşturur. Gelişimin beşinci haftası boyunca, dördüncü ve beşinci farengal poşlar arasındaki seviyede, hücreler farengal duvardan ayrılır ve tiroidin ana gövdesi ile birleşir. Bu hücreler nöral krest hücrelerinden köken alırlar ve kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerini oluşturur. Ayrıca medial ve çift taraflı lateral tiroit taslakları arasındaki füzyon, Zuckerkandl tüberküleri olarak bilinen kalınlaşmaya neden olur. Bu tüberküller tiroit ameliyatları sırasında rekürren larengal sinirin (RLN) yerinin belirlenmesinde işaret noktalarıdır (7).

Tiroit folikülleri gebeliğin 8.haftasında epitelyal plaklardan oluşmaya başlar. Dördüncü ayda, sayı bakımından en büyük artış izlenir. Kolloid oluşumu genellikle 12.haftada izlenmeye başlar. Tiroglobulin sentezleme fonksiyonunu daha önceden kazanan tiroit bezi iyot konsantre etme ve tiroksin sentezleme yeteneğini kazanmasıyla tiroit hormonlarının da fetal dolaşıma sekresyonu başlamış olur.

### 2.1.2 Tiroit Glandı Anatomisi

Normal yetişkin tiroit bezi yaklaşık 10 ila 20 g ağırlığındadır ve tipik olarak trakea komşuluğunda, tiroit kıkırdağı ve suprasternal çentik arasında yer alır. Boyutları ve ağırlığı kadınlarda biraz daha fazladır. Menstruasyon ve gebelik esnasında boyutlarında artış izlenir. Makroskopik olarak kırmızımsı –kahverengi bir rengi vardır. Tiroit bezi sağ ve sol olmak üzere iki lob ile bunları ortada birbirine bağlayan istmustan oluşur (Şekil 1). Lobları koni şeklindedir. Her bir lateral lobun yaklaşık olarak boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm boyutlarındadır. İnsanların yaklaşık %10-30'unda anatomik bir varyasyon olarak piramidal lob izlenebilir. Genellikle isthmus sağ veya sol kısmından başlayarak kranyal yönde uzanım gösterir (Şekil 1). Yapılan bir çalışmada US görüntülerinin %21'inde piramidal lob izlenmiştir (8). Tiroit bezi vücuttaki en büyük endokrin bezidir. Farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir.



Şekil 1: Tiroit glandı anatomisi

Tiroit bezinin etrafında bağ dokusundan oluşan ve gerçek kapsül olarak adlandırılan kısım bulunur. Gerçek kapsül parenkim bağlantısı sıkı olup, parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumları oluşturur. Derin servikal fasyadan gelişen yalancı

kapsül olarak da adlandırılan ikinci fibröz bir kapsül bezi dıştan sarar. Konveks olan dış yüzünü derin fasya dışında yüzeysel fasya, kısmen de m. sternocleidomastoideus, m. omohyoideus'un üst kısmı, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus örter. Lateral kısımlarında gevşek bir bağı olan derin servikal fasya, posteriora Berry ligamanı olarak da bilinen ve trakea ile larenkse sıkı bağlantıdan sorumlu olan kalınlaşmayı oluşturur. Ayrıca bu ligaman yutkunma sırasında tiroit bezinin hareketinin de sebebidir.

### **2.1.3 Tiroit Glandı Vaskülaritesi**

Kanlanması yüksek bir bez olan tiroit bezi çift halinde bulunan superior (STA) ve inferior (İTA) tiroidal arterlerden kanlanır. Farklı varyasyonları olmakla birlikte STA genel olarak eksternal karotid arterden kaynaklanır. Tiroit venleri kapsüler bölgede çok sayıda anastomoz yaparlar ve tiroit bezi etrafında venöz bir pleksus oluştururlar. Bu ağlar süperior ve inferior tiroidal venlere drene olurlar. Hastaların %62'sinde orta tiroidal ven mevcuttur (9).

### **2.1.4 Tiroit Glandı Lenfatik Akımı**

Tiroidin efferent lenfatik damarları tiroit venleri boyunca uzanım gösterir. Tiroit bezinin superior kısmı ve isthmus delphain lenf nodu(LN) olarak bilinen prelarengeal LN'ü ile juguler lenf nodlarına drene olurken, bezin lateral kısmı orta tiroit veni boyunca level 2 ve 4 LN'larına doğru drenaj gösterir. Tiroit bezinin alt kısmı ise inferior tiroidal ven boyunca level 5, level 6 ve level 7 LN'larına drenaj gösterir.

### **2.1.5 Tiroit Glandı İnervasyonu**

Tiroit bezi hem sempatik hem parasempatik otonom inervasyona sahiptir. Servikal ganglionlardan kaynak alan sempatik lifler damarların etrafı boyunca uzanarak dokuya ulaşır. Parasempatik sinirler ise vagus kaynaklıdır.

## **2.2 Tiroit Glandı Fonksiyonları ve Fizyolojisi**

Tiroit bezinde sekresyon gösteren iki farklı hücre grubu mevcuttur. Bunlar foliküler hücreler ve parafoliküler C hücreleridir.

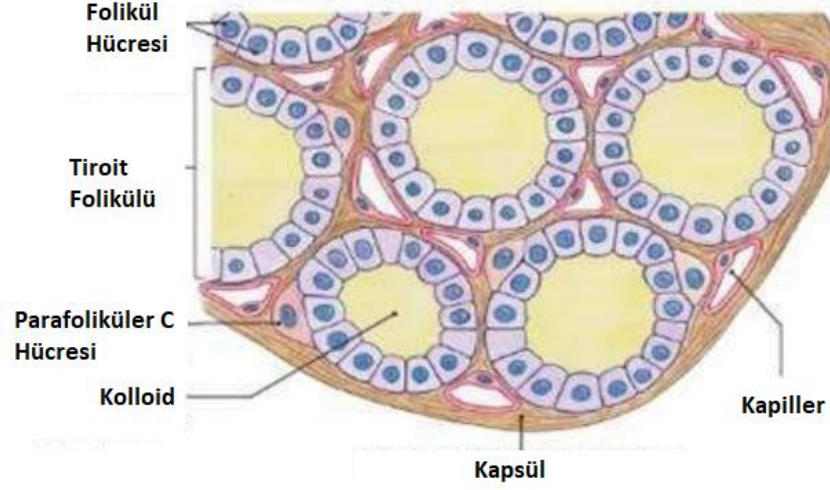
Tiroit bezi tiroksin (T4) ve aktif form olan triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilen tiroit hormonlarının sekresyonununun sorumludur. Dolaşımdaki T3'ün

%80'i başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu hormonların sentezinden sorumlu olan hücreler foliküler hücrelerdir. Embriyolojik olarak endoderm kökenlidirler.

Tiroit hormonlarının üretimi için ana madde iyottur. İnsan vücudunun günlük iyot ihtiyacı en az 80 mcg kadardır. Periyodik tabloda halojenler grubunda bulunan iyot kuvvetli reaktif yapısından dolayı doğada saf olarak bulunmaz, diğer elementlerle birleşerek iyodür formunu alırlar. Elektronunu birleştiği elemente vermiş, okside durumdaki iyota inorganik iyot adı verilir.

İnsan vücuduna diyetle giren inorganik iyot mide ve ince bağırsaktan hızla emilir. İnorganik iyot tiroit folikülü bazal membranından sodium-iyodür simporter (NIS) ile hücre içine alınır. Folikül lümenine Pendrin aracılığıyla geçirilir. İnorganik iyot Tirozin Peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla iyota dönüştürülür. Daha sonra iyot iyodinaz enzimi aracılığıyla tiroglobulin üzerindeki tirozine bağlanır. Buna organifikasyon denir. Tirozine bir iyot bağlanırsa mono-iyodotirozin (MİT), iki iyot bağlanırsa di-iyodotirozin (DİT) oluşur. Bir MİT ve bir DİT birleşerek T3 'ü, iki DİT birleşerek T4'ü oluşturur (MİT + DİT =T3, DİT + DİT = T4). Bu yapı endositozla hücre içine alınır. Proteazlar yardımıyla tiroglobulin sindirilerek serbest kalan T3 ve T4 kana geçer. TSH (thyroid-stimulating hormone) tiroit hormon sentezi üzerine uyarıcı etkiye sahiptir. Organifikasyonu ve depolanmış tiroit hormonlarının kana salınımı uyarır. Hipotalamustan salınan TRH (thyrotropin releasing hormone) ise TSH salınımı üzerine düzenleyici etkiye sahiptir.

Parafoliküler C hücreleri tiroit bezinde kalsitonin üretiminden sorumlu hücre grubudur. Kalsitonin hormonu, parathormon ve D vitamini ile birlikte vücutta serum kalsiyum homeostazisinden sorumludur. 32 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. Başlangıçta preprokalsitonin olarak sentezlenir. Daha sonra spesifik proteoliz sonucu prokalsitonin oluşur. Prokalsitoninin proteolitik işlemlerden geçirilmesi sonucu da kalsitonin meydana gelir. Kalsitonin plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşürücü etkiye sahiptir. Osteoklast aktivitesini azalttığı gibi ince barsakta kalsiyum emilimini de azaltır. Yarılanma ömrü 10 dk'dan azdır. Hiperkalsemiye salınımı artarken hipokalsemiye ise inhibe olur. Pentagastrin,  $\beta$ -adrenerjik agonistler ve gastrointestinal peptitler gibi maddeler de kalsitonin salınımını uyarırlar (10).



**Şekil 2:** Tiroit folikülü ve hücreleri

### **2.3 Tiroit Maligniteleri: Epidemiyolojisi ve Alt grupları**

Tiroit neoplazileri primer epitelyal, non epitelyal ve metastatik olarak 3 ana grupta toplanabilir. Primer tiroit kanserleri nadir tümörler haricinde papiller, foliküler, hürthle hücreli, medüller ve anaplastik tiroit kanserleri olarak sınıflandırılırlar. Diferansiye tiroit kanserleri tiroit kanserlerinin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bunlar arasında papiller kanserler tüm tiroit kanserlerinin yaklaşık %88'ini oluşturmaktadır (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tiroit tümörleri 2017 sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

National Cancer Institute verilerine göre tiroit maligniteleri 2016 yılında 64,330 yeni vaka ile endokrin kanserleri içerisinde birinci sırada bulunmaktadır. Yine bu verilere göre tiroit maligniteleri yeni kanser vakalarının yaklaşık %3,8'ini oluşturmaktadır (12). Tiroit kanseri insidansı son yıllarda artış göstermektedir. US kullanımının yaygınlaşması ve başka amaçlarla boyuna yönelik yapılan MR, BT gibi radyolojik görüntülemelerdeki artış tiroit insidentaloma tespitinde artışa neden olmuştur. Bu gibi nedenler son yıllarda tiroit kanseri tespit oranını arttırmıştır. Bundan bağımsız olarak tiroit kanseri sıklığı da zaman içerisinde artış göstermektedir.

**Tablo 1: Tiroit Glandı Tümörleri (WHO 2017)**

- Hyalinize trabeküler tümör
- Diğer enkapsüle foliküler paternde tiroit tümörleri
  - Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
  - Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör
  - Papiller karsinom nüve özelliklerine sahip noninvaziv foliküler tiroit neoplazmı
- Papiller tiroit karsinomu
  - Papiller karsinom
  - Foliküler varyant PTK
  - Enkapsüle varyant PTK
  - Papiller mikrokarsinom
  - Kolumnar cell varyant PTK
  - Onkositik varyant PTK
- Foliküler tiroit karsinomu
  - Minimal invaziv
  - Enkapsüle anjiyo invaziv
  - Yaygın invaziv
- Hurthle (onkositik) hücreli tümörler
  - Hurthle hücreli adenom
  - Hurthle hücreli karsinom
- Az diferansiye tiroit karsinomu
- Anaplastik tiroit karsinomu
- Skuamöz hücreli karsinom
- Medüller karsinom
- Mikst medüller ve foliküler tiroit karsinomu
- Mukoepidermoid karsinom
- Skloremukoepidermoid karsinom, eozinofillerle birlikte
- Müsinöz karsinom
- Ektopik timoma
- Spindle epitelyal tümör, timus like diferansiasyon gösteren
- \*intratiroidal timik karsinom
- Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler
  - Paraganglioma
  - Periferel sinir kılıf tümörü
    - Schwannoma
    - Malignperiferik sinir kılıf tümörü
  - Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
    - Hemanjiyoma
    - Kavernöz hemanjiyoma
    - Lenfanjiyoma
  - Anjiyosarkom
  - Düz kas tümörleri
    - Leiomyom
    - Leiomyosarkom
  - Soliter fibröz tümör
- Hematolenfoid tümörler
  - Langerhans hücreli histiositoz
  - Rosai-Dorfman hastalığı
  - Foliküler dentirik hücreli karsinom
  - Primer tiroit lenfoması
- Germ hücreli tümörler
  - Benign teratom
  - İmmatür teratom
  - Malign teratom
- Sekonder tümörler



Tiroit kanserlerinin büyük kısmını DTK'ler oluşturmaktadır. DTK'ler foliküler hücrelerden köken almakta ve sodyum-iyodür simporter eksprese etme yetenekleri korunmaktadır (13). DTK'lerde iyotu konsantre etme yeteneğinin korunması radyoaktif İyot-131(RAI) tedavisinin keşfine yol açmış ve DTK tedavisinde dönüm noktası olmuştur. DTK'lerin çok iyi bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. DTK hastalarında hastalıkla ilişkili 10 yıllık sağ kalım %85 oranlarındadır (14). Bu hastaların tedavisinde primer yaklaşım, cerrahi ile birlikte kılavuzların önerileri doğrultusunda uygulanan RAI tedavisi ve TSH supresyonu oluşturmaktadır. RAI tedavisinin etkinliği ve başarısı, DTK'nin iyi sağ kalımıyla ilişkilidir. Bununla birlikte parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan MTK'de sodyum-iyodür simporterleri olmaması RAI tedavisini mümkün kılmamaktadır.

### **2.3.1 Medüller Tiroit Kanseri**

Medüller tiroit kanseri tiroit parankiminde mevcut olan nöral krest kökenli parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan bir tiroit malignitesidir. MTK tüm tiroit malignitelerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturmaktadır (15-17). MTK %60-75 oranında sporadik gelişim göstermekle birlikte RET (rearranged during transfection) proto-onkogeninde izlenen mutasyonlarına bağlı olarak herediter geçiş de gösterebilmektedir (18-21). Herediter MTK izole olabileceği gibi (familyal MTK), multipl endokrin neoplazi tip 2 sendromunun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir (MEN 2A, MEN2B). Genetik geçişten sorumlu olan, kromozom 10'da yerleşimli olan RET proto-onkogeninde izlenen "germ-line" mutasyonlardır (22-24). Ortalama tanı yaşı yaklaşık olarak 45 yıldır (21, 25, 26). Herediter MTK genellikle C-hücre hiperplazisi ile başlar ve genellikle bilateral ve multifokaldirler.

MEN 2 hastalarının % 70-80'nini MEN 2A oluşturmaktadır. Bu sendromun bileşenlerini MTK (% 95), feokromositoma (% 30-% 50) ve hiperparatiroidizm (% 10 - % 20) oluşturur (27, 28). MTK'nin klinik seyri MEN 2A'lı hastalarda kodon mutasyonlarıyla ilişki göstermektedir (28, 29).

MEN 2 vakalarının yaklaşık% 5'ini ise MEN 2B oluşturmaktadır. Bu sendromunun bileşenlerini neredeyse tamamında izlenen multipl ganglinöromlar, MTK (% 90), feokromositoma (% 45) ve Marfanoid görünüm (% 65) oluşturmaktadır (27, 28).

MEN 2 vaklarının yaklaşık %20'sini ise FMTK (famiyalyal MTK) oluşturmaktadır. Bu hastalarda sadece MTK izlenmektedir. Bu sendromun tanısının konulabilmesi için mutasyonların yanı sıra en az iki jenerasyonda feokromasitoma veya hiperparatiroidizm izlenmemesi gereklidir. MTK prognozu diğer MEN 2 sendromlarına oranla daha iyidir (30).

MTK, DTK'ya oranla daha agresif bir seyir göstermektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %30-50 arasında bölgesel metastaz, %13-15 oranında ise başlıca akciğer, karaciğer ve kemik olmak üzere uzak metastaz izlenmektedir (31-33). Tanı anında uzak metastaz olan hasta grubunda 10 yıllık sağkalım yaklaşık %40 seviyelerine inmektedir (33). Sağkalım oranları hastalığın evresiyle ilişki göstermekte; yapılan bir çalışmada evre 1, 2, 3 ve 4 için sırasıyla %100, %92,6; %70,9 ve %20,7 oranında 10 yıllık sağkalım karşımıza çıkmaktadır (26). Nöroendokrin kökenli parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan MTK'de kalsitonin, kromogranin A ve CEA gibi belirteçler eksprese edilmektedir. Serum kalsitonin ve CEA değerleri hastalığın teşhisinde ve takibinde en önemli belirteçlerdir. Kökeni gereği iyot konsantrasyon kabiliyeti olmayan MTK'lerde RAI tedavisi bir seçenek olmadığı gibi TSH supresyonunun da hastalık yönetiminde yeri yoktur.

Medüller tiroit kanserinde erken tanı ve tedavi, sağkalımı arttırmaktadır (34, 35). MTK'nin primer tedavisini cerrahi oluşturmaktadır. Operabl olması durumunda bölgesel nüks için de cerrahi en önemli seçenektir. Bu hastaların 3'te 1'inde kalsitonin değerlerinde normalleşme ve uzun süreli hastalıksız sağkalım sağlanabilir (36, 37). Metastatik hastalıkta ise metastazların yeri, sayısı, semptom oluşturup oluşturmaması tedavi kararında etkilidir. Semptomatik hastalıkta operabl olmaları halinde semptomsuz sağkalım sağlamak için cerrahi rezeksiyon düşünölmelidir (38). Operabl olmayan lezyonlarda radyofrekans ablasyon diğer bir tedavi seçeneğidir (39). Kemik metastazlarında da uygun olması durumunda uzun süreli semptomatik tedavi için rezeksiyon ve gereklilik halinde postoperatif radyoterapi düşünölmelidir (40). Bu hastalarda da radyofrekans ablasyon diğer bir tedavi seçeneğidir (41). Operabl olmaları halinde tek beyin metastazlarında rezeksiyon seçeneği akılda bulundurulmalıdır. Operabl olmayan ve çok sayıda izlenen beyin metastazlarında EBRT diğer bir tedavi seçeneğidir (42). Yaygın metastatik hastalıkta ise vandetanib gibi tirozin kinaz inhibitörleri sistemik tedavide kullanılmaktadır(43). Özetle rezidiv/nüks veya metastatik

hastalıkta re-operasyon ve radyoterapi gibi lokal tedavi seçenekleriyle birlikte vandetanib gibi tirozin kinaz inhibitörleri gibi sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur (17, 32).

Hastalık yönetimi için lezyon tespiti büyük önem taşımaktadır. Her ne kadar serum kalsitonin ve CEA değerlerindeki artış hastalığın nüksü açısından klinisyeni uyarsa da lezyonların görüntüleme yöntemleriyle tespit edilememesi halinde etkili tedavi uygulanamamaktadır. US, MR ve BT gibi konvansiyonel metotlar nüks hastalık araştırmasında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bununla birlikte morfolojik özellikler tanı için her zaman yeterli olmamaktadır. MTK lezyonlarının tespiti küçük boyutlu olmaları ve ameliyat sonrası gelişen skar dokusu nedeniyle zorlaşmaktadır (44, 45). Lenf nodu saptama oranları US için %28-78, BT için %38-70, MR için %44-74 arasında değişmektedir (44). Bu sebepler MTK hastalarında nüks/metastaz tespitinde ve hastalık yönetiminde fonksiyonel–metabolik görüntülemelerin öneminin artmasına neden olmuştur. Günümüzde bu amaçla 18F-FDG PET, 18F-FDOPA PET ve somatostatin reseptör sintigrafileri gibi nükleer tıp görüntülemeleri kullanılmaktadır.

## **2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron ( $\beta^+$ ) yayıcı radyonüklitler kullanılarak yapılan üç-boyutlu (tomografik) bir sintigrafik görüntüleme işlemidir. Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Oksijen (O)-15, Nitrojen (N)-13 ve Galyum(Ga)–68 en yaygın kullanılan pozitron yayıcı radyonüklitlerdir. Bu radyonüklitlerin bozunması sonucu yayılan pozitronlar karşılına çıkan elektronlar ile çarpışır. Pozitronların anti maddesi olan elektronlar ile çarpışması sonucunda her iki parçacığın da kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur. Bu olaya anilasyon denilmektedir. Anilasyon olayı sonucunda birbirine zıt  $180^\circ$  ters doğrultularda 511 keV sabit enerjide iki adet gama fotonu oluşur. Yüksek enerjiye sahip bu foton çiftleri eş zamanlı deteksiyon yapabilen PET detektörleri tarafından tespit edilerek görüntüye çevrilirler.

PET görüntüleme, pozitron yayıcı radyonüklitlerin farklı moleküllerle bağlanmasıyla elde edilen radyofarmasötiklerin kullanılmasıyla in vivo olarak organizmadaki çeşitli biyokimyasal olayları görüntüleyebilmektedir. PET görüntülemesinin radyolojik görüntüleme yöntemlere en büyük üstünlüğü henüz yapısal

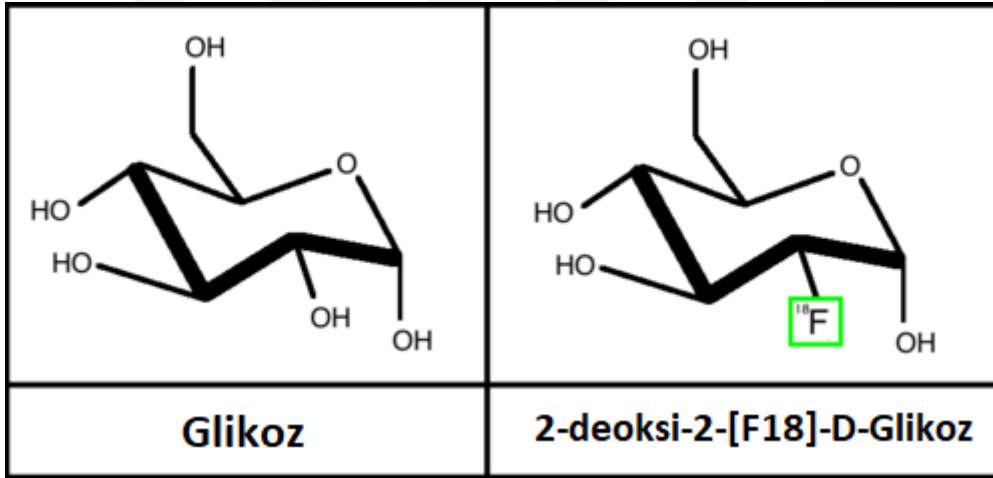
bozuklukların oluşmadığı birçok patolojik durumda, erken dönemlerdeki fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesidir. PET görüntüleme diğer nükleer tıp yöntemleri ve manyetik rezonans görüntülemeleri gibi “emiyon” prensibine dayanmaktadır.

Radyofarmasötiklerin vücut içinde farklı dokulara dağılımından dolayı anilyasyon sonucu oluşan fotonlar vücut dışına çıkarken farklı yoğunluklardaki değişik doku katmanlarından geçiş gösterirler. Bu da farklı fotonların geçtiği doku tiplerine göre farklı oranlarda enerji kaybetmesine yol açmaktadır. Buna atenüasyon denir. PET cihazlarında hasta vücudundan gelen anilyasyon fotonlarının oluşturduğu emiyon görüntülemesinin yanı sıra atenüasyon düzeltmesi amacıyla transmisyon görüntülemesi de yapılmaktadır. Transmisyon görüntüleme eşliğinde yapılan atenüasyon düzeltmesi sayesinde emiyon görüntülerinde birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun daha doğru ölçümü mümkün olmakta ve bunu ifade eden SUD değeri gibi semikantitatif parametreler hesaplanabilmektedir. Eski nesil PET kameralarında detektör içerisine yerleştirilen ve gama ışınımı yapan uzun yarı-ömürlü radyonüklitler aracılığıyla transmisyon görüntülemesi yapılmaktaydı.. Ancak radyoaktif kaynaklarla yapılan bu işlem nispeten uzun (~ 30 dk) sürmekteydi. Yeni nesil kombine (hibrid) PET/BT cihazların geliştirilmesiyle transmisyon görüntüleme X-ışın hüzmesiyle çok kısa sürede (~15-30 sn) yapılabilmektedir. Böylece hem PET görüntüleme süresinde önemli oranda bir kısalma sağlanmış hem de X-ışın transmisyonundan elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntülerin yardımı ile PET görüntülemenin tanısal doğruluğu yükseltilmiştir.

#### **2.4.1 18F-FDG PET/BT görüntülemesi**

Günümüzde klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötiği F-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG)'dur (Şekil 3). İlk ortaya çıkışı beyin glikoz metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlıdır (46). Ayrıca daha sonradan myokard viabilitesinin gösterilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise büyük oranda malign tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır ve bu alanda standart yöntem olmuştur. Malign hücrelerde artan anerobik glikoliz, FDG tutulumunda artışa neden olmaktadır. Ayrıca bu hücrelerin membranında glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT-1) ve hücre içinde fosforilizasyon yapan hegzokinaz enziminin artması da FDG tutulumunda artışa neden olmaktadır. FDG molekülü GLUT-1 gibi glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine giriş sağlar. Sonrasında hegzokinaz

enzimi aracılığıyla fosforile olarak FDG–6-fosfat’a dönüştürülür. FDG–6-fosfat glikoz metabolizmasında bir sonraki basamak olan izomeraz enzimi için bir substrat olmadığından metabolize olmaz. Bunun yanı sıra malign hücrelerde glikoz–6-fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması defosforilasyonu azaltarak yıkımı engellemektedir. Bu da hücrelerde FDG birikimine yol açmaktadır. Hücre içerisinde biriken FDG’nin Flor-18 komponentinin bozunması sonucu ortama yayılan pozitronlar elektronlarla çarpışarak anilasyon fotonları oluşturur. Bu fotonlar detekte edilerek oluşturulan emisyon görüntüleri sayesinde dokuların glikoz metabolizmasındaki farklılaşması değerlendirilir. Bununla birlikte hücrelerdeki glikoz metabolizmasının artışı her zaman maligniteyi ifade etmemektedir. Enflamatuvar–enfeksiyöz olaylarda da glikoz metabolizmasında izlenen artış nedeniyle artmış FDG tutulumu gözlenebilmektedir (47).



**Şekil 3:** Fluoro–2-deoksi-D-glukoz yapısı

PET/BT çekimlerinde radyasyonun iki komponenti bulunur; FDG ve BT. 400 MBq FDG ile yapılan standart bir çekimde tüm vücut efektif dozu yaklaşık olarak 1.6 mSv’dir. PET / BT için gerçekleştirilen düşük dozlu tüm vücut BT çekiminin efektif radyasyon dozu çekim parametreleri ile değişiklik göstermekte olup 2 mSv’i bulabilmektedir (48).

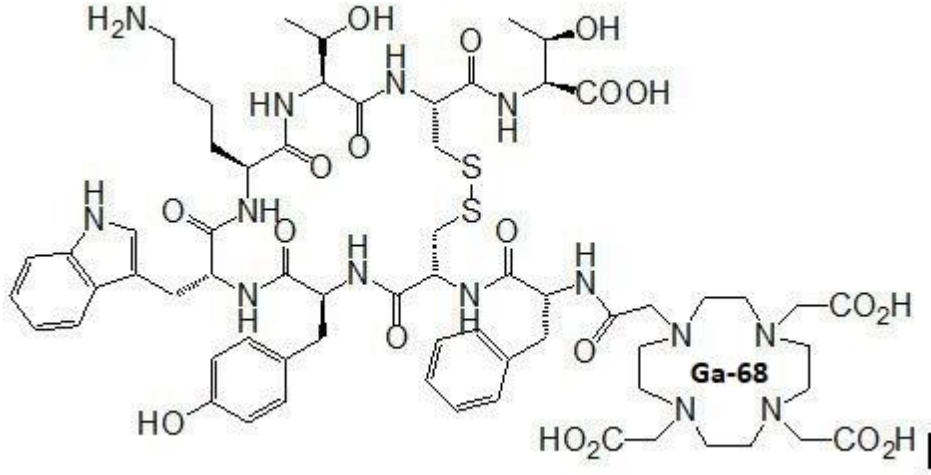
#### **2.4.2 Somatostatin Reseptör PET Sintigrafisi**

Son yıllarda diğer bir pozitron yayıcı radyonüklit olan Ga-68 ile bağlaç moleküller aracılığıyla işaretlenen farklı peptidler çeşitli kanserlerin tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunların içerisinde en önde gidenlerden birisi nöroendokrin

kökenli kanserlerin görüntülemesinde kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analoglarıdır. Somatostatin birçok farklı dokudan salınımı olan bir peptittir. Genel olarak hormonal sistemler üzerinde inhibe edici etki göstermektedir. Büyüme hormonu, insülin, glukagon, gastrin, serotonin gibi hormonların salınımlarını azaltmakla birlikte tümörler üzerinde de antiproliferatif etkinliğe sahiptir. Somatostatin etkilerini hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri aracılığıyla gösterir. İnsan vücudunda SSTR1, SSTR2A, SSTR2B, SSTR3, SSTR4 ve SSTR5 olmak üzere 6 tip somatostatin membran reseptörü tanımlanmıştır. SSTR2 tümörlerde ve normal dokularda en çok eksprese olan tipidir (49). Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan MTK hücre membranında da SSTR eksprese edilmektedir (50). Bununla birlikte kısa yarı ömrü nedeniyle doğal somatostatin görüntüleme ve tedavi amacıyla kullanılamamaktadır. Bu nedenle somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümü korunarak yapay somatostatin analogları oluşturulmuştur. Bu analoglar insan vücudunda daha stabil davranmalarının yanı sıra belli alt reseptör tiplerine daha yüksek ilgi göstermektedir. Buna ek olarak Tc-99m, In-111, Ga-68 gibi radyonüklitlerle bağlanarak sintigrafik görüntülemeler için de kullanılabilir (51, 52)

Somatostatin görüntülemesi için kullanılan ilk radyoşaretli somatostatin analogu <sup>111</sup>In-pentetreotide'dir. Bunu <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC, <sup>99m</sup>Tc -HYNIC-TATE gibi Tc-99m ile işaretli bileşikler takip etmiştir. Somatostatin analoglarının DOTA gibi bağlaç moleküller aracılığıyla Ga-68 ile bağlanabilmesi PET görüntüleme ile somatostatin reseptör sintigrafisinin yapılabilmesine olanak sağlamıştır. PET görüntülemesi gama kameraya oranla daha yüksek çözünürlüklü görüntüler oluşturabilmektedir. Ayrıca kantifikasyon yapılabilmesi de diğer bir avantajdır (53).

<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, ve <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC somatostatin reseptör sintigrafisi için en çok kullanılan PET radyofarmasötikleridir (54, 55). Ga-68 jeneratör ürünüdür (Germanyum-68/Galyum-68 jeneratörü). Bu nedenle elde edilmesi kolaydır. Jeneratörün ana radyonükliti olan Ge-68 270,95 günlük bir yarı ömre sahiptir. Jeneratör, nispeten uzun yarı ömürlü ana radyonüklite sahip olmasından dolayı yaklaşık 9-12 aylık bir süre boyunca pratik olarak Ga-68 elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece jeneratör alındıktan sonra laboratuvar şartları uygun her nükleer tıp bölümünde <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE gibi radyofarmasötiklerin kolayca hazırlanması mümkün olmaktadır (Şekil 4).



**Şekil 4:** 68Ga DOTA-TATE yapısı

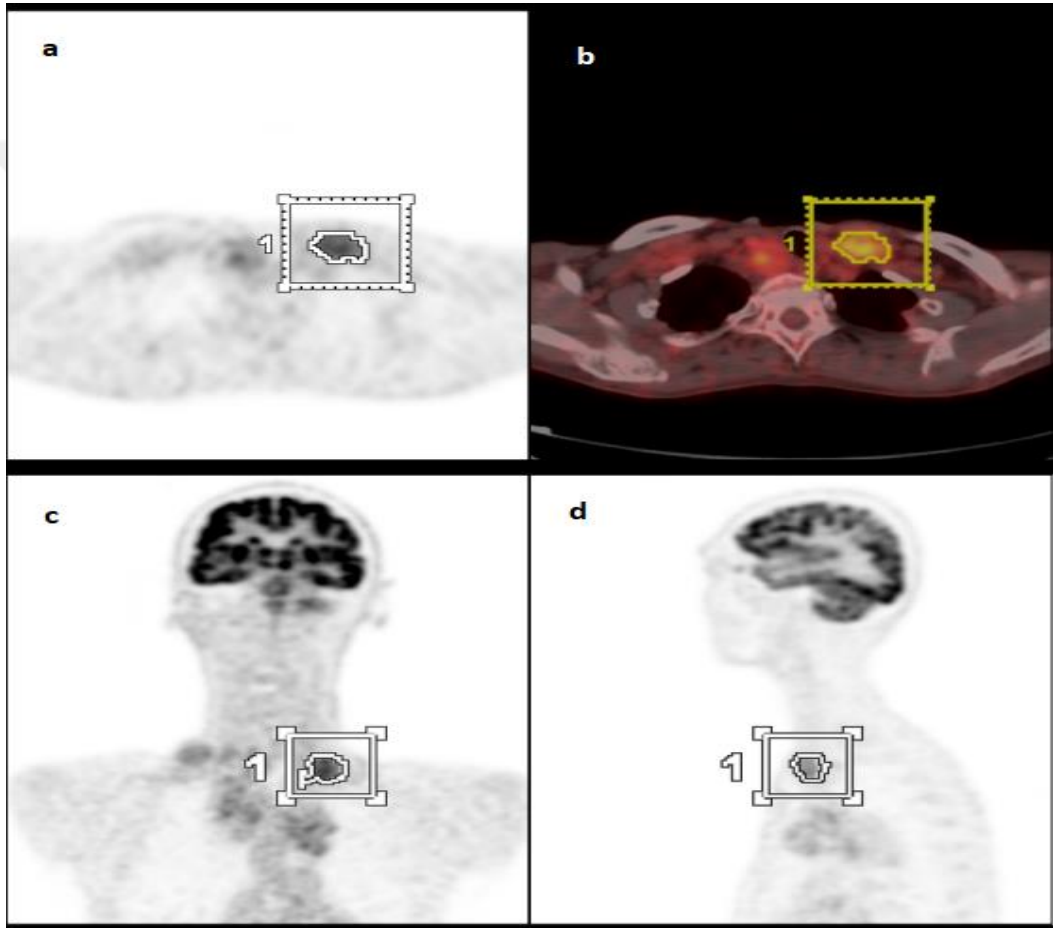
100 MBq 68Ga DOTA-TATE ile yapılan standart bir çekimde tüm vücut efektif dozu yaklaşık olarak 2.1 mSv'dir (56). FDG de olduğu gibi PET / BT için gerçekleştirilen düşük dozlu tüm vücut BT çekiminin efektif radyasyon dozu çekim parametreleri ile değişiklik göstermekte olup 2 mSv'i bulabilmektedir (48).

### 2.4.3 PET görüntülerinin değerlendirilmesi

PET görüntülerinin değerlendirilmesi genellikle okuyucu tarafından görsel olarak yapılmaktadır. Radyofarmanın fizyolojik dağılımına uymayan artmış tutulumlar patolojik olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte artmış tutulumlar her zaman malignite anlamına gelmemekte birçok enflamatuvar ve enfeksiyöz durumda da artmış aktivite tutulumu izlenebilmektedir. Bu nedenle lezyon yorumlanmasında hastanın anamnezi ve morfolojik görüntüleme bulguları çok önemlidir. PET görüntülerinde görsel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirme yapmak da mümkündür. Bu amaçla en sık kullanılan birim dokudaki radyofarmasötik konsantrasyonunun vücut içerisindeki ortalama radyofarmasötik konsantrasyonuna oranlayan ve semi-kantitatif bir ölçüt olan standart uptake değeri (SUD)'dir.

$$\text{SUD} = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/Vücut ağırlığı (kg)}}$$

Semi kantitatif bir parameter olan SUD hastanın plazma glikoz seviyesi, enjeksiyon sonrası çekim zamanı, vücut ağırlığı, tarayıcının özellikleri gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (57). SUD ölçümü için iş istasyonları vasıtasıyla PET imajları üzerine 2 boyutlu ilgi alanı (ROI) veya 3 boyutlu volümetrik ilgi alanı (VOI) çizilir (Şekil 5). Lezyonun en yüksek SUD değerine SUDmaks adı verilmektedir. Ortalama SUD çizilen VOI alanına büyük ölçüde bağımlı olmasına rağmen, SUDmaks değeri büyük oranda okuyucudan bağımsızdır. SUDmaks bir çok kanser türünde, prognoz ve tedavi değerlendirmesi için kullanılmaktadır (58).



**Şekil 5:** PET imajı üzerinden VOI çizilerek SUDmaks ölçümü.

Lezyon alanından çizilen VOI aksiyal, koronal, sagittal PET imajlarında (sırasıyla a, c ve d) ve füzyon PET/BT (b) imajında izlenmektedir. VOI içerisindeki SUD değerleri iş istasyonu aracılığıyla elde edilir.



### **3. YÖNTEM ve GEREÇLER**

#### **3.1 Çalışma evreni, dahil edilme ve dışlanma ölçütleri**

##### **3.1.1 Çalışma evreni**

Çalışma için bölümümüzde 2005-2018 yılları arasında tedavi ve takipleri yapılan MTK tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların takipleri esnasında yapılmış olan 68Ga-DOTA-TATE PET/BT ve/veya 18F-FDG PET/BT görüntülemeleri, en fazla 6 ay içerisinde yapılmış olan kalsitonin ve/veya CEA değerlerine eşlik etmeleri kaydıyla çalışmaya dahil edildi. Aynı hastaya ait farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilen birden çok PET/BT görüntülemeleri de, 6 ay içerisinde yapılmış olan kalsitonin ve/veya CEA değerlerine eşlik etmesi durumunda çalışmaya ayrı veriler olarak alındı.

##### **3.1.2 Dahil edilme ve dışlanma ölçütleri**

Dahil edilme kriterleri:

1. Tiroidektomi operasyonu sonucu MTK tanısı alan
2. 18F-FDG PET/BT ve/veya 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemesi mevcut olan
3. PET görüntülemelerine en fazla 6 ay uzaklıkta serum kalsitonin ve/veya CEA değerleri mevcut olan

hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma Kriterleri:

1. MTK tanısı olmayan
2. Tiroit biyopsisi ile MTK tanısı alan, ancak herhangi bir operasyon geçirmeyen
3. 18F-FDG PET/BT veya 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemesi mevcut olmayan ya da PET/BT görüntülemesi olsa bile 6 aydan daha yakın bir zaman diliminde serum kalsitonin ve/veya CEA değerleri mevcut olmayan

hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## 3.2 Çalışma Aşamaları

### 3.2.1 Patoloji Raporlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji raporları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Yeterli ayrıntıya sahip patoloji raporları ileri incelemeye alındı. Patoloji raporları değerlendirmeye alınan hastaların raporlarından; 1- DTK komponenti olup olmaması, 2- Multifokalite, 3-En büyük tümör boyutu, 4- Cerrahi sınır pozitifliği, 5-Ekstratiroidal yayılım varlığı, 6- Boyun disseksiyonu olup olmaması, 7-Metastatik lenf nodu olup olmaması, 8-Metastatik lenf nodu olanlar da lenf nodu lokalizasyonu incelendi.

Bu veriler kullanılarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.versiyona göre hastaların TNM evrelemesi yapıldı (Tablo 2-5) (59).

---

**Tablo 2: Primer Tümör (T) Değerlendirmesi**

---

- **TX:** Primer tümör değerlendirilemedi
  - **T0:** Primer tümör lehine bulgu yok
  - **T1:** Tümör  $\leq 2$  cm en büyük çapa sahip ve tiroit içine sınırlı
    - o **T1a:** Tümör  $\leq 1$  cm ve tiroit içine sınırlı
    - o **T1b:** Tümör  $> 1$  cm ama  $\leq 2$  cm ve tiroit içine sınırlı
  - **T2:** Tümör  $> 2$  cm ama  $\leq 4$  cm ve tiroit içine sınırlı
  - **T3\*:** Tümör  $> 4$  cm tiroit içine sınırlı ya da ekstratiroidal yayılımı olmakla birlikte sadece strep kaslara invaze
    - o **T3a\*:** Tümör  $> 4$  cm ve tiroit içine sınırlı
    - o **T3b\*:** Ekstratiroidal yayılımı olmakla birlikte sadece strep kaslara invazyon (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid kaslar) oluşturan herhangi bir boyuttaki tümör
  - **T4:** İleri Hastalık
    - o **T4a:** Orta düzeyli ileri hastalık; Deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, boynun yakın
    - o **T4b:** Çok ileri hastalık; Omurgaya veya yakınlardaki büyük kan damarlarına doğru uzanan, prevertebral fasyayı invaze eden veya karotid arteri veya mediastinal damarları kaplayan herhangi bir boyuttaki tümör
-

---

**Tablo 3: Bölgesel Lenf Nodu (N) Değerlendirmesi**

---

- **NX:** Değerlendirilemedi
  - **N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok
    - o **N0a\*:** Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış benign LN
    - o **N0b\*:** Bölgesel lenf nodu metastazı lehine radyolojik ya da klinik kanıt yok
  - **N1\*:** Bölgesel lenf nodlarına metastaz
    - o **N1a\*:** Level VI veya VII (pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal / Delphian veya üst mediastinal) lenf nodları; Unilateral veya bilateral
    - o **N1b\*:** Tek taraflı, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf nodlarına (level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodları
- 

---

**Tablo 4: Metastaz (M) Değerlendirmesi**

---

- **M0:** Uzak metastaz yok
  - **M1:** Uzak metastaz var
- 

**Tablo 5: TNM Evrelemesi**

<b>Evre I:</b>	T1	N0	M0
<b>Evre II:</b>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre III:</b>	T1 - 3	N1a	M0
<b>Evre IVA:</b>	T4a	herhangi N	M0
	T1 – 3	N1b	M0
<b>Evre IVB:</b>	T4b	herhangi N	M0
<b>Evre IVC:</b>	herhangi T	herhangi N	M1

### 3.2.2 PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan PET görüntülemeleri Advantage Workstation (Version: 4.6 ve 4.7, GE Healthcare, Milwaukee, USA) iş istasyonunda yeniden değerlendirildi. Görüntüsüne ulaşılamayan çalışmalarda daha önceden yazılmış olan PET raporları içerisindeki bilgiler baz alındı. Birden fazla görüntüsü mevcut olan hastaların görüntülemeleri randomize olarak farklı zamanlarda incelendi.

Gerek 18F-FDG PET/BT gerekse de 68Ga DOTA-TATE PET/BT çalışmalarında PET pozitif kabul edilme kriteri olarak background (geriplan) aktivitesine göre artmış uptake kabul edildi. Bununla birlikte BT görüntülerinde benign görünüm veren veya atipik yerleşimli tutulumlar pozitif olarak kabul edilmedi.

18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTATE PET/BT çalışmaları kendi içerisinde değerlendirildi. Görüntülemeler öncelikle PET pozitif metastaz-nüks bulgusu saptanıp saptanmamasına göre ikiye ayrıldı. PET pozitif kabul edilen görüntüler metastaz yeri açısından lenf nodu (LN), kemik, akciğer (Akc) ve karaciğer (Kc) olarak kategorize edildi. LN metastazları santral servikal, lateral servikal, mediastinal, supraklaviküler ve diğer lenfatik lojlar olmak üzere kendi içerisinde alt gruplara ayrıldı. Her bölgenin en yüksek SUDmaks değerine sahip lezyonu not edildi. Bu SUDmaks değerleri ayrıca sağlıklı karaciğer dokusunun SUDmaks değerlerine oranlanarak (Lez/Kc SUDm) ikinci bir semikantitatif değerlendirme parametresi oluşturuldu.

Tüm PET/BT görüntüleri içerisinde aynı hastaya azami 6 ay arayla yapılmış olan 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemeleri karşılaştırma amacıyla ayrı bir grupta incelendi. Bu amaçla LN ve kemik metastaz sayıları için metastaz sayıları oligometastatik (1-5) arası ve polimetastatik (5'den fazla) olmak üzere 2 alt gruba ayrılarak analiz edildi.

Metastaz lehine değerlendirilen lezyonların doğrulaması 70 görüntülemeye operasyon ve/veya biyopsilere ait histopatolojik raporlamalar ile yapılırken, geri kalan görüntülemelerde doğrulama aracı olarak klinik takip, laboratuvar bulguları ve mevcut diğer görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

## **3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Görüntüleme Protokolü**

### **3.2.1 18F-FDG PET/BT Görüntülemesi**

18F-FDG PET/BT görüntülemeleri için ortalama  $414,03 \pm 118,77$  MBq FDG uygulandı. Görüntülemeler radyofarmösitiğin intravenöz (iv) enjeksiyonundan sonra yaklaşık 60.dk'da elde edildi. Toplam 125 18F-FDG PET/BT çalışmasından 104 tanesi bölümümüzde gerçekleştirilirken, 21 çalışma diğer merkezlerde gerçekleştirildi. Bölümümüzde gerçekleştirilen çalışmaların 47 tanesi Biograph 6 (Siemens; Knoxville, Tennessee, USA) PET/BT cihazında (Şekil 5), diğer 57 görüntüleme ise Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) PET/BT cihazında (Şekil 6) alındı. Hastalar supin pozisyonda tarayıcı masasına yerleştirildi ve iv kontrast kullanılmaksızın düşük doz (130 kVp, 48-76 mAs) BT transmisyon taraması, daha sonra kraniokaudal yönde yatak başına 2-3 dakika süren PET emisyon görüntüleri elde edildi.

### **3.2.2 68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülemesi**

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemeleri için ortalama  $203,13 \pm 96,57$  MBq 68Ga DOTA-TATE uygulandı. Görüntülemeler enjeksiyondan sonra yaklaşık 60.dk'da elde edildi. Toplam 176 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinin 165 tanesi bölümümüzde gerçekleştirilirken 11 çalışma diğer merkezlerde gerçekleştirildi. Bölümümüzde gerçekleştirilen çalışmaların 83 tanesi Biograph 6 (Siemens; Knoxville, Tennessee, USA) PET/BT cihazında, diğer 82 görüntüleme ise Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) PET/BT cihazında alındı. Hastalar supin pozisyonda tarayıcı masasına yerleştirildi ve iv kontrast kullanılmaksızın düşük doz (130 kVp, 48-76 mAs) BT taraması, daha sonra kraniokaudal yönde yatak başına 2-3 dakika süren PET emisyon görüntüleri elde edildi.



Şekil 6: Siemens Biograph 6 PET/BT



Şekil 7: GE Discovery 710 PET/BT

### 3.2.3 68Ga DOTA-TATE işaretleme protokolü

68Ga-DOTA-TATE, Mueller ve ark. tarafından tarif edildiği şekilde (60); ulusal düzenlemelere ve European Association of Nuclear Medicine (EANM) kılavuzlarında belirtilen iyi radyofarmasötik uygulamalarına (GRP) uygun olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Radyofarmasi laboratuvarında yarı-otomatik radyosentez (Eckert & Ziegler Moduler Lab, Almanya) kullanılarak sentezlendi. İşaretleme prosedürü için gerekli olan prekürsör peptid molekül (DOTA-TATE) ve 68Ge/68Ga Jeneratörü ticari kanallardan temin edildi (ABX, Radeberg, Almanya; Isotope Technologies Garching GmbH, Garching, Almanya).

### 3.3 İstatistik

İstatistiksel testler IBM SPSS Statistics Version 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kantitatif veriler normal dağılım göstermesi halinde ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), normal dağılım göstermemesi veya yeterli örneklem sayısına ulaşılamaması halinde ortanca (en düşük değer – en yüksek değer) olarak tanımlandı.

Çalışmaya katılan hastaların sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı. Her iki çalışmanın kalsitonin ve CEA değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p değeri 0,05'den küçük olması halinde anlamlı kabul edildi.

PET çalışmalarının duyarlılığı ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı. PET çalışmalarının etkinlikleri McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p değeri 0,05'den küçük olması halinde anlamlı kabul edildi.

PET çalışmalarının tespit ettikleri lezyon sayıları ise Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p değeri 0,05'den küçük olması halinde anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Veriler ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışma kriterlerini karşılayan 73 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması  $55,95 \pm 1,51$ 'di. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları ise  $47,7 \pm 13,8$ 'di. Hastaların %51'i erkek (n=37), %49'u ise kadındı (n=36). 12 hastanın patoloji raporları eski tarihli olmaları ve yeterli ayrıntıda yazılmamış olmaları nedeniyle analize alınmadı. Yeterli ayrıntıya sahip 61 hastanın patoloji raporlarına göre:

- 14 hastada MTK'ye ek olarak DTK mevcuttu. 13 hasta tanı anında T1 olup sadece 1 hasta T2 idi. Takip süresi boyunca hastaların hiçbirinde DTK lehine nüks bulgusu izlenmedi.
- Hastaların en büyük primer MTK lezyonlarının boyut ortalaması  $3 \pm 1,6$  cm olarak hesaplandı.
- Primer MTK lezyonları %39 (n=24) hastada sadece sağ lobda, %39 (n=24) hastada sadece sol lobda ve %22 (n=13) hastada bilober yerleşimli olarak izlendi.
- %41 (n=25) hastada multifokal MTK mevcuttu.
- %54,1 (n=33) hastada ekstratiroidal invazyon (ETİ) mevcuttu
- %34,4 (n=21) hastada cerrahi sınır (CS) pozitifliği mevcuttu
- %82 (n=50) hastada ise metastatik lenf nodu mevcuttu.

AJCC 8.versiyona göre evrelemesi yapılabilen hastaların %80,1' inin evre IV grubunda olduğu görüldü. Hastaların %4,9 (n=3)'ü evre I, %13,1 (n=8)'i evre II ve %1,6 (n=1) evre 3'tü.

Hastalar 30.11.2018 tarihine kadar takip edilmiş olup ortalama takip süresi 79,9 ay (25,9-361 ay) hesaplanmıştır. Takip süresi boyunca 11 hasta ex olmuştur. Hastalara ait ortalama genel sağ kalım 23,8 yıl (%95 CI; 15,7 – 31,9 yıl) olarak hesaplanmıştır.

### 4.2 18F-FDG PET/BT görüntülerinin Sonuçları

59 hastaya ait toplam 125 adet 18F-FDG PET/BT görüntülemesi değerlendirildi. Ancak bunların 20 tanesinde, yakın zamanda çalışılan kalsitonin sonucunun yüksek eşik değerinde ( $>2000$  ng/L) verilmesi nedeniyle kalsitonin değerleri analiz dışında



bırakıldı. Geri kalan 105 çalışmanın ortanca kalsitonin değeri 2133 pg/ml (0,1 – 29.000 ng/L) olarak hesaplandı.

Bu gruptaki CEA değerleri incelendiğinde 18 görüntülemenin, 6 ay öncesine kadar yapılmış CEA değerlerine ulaşılamadı. Diğer 107 görüntülemenin ortanca CEA değeri 15,89 ng/ml (0,72 – 4.714 ng/ml ) olarak hesaplandı.

Bu grupta 39 PET görüntülemesinin patolojik korelasyonu mevcuttu. 125 görüntülemenin %64,8 (n=81)'inde nüks/metastaz lehine PET pozitif bulgu saptandı. %35,2 (n=44) görüntülemede ise nüks/metastaz lehine PET pozitif bulgu saptanmadı. Ortanca kalsitonin değerleri PET pozitif grupta 1.334,5 ng/L (1-29.000 ng/L), PET negatif grupta ise 413,4 ng/L (0,1-5.422,1 ng/L) hesaplandı. Kalsitonin değerleri PET pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Ortanca CEA değerleri PET pozitif grupta 40,49 ng/ml ( 1,19-4.714 ng/ml), PET negatif grupta ise 5,02 ng/ml (0,72-552,6 ng/ml) hesaplandı. CEA değerleri PET pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001).

81 PET pozitif görüntülemenin 80 tanesi gerçek pozitifken, 1 tanesinin yalancı pozitif olduğu gözlemlendi. 44 PET negatif görüntülemenin 38 tanesi yalancı negatifken, 6 tanesinin gerçek negatif olduğu görüldü. Buna göre 18F-FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %67,8 ve pozitif prediktif değeri % 98,8 olarak hesaplandı. Görüntüleme sonuçlarının dağılımı Tablo 6'da verildi.

**Tablo 6: 18F-FDG PET/BT sonuçları**

		NÜKS		Total	
		Yok	Var		
PET	Negatif	Sayı	6	38	44
		% Nüks	% 85,7	% 32,2	% 35,2
	Pozitif	Sayı	1	<b>80</b>	81
		% Nüks	% 14,3	<b>% 67,8</b>	% 64,8
<b>Total</b>	Sayı	7	118	125	

18F-FDG PET/BT görüntüleme duyarlılığı 50, 150, 250, 500, 1.000, 1.500 ve 2.000 ng/L gibi farklı kalsitonin eşik seviyelerine göre analiz edildiğinde her bir eşik değeri için duyarlılık değerleri sırasıyla %68,1, %70,5, %71,6, %77,6, %76,7, %78,6 ve %80,4 olarak bulundu (Şekil 8).

Seksen adet gerçek pozitif 18F-FDG PET/BT görüntüsü değerlendirildiğinde %96,3 (n=77) LN, %10 (n=8) Akc, %12,5 (n=10) Kc ve %32,5 (n=26) oranında kemik metastazı saptandı. Saptanan lezyon gruplarının ortanca SUDmaks ve ortanca lez/Kc SUDm değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7: FDG pozitif lezyonların dağılımı ve lezyonlara ait ortanca SUDmaks değerleri**

	<b>FDG PET</b>	<b>Lezyon SUDmaks</b>	<b>Lez /Kc SUDm</b>
<b>LN</b>	96,3% (n=77)	5,15 (2,4 – 18,1)	1,21 (0,45 – 2,78)
<b>KEMİK</b>	32,5% (n=26)	6,08 (3,93 – 12,5)	1,25 (0,71 – 2,03)
<b>AKC</b>	10% (n=8)	2 (1,35 – 5,12)	0,76 (0,29 – 1,16)
<b>KC</b>	12,5% (n=10)	5,76 (3,72 – 9,21)	1,57 (1,11 – 2,49)

LN metastazları altgruplar halinde değerlendirildiğinde %72,4 (n=58)’inin santral servikal bölgede, %66,3 (n=53)’ünün lateral servikal bölgelerde, %48,8 (n=39)’inin mediastende, %26,3 (n=21)’ünün supraklaviküler bölgede ve %10 (n=8)’unun diğer bölgelerde yerleştiği görüldü.

#### **4.3 68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülerinin Sonuçları**

61 hastaya ait toplam 176 adet 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntüsü değerlendirildi. Bunların 29 tanesinde yakın zamanda çalışılan kalsitonin sonucunun yüksek eşik değerde (>2000 ng/L) verilmesi nedeniyle kalsitonin değerleri analiz dışında bırakıldı. Geri kalan 147 çalışmanın ortanca kalsitonin değeri 1.612 ng/L (0,1 – 32.700 ng/L) olarak hesaplandı.

Bu gruptaki CEA değerleri incelendiğinde 37 görüntülemenin, 6 ay öncesine kadar

CEA değerlerine ulaşamadı. Diğer 139 görüntülemenin ortalama CEA değeri 22,64 ng/ml (1,2 – 4.714 ng/ml) olarak hesaplandı.

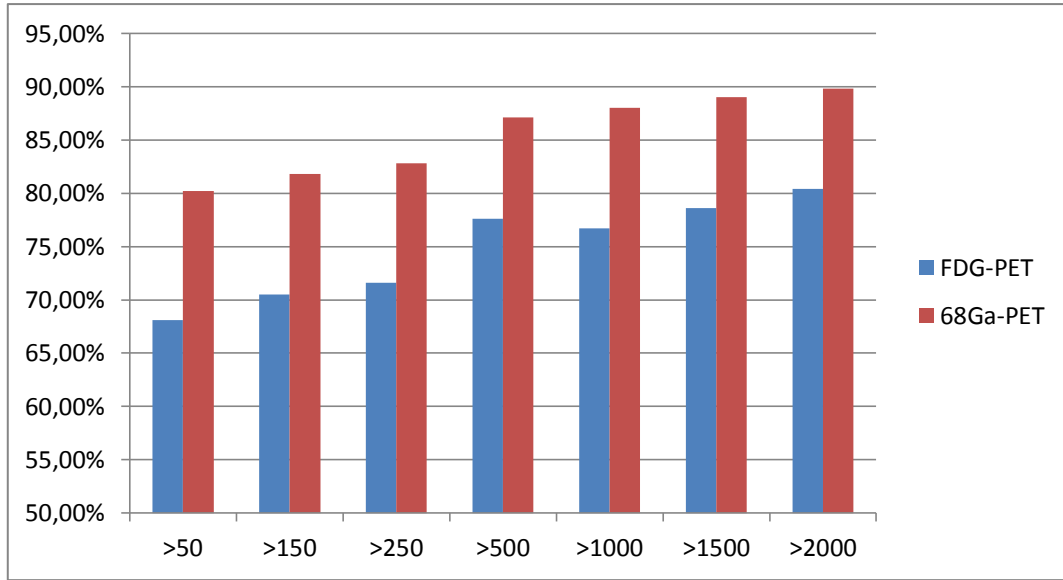
35 PET görüntülemesinin patolojik doğrulaması mevcuttu.176 görüntülemenin %79,6 (n=140)'sında nüks/metastaz lehine PET pozitif bulgu saptandı. %10,4 (n=36) görüntülemede ise nüks/metastaz lehine PET pozitif bulgu saptanmadı. Ortalama kalsitonin değerleri PET pozitif grupta 1.773 ng/L (39,3-32.700 ng/L ), PET negatif grupta ise 492,84 ng/L ( 0,1-4.360 ng/L ) hesaplandı. Kalsitonin değerleri PET pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Ortalama CEA değerleri PET pozitif grupta 41,9 ng/ml (1,78 – 4.714 ng/ml), PET negatif grupta ise 5,16 ng/ml (1,2-100,3 ng/ml) hesaplandı. CEA değerleri PET pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0001).

140 PET pozitif görüntülemenin tamamının gerçek pozitif olduğu görüldü. 36 PET negatif görüntülemenin 4'ü gerçek negatifken, 32 tanesi yalancı negatifti. Duyarlılık %81,4 ve pozitif prediktif değer %100 olarak hesaplandı. Görüntüleme sonuçlarının dağılımı Tablo 8'de verildi.

**Tablo 8: 68Ga DOTA-TATE PET/BT sonuçları**

		NÜKS		Total	
		Yok	Var		
<b>PET</b>	<b>Negatif</b>	Sayı	4	32	36
		% Nüks	100,0%	18,6%	20,5%
	<b>Pozitif</b>	Sayı	0	<b>140</b>	140
		% Nüks	0,0%	<b>81,4%</b>	79,5%
<b>Total</b>	Sayı	4	172	176	

68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntüleme duyarlılığı 50, 150, 250, 500, 1.000, 1.500 ve 2.000 ng/L gibi farklı kalsitonin eşik seviyelerine göre analiz edildiğinde her bir eşik değeri için duyarlılık değerleri sırasıyla %68,1, %70,5, %71,6, %77,6, %76,7, %78,6 ve %80,4 olarak bulundu (Şekil 8).



**Şekil 8:** PET çalışmalarının farklı eşik kalsitonin değerlerine göre duyarlılık oranları

Yüzkırk adet gerçek pozitif 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntüsünde %97,1 (n=136) LN, %8,6 (n=12) Akc, %3,6 (n=5) Kc ve %45 (n=63) oranında kemik metastazı saptandı. Saptanan lezyon gruplarının ortanca SUDmaks ve ortanca lez/Kc SUDm değerleri Tablo 9’da verilmiştir.

LN metastazları altgruplar halinde değerlendirildiğinde %74,3 (n=104)’ünün santral servikal bölgede, %68,6 (n=96)’sının lateral servikal bölgelerde, %50 (n=70)’sinin mediastende, %35 (n=49)’inin supraklaviküler bölgede ve %4,3 (n=6)’ünün diğer lenfatik bölgelerde yerleştiği gözlemlendi.

**Tablo 9: 68Ga DOTA-TATE pozitif lezyonların dağılımı ve lezyonlara ait ortanca SUDmaks değerleri**

	68Ga PET/BT	Lezyon SUDm	Lezyon /Kc SUDm
<b>LN</b>	97,1% (n=136)	4,7 (1,42 – 24,65)	0,44 (0,12-2,24)
<b>KEMİK</b>	45% (n=63)	8,27 (2,15-33,7)	0,71 (0,19-2,16)
<b>AKC</b>	8,6% (n=12)	4,67 (1,58-7,83)	0,3 (0,08-0,45)
<b>KC</b>	3,6% (n=5)	19,6 (7,45-24,88)	1,42 (1,24-1,76)

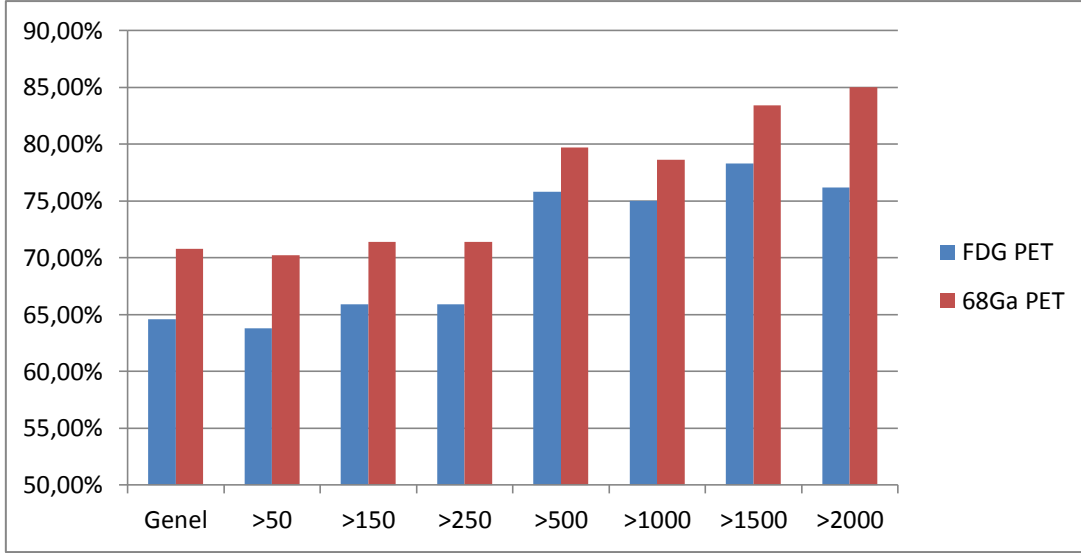
#### 4.4 Yakın Zamanlı 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT Görüntülerinin Karşılaştırılması

Aynı hastaya ait olan ve birbirine en fazla 6 ay uzaklıkta yapılan toplamda 38 hastaya ait 50'şer adet 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemeleri. Bu grupta ortanca kalsitonin değeri 970,7 ng/L (0,1 – 16.000 ng/L ) ve ortanca CEA değeri 20,1 (0,72 – 4.714 ng/L) idi.

18F-FDG PET/BT grubunda 31 çalışmada gerçek pozitiflik ve 2 çalışmada gerçek negatiflik bulundu. 17 çalışmanın ise yalancı negatif olduğu gözlemlendi (Tablo 10). 68Ga DOTA-TATE PET/BT grubunda ise 34 çalışmada gerçek pozitiflik ve 2 çalışmada gerçek negatiflik izlendi. 14 çalışmanın ise yalancı negatif olduğu izlendi. (Tablo 10). Bu gruptaki duyarlılık değeri 18F-FDG PET/BT için %64,6 olarak hesaplanırken, 68Ga PET/BT için %70,8 olarak hesaplandı. Her iki modalite arasında genel nüks/metastaz gösterme duyarlılığı açısından anlamlı istatistiksel bir farklılık elde edilemedi ( $p>0,05$ ). Her iki yöntem için farklı kalsitonin eşik değerlerine göre hesaplanan duyarlılık değerleri açısından 68Ga DOTA-TATE görüntülemenin daha yüksek gözükmesine rağmen iki modalite arasında herhangi bir eşik değer için anlamlı bir farka ulaşılamadı. (Şekil 9).

**Tablo 10: 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT Karşılaştırması**

			NÜKS		Total
			Yok	Var	
F-18 FDG PET/BT	Negatif	Sayı	2	17	19
		% NÜKS	100,0%	35,4%	38,0%
	Pozitif	Sayı	0	31	31
		% NÜKS	0,0%	<b>64,6%</b>	62,0%
	Toplam	Sayı	2	48	50
Ga-68 TATE PET/BT	Negatif	Sayı	2	14	16
		% NÜKS	100,0%	29,2%	32,0%
	Pozitif	Sayı	0	34	34
		% NÜKS	0,0%	<b>70,8%</b>	68,0%
	Toplam	Sayı	2	48	50



**Şekil 9:** Karşılaştırma grubunda farklı eşik kalsitonin değerlerine göre duyarlılık oranları

#### 4.4.1 Karşılaştırma Grubunda Lezyon Sayısı Bazında değerlendirme

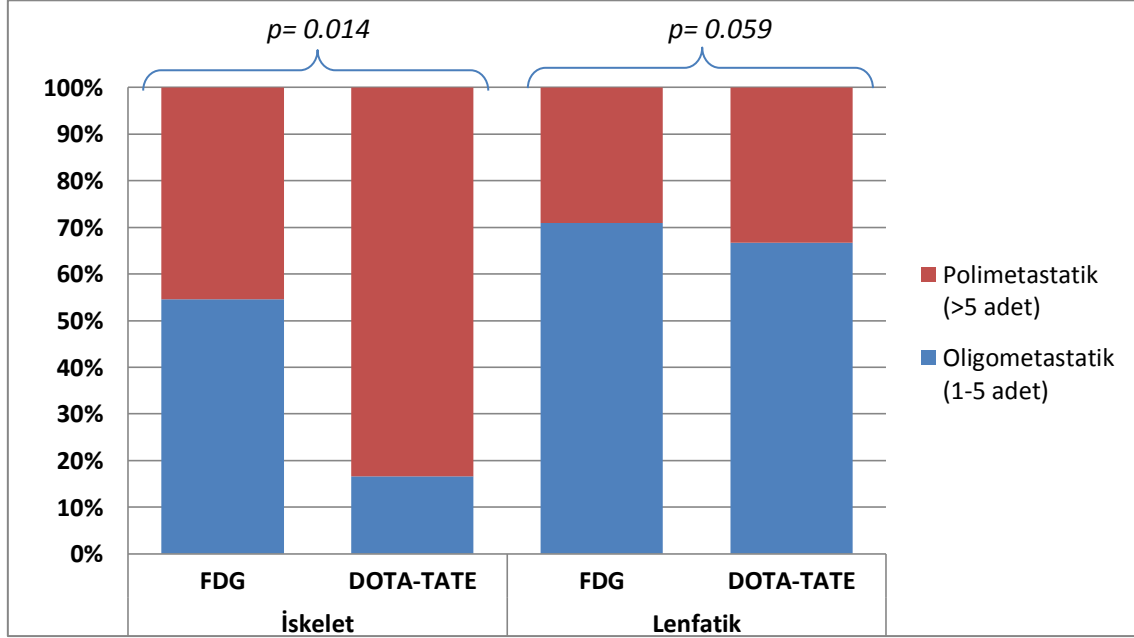
Organ sistemlerine göre metastaz dağılımı incelendiğinde; 18F-FDG PET/BT pozitif grupta %96,8 (n=30) LN, %35,5 (n=11) kemik, %6,5 (n=2) Akc ve %3,2 (n=1) Kc metastazları izlendi. 68Ga DOTA-TATE PET/BT pozitif grupta ise %97 (33) LN, %35,3 (n=12) kemik ve %5,9 (n=2) Akc metastazları vardı (Tablo 11).

**Tablo 11: Organ sistemlerine göre metastaz dağılımının karşılaştırılması**

Metastaz yerleri	18F-FDG PET/BT (%pozitiflik)	68Ga DOTA-TATE PET/BT (%pozitiflik)
Lenf nodu	30/31 (%96,8)	33/34 (% 97)
Kemik	11 (%35,5)	12 (%35,3)
Akciğer	2 (%6,5)	2 (%5,9)
Karaciğer	1 (%3,2)	0 (% 0)

Lenfatik sistemdeki metastaz sayıları açısından değerlendirme yapıldığında; 18F-FDG PET/BT grubunun %70 (n=22)'inde oligometastatik, %30 (n=9)'unda ise polimetastatik LN metastazı mevcuttu. 68Ga DOTA-TATE PET/BT'lerin ise % 66,7 (n=22)'inde oligometastatik, %33,3 (n=11)'ünde polimetastatik LN metastazı mevcuttu. LN metastaz sayısı gruplamasına göre iki yöntem arasında istatistiksel bir fark elde edilemedi (p=0,059) (Şekil 10).

Kemik sistemdeki lezyon sayıları açısından değerlendirildiğinde; 18F-FDG PET/BT grubunun %54,5 (n=6)'inde oligometastatik, %45,5 (n=5)'inde polimetastatik kemik metastazı mevcut iken 68Ga DOTA-TATE PET/BT'lerin %16,7 (n=2)'sinde oligometastatik, %83,3 (n=10)'ünde polimetastatik kemik metastazı mevcuttu. Böylece iskelet metastaz sayısı gruplamasına göre 68Ga DOTA-TATE PET/BT'lerin anlamlı olarak daha fazla kemik metastazı ortaya koyduğu izlendi (p=0,014) (Şekil 10).

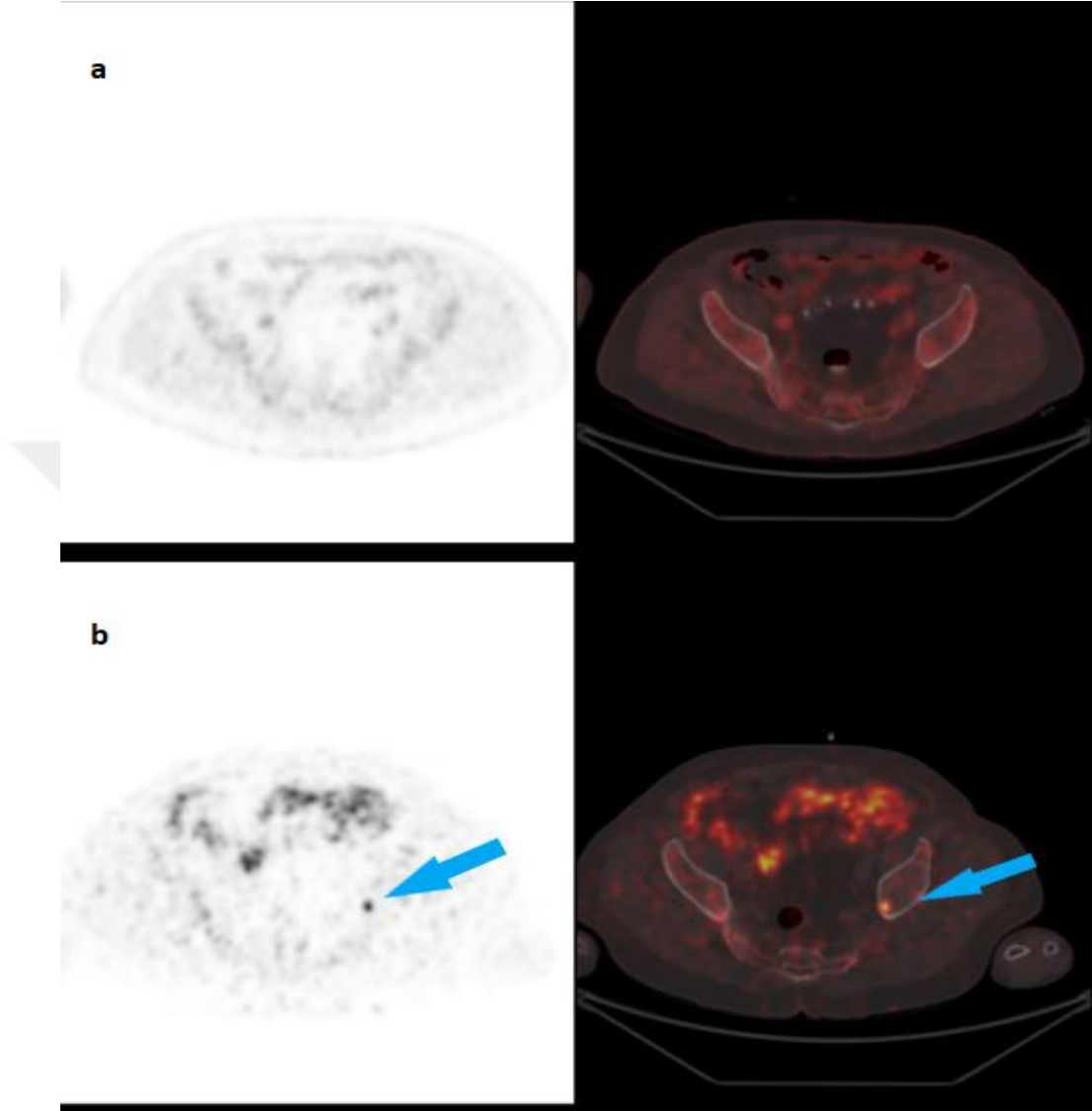


Şekil 10: Karşılaştırma grubunda LN ve kemik metastazlarının sayısal değerlendirmesi

Diğer uzak metastazlar açısından değerlendirildiğinde 18F-FDG-PET/BT grubunda %6,5 (n=2) Akc ve %3,2 (n=1) Kc metastazları mevcuttu. 68Ga DOTA-TATE PET/BT grubunda %5,9 (n=2) Akc metastazına karşın Kc metastazı tespit edilemedi. İskelet dışı uzak metastaz sayısı açısından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,317).

Karşılaştırma grubunda LN metastazlarının bölgesel dağılımı değerlendirildiğinde 18F-FDG PET/BT'de %74,2 (n=23) santral servikal bölgede, %41,9 (n=13) lateral servikal bölgelerde, %41,9 (n=13) mediastende, %25,8 (n=8) supraklaviküler bölgede ve %6,5 (n=2) diğer lenfatik bölgelerde dağılım izlenirken 68Ga DOTA-TATE PET/BT grubunda ise %70,6 (n=24) santral servikal bölgede, %41,2 (n=14) lateral servikal bölgelerde, %32,4 (n=11) mediastende, %29,4 (n=10) supraklaviküler bölgede ve %5,9 (n=2) diğer lenfatik bölgelerde yerleşim mevcuttu.

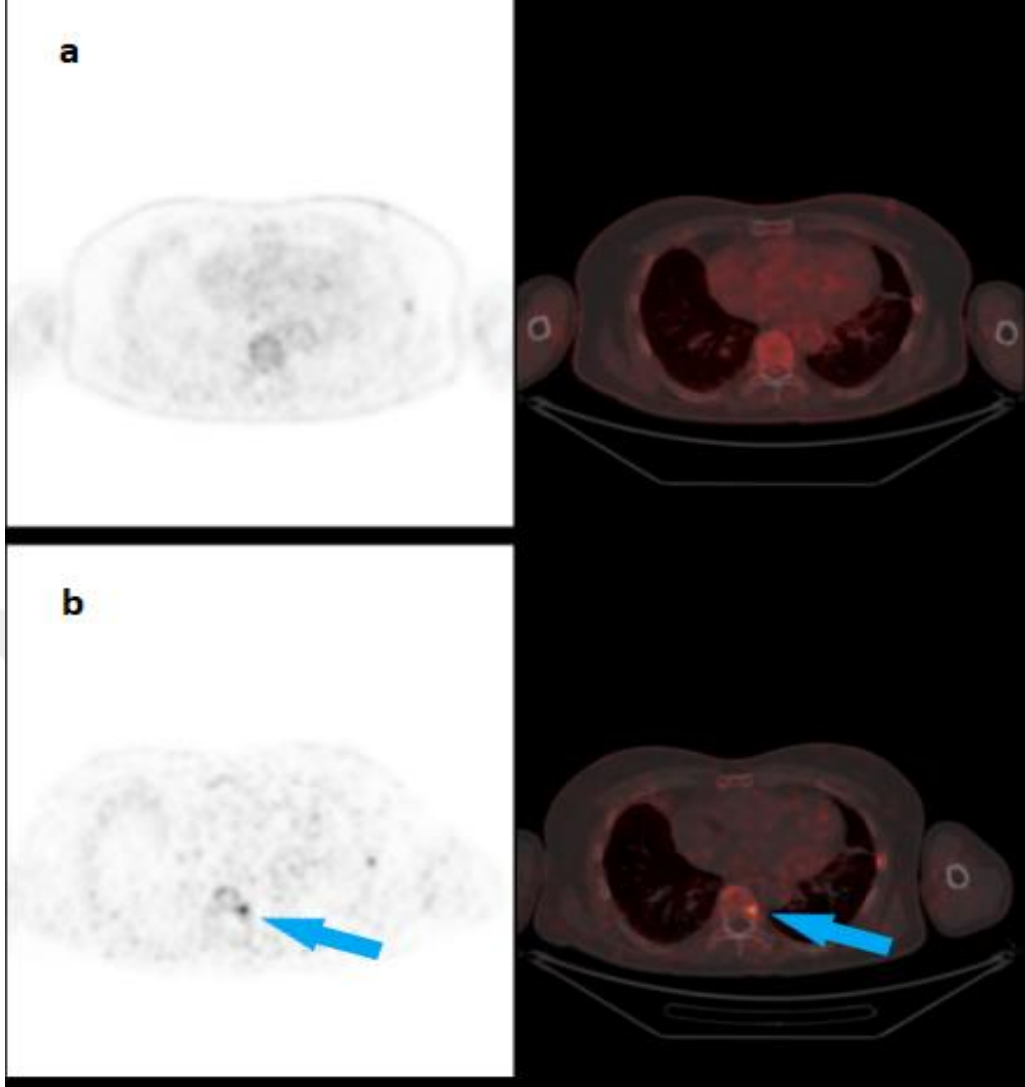
#### 4.4.2 Örnek görüntüler



**Şekil 11:** FDG negatif, DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (sol iliak kemik).

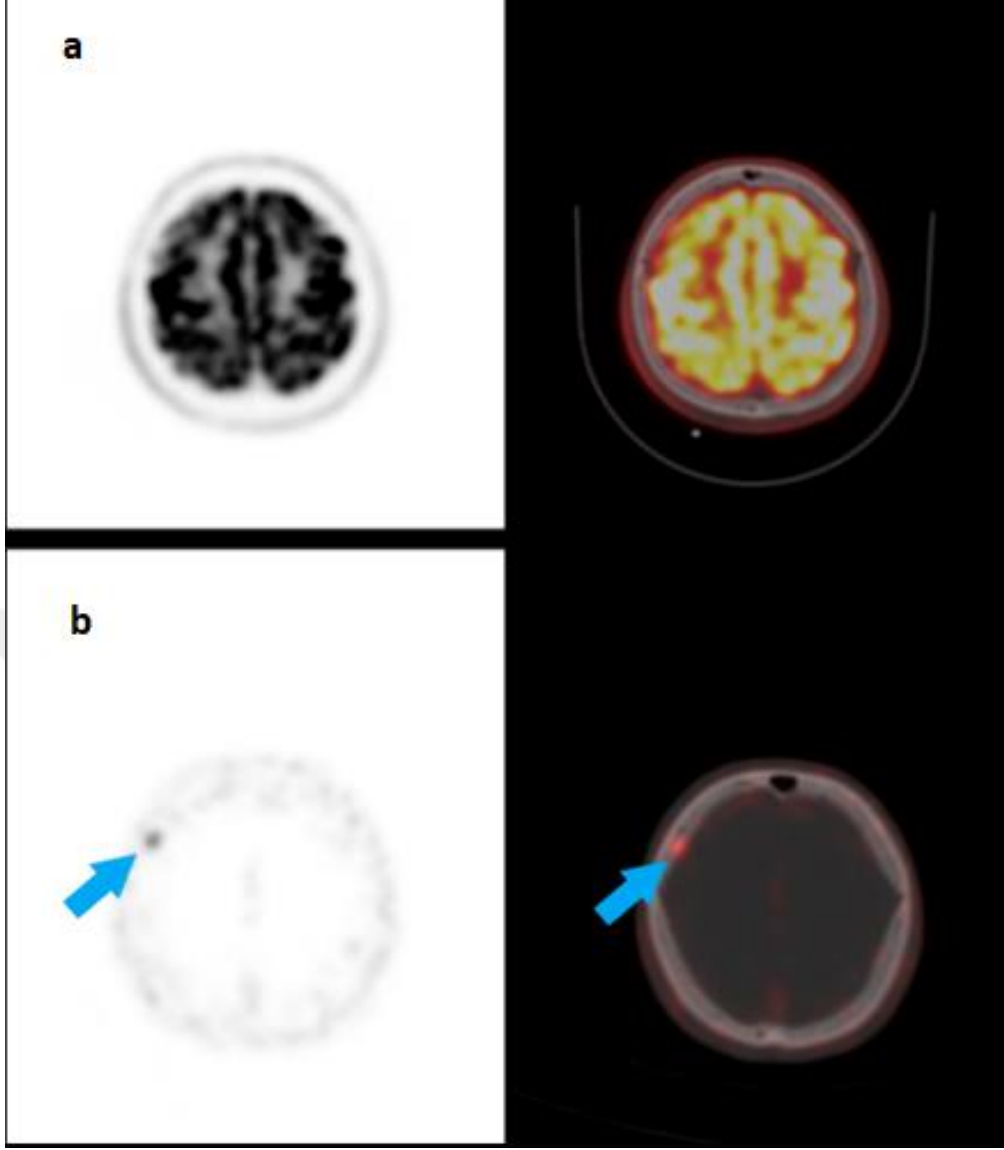
Sol iliak kemikte  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'de (a, sırasıyla PET ve füzyon imajları) patolojik aktivite tutulumu izlenmezken, yakın zamanlı  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE PET/BT'de (b,sırasıyla PET ve füzyon imajları) metastaz ile uyumlu fokal aktivite tutulumu izlendi (okla işaretli).





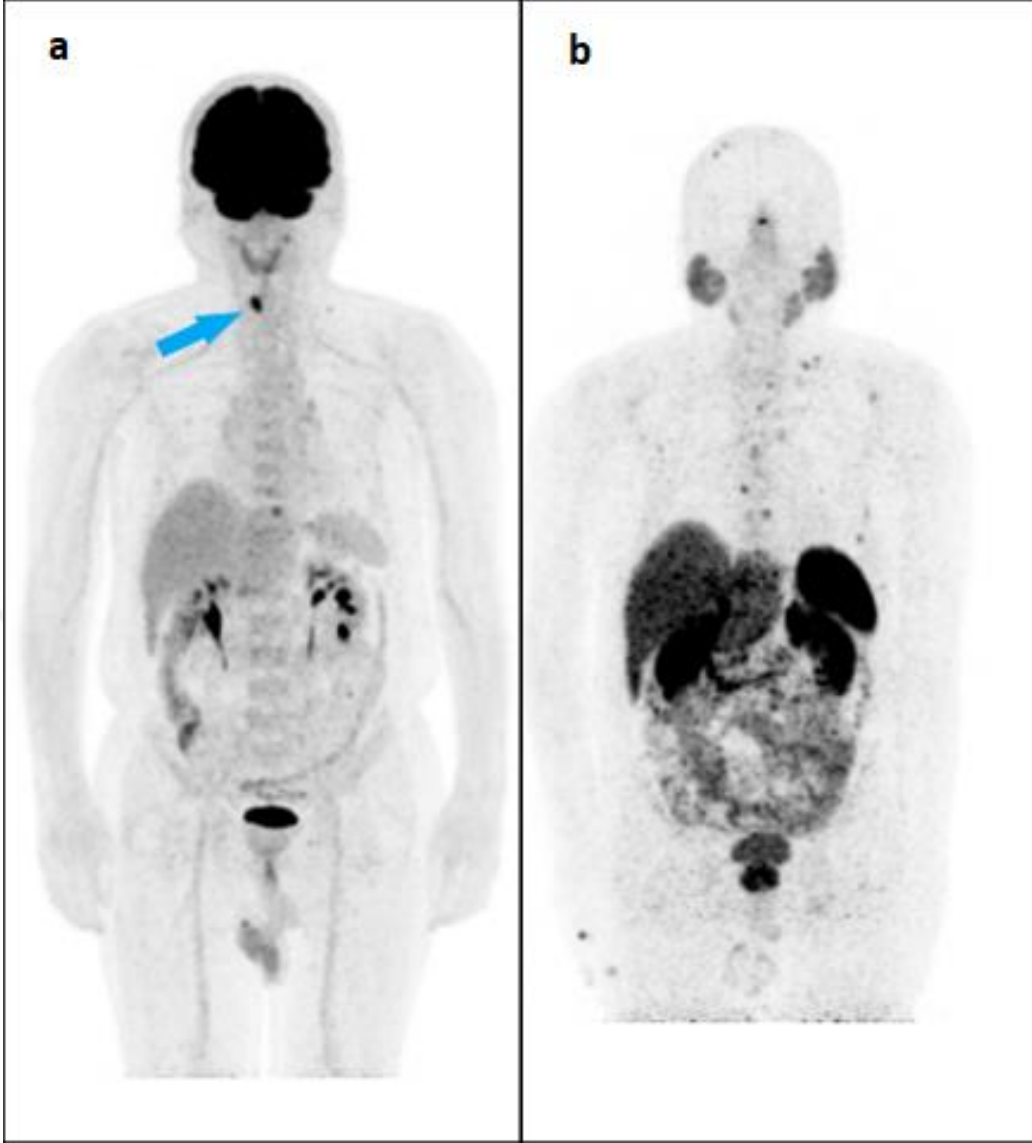
**Şekil 12:** FDG negatif, DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (dorsal vertebra)

Dorsal 7.vertebra korpusu sol lateralinde  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT’de (a, sırasıyla PET ve füzyon imajları) patolojik aktivite tutulumu izlenmezken, yakın zamanlı yapılan  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE PET/BT ‘de (b, sırasıyla PET ve füzyon imajları) metastaz ile uyumlu fokal aktivite tutulumu izlendi (okla işaretli).



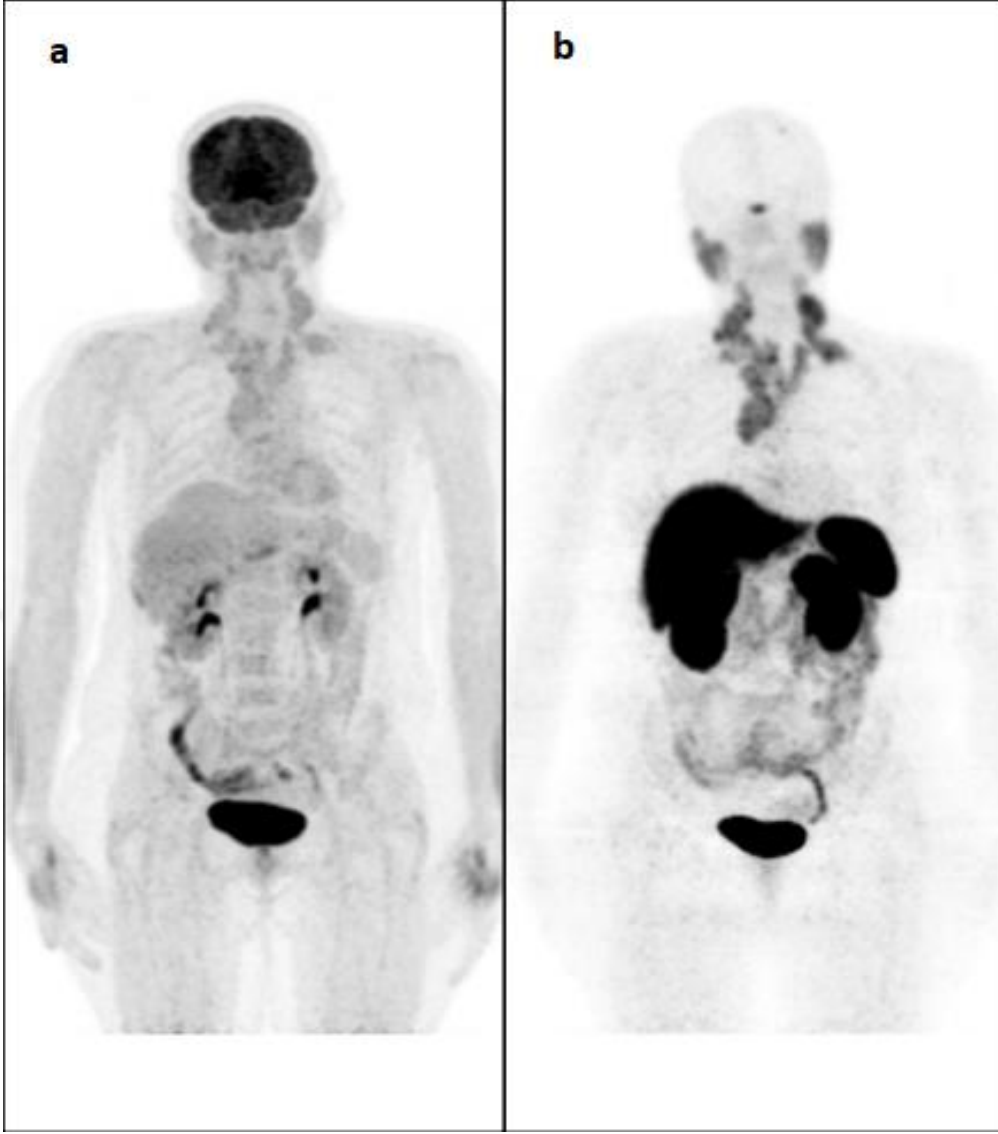
**Şekil 13:** FDG negatif, DOTA-TATE pozitif kemik metastazı (kranyum).

Sağ frontal kemikte  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'de (a, sırasıyla PET ve füzyon imajları) patolojik aktivite tutulumu izlenmezken, yakın zamanlı yapılan  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE PET/BT'de (b, sırasıyla PET ve füzyon imajları) ise metastaz ile uyumlu fokal aktivite tutulumu izlendi (okla işaretli).



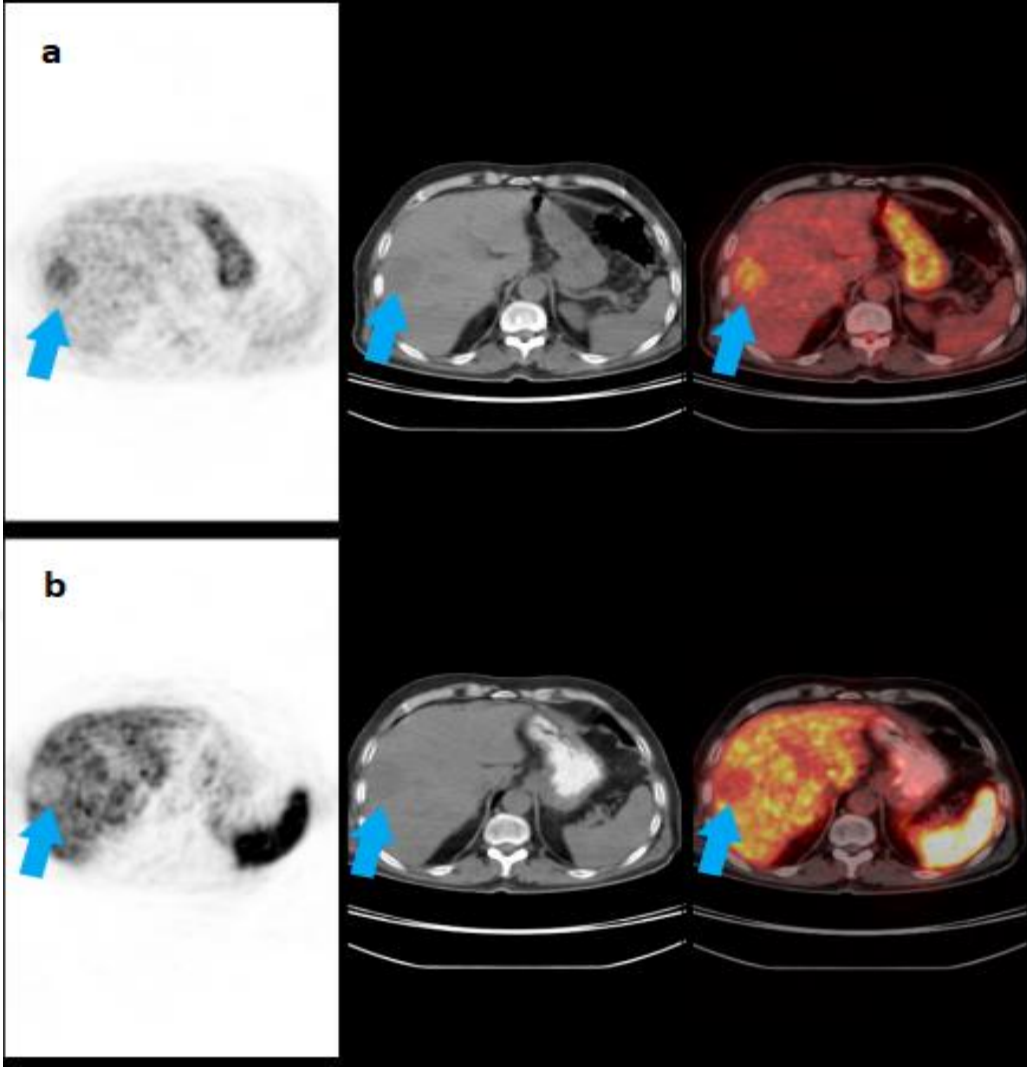
**Şekil 14:** FDG negatif, DOTA-TATE pozitif çok sayıda kemik metastazı.

Her iki PET'in MIP(Maximum Intensity Projection) görüntüleri.  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE PET(b) imajlarında iskelet sisteminde multipl lokalizasyonlarda metastaz ile uyumlu fokal aktivite tutulumları izlenirken bu alanlarda FDG PET (a) imajlarında patolojik tutulum izlenmedi. FDG PET imajlarında sağ vokal kord ile uyumlu fizyolojik aktivite birikimi izlendi (okla işaretli).



**Şekil 15:** DOTA-TATE tutulumu FDG'ye oranla daha yoğun çok sayıda supradiyafragmatik lenf nodu metastazları

Her iki çalışmanın MIP(Maximum Intensity Projection) görüntüleri. Mediastinal ve servikal lenfatik istasyonlarda FDG PET(a) çalışmasına oranla 68Ga DOTA-TATE PET(b) çalışmasında daha yoğun aktivite tutulumu gösteren metastatik lenf nodları



**Şekil 16:** FDG pozitif, DOTA-TATE negatif karaciğer metastazı.

Karaciğer sağ lobda artmış FDG tutulumu gösteren ancak 68Ga DOTA-TATE tutulumu göstermeyen metastatik lezyon (a. 18F-FDG PET/BT, b. 68Ga DOTA-TATE PET/BT) (sırasıyla PET, BT ve füzyon görüntüleri)

## 5. TARTIŞMA

Medüller tiroit kanserinde ortalama tanı yaşı yaklaşık olarak 45 yıldır (21, 25, 26). Çalışmamıza alınan 73 hastanın ortalama tanı yaşı 47,7 yıl olarak hesaplanmış olup literatürle uyumlu bulundu. MTK ve DTK birlikteliği literatürde nadir olarak görülmektedir (61-63). Çalışmamızda hastalarımız %19'da MTK'ye ek olarak DTK izlendi. Hastalarımızın çoğu T1 evreydi ve takip süresi boyunca nüks ile uyumlu bulgu izlenmedi.

Medüller tiroit kanseri hastalarında 10 yıllık sağ kalım hastalığın tiroit bezi ile sınırlı olması durumunda %95,6 oranlarına ulaşırken bölgesel yayılımında %75,5 ve uzak metastazda %40 seviyelerine inmektedir (33). Bir başka çalışmada da sağkalımın hastalığın evresi ile ters ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (26). Çalışmamızda evrelemesi yapılabilen hastaların %80,4'ünün tanı anında evre 4 olduğu görüldü. MTK hastalarında PET görüntülemeleri nüks/metastaz tespiti veya tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla yapılmaktadır. Çalışmamıza PET görüntülemesi mevcut olan hasta popülasyonu dahil edilmesi nedeniyle evre 4 hastalar çoğunluğu oluşturdu. Çalışmamızda ortanca genel sağ kalım 23,8 yıl (95%CI; 15,7 – 31,9 yıl) bulundu. Ex olan hasta sayısının azlığı nedeniyle ileri değerlendirme şimdilik yapılmadı.

Literatürde lokal veya metastatik MTK hastalarının yaklaşık %45'inde kemik metastazı, %35'inde akciğer metastazı ve %45'inde karaciğer metastazı izlendiği bildirilmektedir (64, 65). Giraudet ve ark. tarafından 2007'de yapılan çalışmada FDG PET akciğer-mediastinal LN metastazlarının %20'sini, karaciğer metastazlarının ise %27'sini tespit ettiği gösterilmiştir. Castroneves ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise 68Ga-DOTA-TATE PET/BT'nin akciğer metastazlarını yakalama duyarlılığı %63 hesaplanırken bu oran karaciğer metastazları için %9'a inmektedir. Aynı çalışmada 68Ga DOTA-TATE PET/BT'nin kemik metastazı tespit etme duyarlılığı ise %100 olarak hesaplanmıştır (66). Çalışmamızda 18F-FDG PET/BT grubunda PET pozitif görüntülerin %96'sında LN, %33'ünde kemik %10'unda akciğer ve %13'ünde karaciğer metastazı saptandı. 68Ga DOTA-TATE PET/BT grubunda da benzer şekilde PET pozitif görüntülerin %97'sinde LN, %45'inde kemik %9'unda akciğer ve %4'ünde karaciğer metastazı saptandı. Her iki modalitenin de yüksek kalsitonin seviyelerine rağmen düşük oranlarda visceral organ metastazı tespit etmesi, modalitelerin düşük duyarlılığına bağlandı ve literatürle uyumlu bulundu. Akciğer

metastazları için PET/BT'nin BT komponenti bu eksikliği doldurmakla birlikte BT'nin özellikle küçük boyutlu karaciğer metastazlarının tespitinde etkinliği kısıtlıdır. Bu nedenle metastaz şüphesi bulunan MTK hastalarında bu çalışmalara ek olarak karaciğer MR görüntülemesi de yapılması mantıklı görünmektedir. Bununla birlikte son yıllarda kullanıma giren PET/MR görüntülemesi bu eksikliği ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lenf nodlarının alt grup değerlendirilmesinde ise FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT grubunda sırasıyla santral servikal bölgede %72 - %74, lateral servikal bölgelerde %66 - %69, mediastende %49 - %50 ve supraklaviküler bölgede %26 - %35 oranında metastaz izlenmiş olup benzer dağılım gözlemlendi.

Medüller tiroit kanserinde nüks/metastatik hastalıkta etkili tedavi için lezyon tespiti büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla US, BT ve MR gibi konvansiyonel radyolojik görüntülemeler yeterince etkili olamamaktadır. Günümüzde MTK hastalarında nüks/metastaz araştırma amacıyla en çok kullanılan nükleer tıp görüntülemeleri 18F-FDG PET/BT ve 18F FDOPA PET/BT'dir. Literatürde 18F-FDG PET/BT hakkında yapılan çalışmaların verdiği duyarlılık değerleri geniş bir aralıkta görülmektedir. Cheng ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında 18F-FDG PET/BT görüntülemesinin duyarlılığı %47-%80 aralığında, toplanmış duyarlılığı ise %69 olarak bulunmuştur (67). Treglia ve ark. tarafından aynı yıl yapılan diğer bir meta-analiz çalışmasında ise deteksiyon oranı %59 olarak verilmiş olup bu oran kalsitonin değeri  $\geq 1.000$  ng/L olan hastalarda %75'e yükselmiştir (68). Skoura ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan diğer bir çalışmada 18F-FDG PET/BT duyarlılığı %44 olarak verilmiş ancak kalsitonin değeri  $\geq 1,000$  ng/L olan grupta bu oran %86,7'ye yükselmiştir (69). Jiang ve ark tarafından 2014 yılında yapılan hasta bazlı analizde ise 18F-FDG PET/BT duyarlılığı %65,7 olarak verilmiştir (70). Bizim çalışmamızda 18F-FDG PET/BT duyarlılığı %67,8 ve pozitif prediktif değeri % 98,8 olarak hesaplandı. Duyarlılık oranı kalsitonin değeri  $\geq 500$  ng/L olan grupta %77,6'ya yükseldi.

Bir somatostatin reseptör sintigrafisi olan 68Ga DOTA-TATE PET/BT nöroendokrin tümör görüntülemesinde rutin olarak kullanılmaktadır (71). Bununla birlikte MTK görüntülemesinde rolü hakkında sınırlı sayıda ve düşük hasta sayılı çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde, FDG PET çalışmasında olduğu gibi, geniş bir

duyarlılık aralığı izlenmektedir (72-79). Treglia ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında 68Ga işaretli somatostatin analoglarıyla yapılan PET veya PET/BT çalışmalarının deteksiyon oranı %25 - %86,7 aralığında olmak üzere %63,5 hesaplanmış olup bu oran  $\geq 500$  ng/L kalsitonin değerine sahip hasta grubunda %83'e yükselmiştir (80). Literatürdeki farklı duyarlılık oranlarının bulunması, çalışmaların heterojen yapılarına ve düşük örneklem sayılarına bağlı olması muhtemeldir. Çalışmamızda 68Ga DOTA-TATE PET/BT'nin duyarlılığı %81,4 ve pozitif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı (Tablo 12). Kalsitonin değeri  $\geq 500$  ng/L olan grupta ise bu oran %87,1 oranına yükselmektedir.

Literatürde MTK hastalarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT çalışmalarını karşılaştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Conry ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan ve 18 hastayla yapılan çalışmada 18F-FDG PET/BT duyarlılığı %72,2 bulunurken, 68Ga DOTA-TATE PET/BT %77,8 bulunmuştur (72). Naswa ve ark tarafından 2012 yılında yayınlanan 41 hastanın 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-NOC PET/BT görüntülerinin karşılaştırıldığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte 68Ga DOTA-NOC PET/BT duyarlılığının FDG PET/BT'ye göre yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %75,6 - %63,4) (74). Treglia ve ark. tarafından 2012 yılında yayınlanan 18 hastanın dahil edildiği çalışmada ise 18F-FDOPA PET/BT duyarlılığı 68Ga DOTA-TATE PET/BT ve 18F-FDG PET/BT'ye üstün bulunmuştur (sırasıyla %72, %33, %17). Ozkan ve ark. tarafından 2015 yılında yayınlanan ve 22 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada 68Ga DOTA-TATE PET/BT duyarlılığı 18F-FDG PET/BT'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %68, %44) (77). Çalışmamızda birbirine yakın tarihli 50'şer adet PET çalışmasının değerlendirilmesinde 68Ga DOTA-TATE PET/BT nüks/metastaz belirlemedeki genel duyarlılığı 18F-FDG PET/BT'e göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla %70,8 - %64,6) (Tablo 12). Kalsitonin değeri  $\geq 500$  ng/L olan grupta ise bu oranlar FDG PET/BT için %75,8 ve DOTA-TATE PET/BT için %79,7'ye yükseldi. Bu grupta yapılan lezyon bazlı analizde her iki modalitenin LN metastazı tespit etme yeteneklerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,059$ ). Buna karşılık 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemenin 18F-FDG PET/BT'ye oranla anlamlı olarak daha çok sayıda kemik metastazı tespit ettiği saptandı ( $p=0,014$ ,  $p<0,05$ ). Bu bulgu 68Ga DOTA-TATE PET/BT'nin kemik metastazlarının tespitinde daha etkin bir modalite olduğunu düşündürmektedir.



Medüller tiroit kanseri hastalarında sistemik tedavi seçenekleri kısıtlıdır. 68Ga DOTA-TATE pozitif metastazları mevcut hastalarda Lu-177 ile işaretli somatostatin analogları alternatif bir tedavi seçeneği oluşturabilir (81). Bu konuda ileri de yapılacak çalışmalar MTK hastalığının yönetiminde elimizi güçlendirebilir.

Çalışmamızın literatüre oranla en güçlü yanı yüksek PET/BT sayısının mevcut olmasıdır. Bununla birlikte aynı hastalara ait birden fazla takip PET/BT görüntülerinin kullanılması çalışmanın limitasyonlarından biridir. Takip PET/BT görüntüleri aynı hastalara ait olsa da hastalığın farklı zamanlarında ve farklı kalsitonin değerlerinde çekilmesi nedeniyle ayrı ayrı değerlendirilmesi uygun görüldü. Diğer bir limitasyonumuz ise tüm lezyonların patolojik doğrulamasının olmamasıdır. Bununla birlikte endikasyon bulunmaması nedeniyle metastatik hastalarda her lezyon için patolojik doğrulama mümkün değildir. Bu yüzden lezyon doğrulaması amacıyla kalsitonin ve CEA yüksekliği ile birlikte takip görüntüleri kullanıldı. Başka bir limitasyonumuz ise her hastanın karaciğer MR ve ince kesit toraks BT görüntülerinin mevcut olmaması nedeniyle yanlış negatif karaciğer - akciğer metastazlarının tespiti yapılamamasıdır. Prospektif olarak planlanacak çalışmalar bu konuda net veriler ortaya koyacaktır.

**Tablo 12: Literatürdeki FDG ve DOTA-TATE PET/BT çalışmalarının duyarlılık oranları**

<b>Çalışma</b>	<b>Yıl</b>	<b>Sayı (Görüntüleme - Hasta)</b>	<b>FDG Duyarlılığı</b>	<b>DOTA-TATE Duyarlılığı</b>
<i>Conry BG. ve ark.</i>	2010	18	77,8%	72,2%
<i>Naswa N. ve ark.</i>	2012	41	63,4%	75,6%
<i>Treglia G. ve ark.</i>	2012	18	17,0%	33,0%
<i>Skoura E ve ark.</i>	2012	59	44,1%	
<i>Jiang J ve ark.</i>	2014	50	65,7%	
<i>Cheng X. ve ark. (meta-analiz)</i>	2012		69,0%	
<i>Ozkan ZG. ve ark.</i>	2015	22	44,4%	68,2%
<b>Bizim verilerimiz</b>	2018	125/176	67,80%	81,40%

## SONUÇ

Medüller tiroit kanseri yönetiminde etkili tedaviyi uygulayabilmek için metastatik lezyonların yerinin tespiti büyük önem taşımaktadır. Literatürde birbirleriyle çelişkili veriler bulunsa da çalışmamızda gerek 18F-FDG PET/BT görüntülemesinin gerekse de 68Ga DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinin duyarlılığı kabul edilebilir düzeyde çıkmıştır. Özellikle kalsitonin eşik değeri  $>500$  ng/L olarak alındığında her iki yöntemin de duyarlılık değerleri yükselmektedir. PET çalışmalarının maliyeti de göz önünde bulundurulduğunda çekim için kalsitonin eşik değerini 500 ng/L almak mantıklı bir seçenek gibi durmaktadır. Bu amaçla maliyet etkinlik araştırmalarına da ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda karşılaştırma grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga DOTA-TATE PET/BT modalitelerinin genel duyarlılıklarının karşılaştırılmasında 68Ga DOTA-TATE PET/BT'nin duyarlılığı daha yüksek görünse de istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir. Ancak LN ve kemik metastaz sayılarını daha detaylı analiz ettiğimizde 68Ga DOTA-TATE PET/BT çalışmasının kemik lezyonlarını ortaya koymada daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. Literatürle çelişen düşük karaciğer metastazı tespit oranları ise her iki modalitenin de bu alandaki düşük duyarlılığına işaret etmektedir. Bu amaçla görüntülemeyi tamamlayıcı olarak karaciğer MR çekimi yapılması etkinliği arttıracaktır. Ayrıca son yıllarda kullanıma giren PET/MR hibrid cihazları da yaygınlaştıkça bu ihtiyacı karşılayacaktır.

Sonuç olarak, mevcut literatür ve bizim bulgularımız ışığında nüks veya metastaz şüphesi bulunan medüller tiroit kanserli hastaların yönetiminde hem 18F-FDG PET/BT hem de 68Ga DOTA-TATE PET/BT yararlı yöntemler olarak gözükmektedir. Bunlardan daha duyarlı görünen 68Ga DOTA-TATE PET/BT ilk seçenek olmalı ve bu yöntemin sonuçsuz kaldığı hastalarda ise 18F-FDG PET/BT görüntüleme düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocrine reviews*. 2004;25(5):722-46.
2. Organ GM, Organ CH, Jr. Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: exercise in applied embryology. *World journal of surgery*. 2000;24(8):886-90.
3. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical anatomy (New York, NY)*. 2012;25(1):19-31.
4. Terris DJ, Duke WS. *Thyroid and parathyroid diseases : medical and surgical management* 2nd edition. ed.
5. Sadler TWTW, Langman J. *Langman's medical embryology*. 8th ed. / T.W. Sadler ; original illustrations by Jill Leland ; computer illustrations by Susan L. Sadler-Redmond ; scanning electron micrographs by Kathleen K. Sulik and Jennifer Burgoon ; ultrasound images by Nancy Chescheir. ed. United States: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, c2000.; 2000.
6. Randolph G. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Elsevier; 2012.
7. Gauger PG, Delbridge LW, Thompson NW, Crummer P, Reeve TS. Incidence and importance of the tubercle of Zuckerkandl in thyroid surgery. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2001;167(4):249-54.
8. Mortensen C, Lockyer H, Loveday E. The incidence and morphological features of pyramidal lobe on thyroid ultrasound. *Ultrasound (Leeds, England)*. 2014;22(4):192-8.
9. Dionigi G, Congiu T, Rovera F, Boni L. The middle thyroid vein: anatomical and surgical aspects. *World journal of surgery*. 2010;34(3):514-20.
10. Emmertsen KK, Nielsen HE, Mosekilde L, Hansen HH. Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta radiologica Oncology*. 1980;19(2):85-9.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164-7.
12. National Cancer Institute. Surveillance E, and End Results (SEER). SEER Stat Fact Sheets. Thyroid Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> Accessed June 16, 2016.
13. Zhang R, Wang H, Zhao J, Yao J, Shang H, Zhu H, et al. Association between sodium iodide symporter and differentiated Thyroid cancer: a meta-analysis of 9 studies. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(10):17986-94.
14. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):313-9.
15. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.

16. Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, Havlena JA, Sippel RS, Schneider DF, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery*. 2017;161(1):137-46.
17. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
18. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139-48.
19. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2010;72(4):534-42.
20. Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, Iacconi P, Miccoli P, Romei C, et al. Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *The International journal of biological markers*. 1994;9(1):21-4.
21. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotta A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(4):493-7.
22. Tsai MS, Ledger GA, Khosla S, Gharib H, Thibodeau SN. Identification of multiple endocrine neoplasia, type 2 gene carriers using linkage analysis and analysis of the RET proto-oncogene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;78(5):1261-4.
23. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994;367(6461):375-6.
24. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nature genetics*. 1994;6(1):70-4.
25. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997;79(3):564-73.
26. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73.
27. Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJ, et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *Journal of internal medicine*. 1995;238(4):343-6.
28. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *Jama*. 1996;276(19):1575-9.

29. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1104-9.
30. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *The British journal of surgery*. 1986;73(4):278-81.
31. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2004;61(3):299-310.
32. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare tumors*. 2013;5(3):e37.
33. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134-42.
34. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2008;69(3):497-505.
35. Lairmore TC, Wells SA, Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Seminars in surgical oncology*. 1991;7(2):92-9.
36. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32(5):754-65.
37. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE. Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery*. 1993;114(6):1090-5; discussion 5-6.
38. Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, et al. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Annals of surgery*. 1998;227(6):887-95.
39. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007;142(1):10-9.
40. Munoz-Bendix C, Santacroce A, Gierga K, Floeth FW, Steiger H-J, Penalonzo MA, et al. Recurrent spinal metastasis of a sporadic medullary carcinoma of the thyroid after radiation therapy: a case report and review of the literature. *Clinical case reports*. 2015;4(1):9-18.
41. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(8):2296-307.
42. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003;98(2):356-62.
43. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):134-41.
44. Szakall S, Jr., Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002;43(1):66-71.

45. Rufini V, Castaldi P, Treglia G, Perotti G, Gross MD, Al-Nahhas A, et al. Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2008;62(3):139-46.
46. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of neurology*. 1979;6(5):371-88.
47. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Seminars in nuclear medicine*. 2002;32(1):47-59.
48. Ziessman HA, O'Malley, J. P., & Thrall, J. H. . *Nuclear medicine: The requisites in radiology.*: Elsevier; 2013.
49. Cakir M, Dworakowska D, Grossman A. Somatostatin receptor biology in neuroendocrine and pituitary tumours: part 1--molecular pathways. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(11):2570-84.
50. Duntas LH. Clinical comments related to medullary thyroid cancer diagnosis and management. *Thyroid research*. 2013;6 Suppl 1:S6.
51. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(3):273-82.
52. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *European journal of nuclear medicine*. 1993;20(8):716-31.
53. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Seminars in nuclear medicine*. 2012;42(3):190-207.
54. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of (6)(8)Ga-DOTATATE and (6)(8)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(8):1271-7.
55. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(10):2004-10.
56. Sandstrom M, Velikyan I, Garske-Roman U, Sorensen J, Eriksson B, Granberg D, et al. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(10):1755-9.
57. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(4):559-66.

58. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(Suppl 1):55-66.
59. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
60. Mueller D, Klette I, Baum RP, Gottschaldt M, Schultz MK, Breeman WA. Simplified NaCl based (68)Ga concentration and labeling procedure for rapid synthesis of (68)Ga radiopharmaceuticals in high radiochemical purity. *Bioconjugate chemistry*. 2012;23(8):1712-7.
61. Wong RL, Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Simultaneous medullary and differentiated thyroid cancer: a population-level analysis of an increasingly common entity. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(8):2635-42.
62. Erhamamci S, Reyhan M, Kocer NE, Nursal GN, Torun N, Yapar AF. Simultaneous occurrence of medullary and differentiated thyroid carcinomas. Report of 4 cases and brief review of the literature. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2014;17(2):148-52.
63. Costanzo M, Marziani A, Papa V, Arcerito MC, Cannizzaro MA. Simultaneous medullary carcinoma and differentiated thyroid cancer. Case report. *Annali italiani di chirurgia*. 2010;81(5):357-60.
64. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 1990;212(4):395-400; discussion -1.
65. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4185-90.
66. Castroneves LA, Coura Filho G, de Freitas RMC, Salles R, Moyses RA, Lopez RVM, et al. Comparison of 68Ga PET/CT to Other Imaging Studies in Medullary Thyroid Cancer: Superiority in Detecting Bone Metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(9):3250-9.
67. Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y. (1)(8)F-FDG-PET and (1)(8)F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2012;56(2):136-42.
68. Treglia G, Villani MF, Giordano A, Rufini V. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012;42(3):535-45.
69. Skoura E, Datsis IE, Rondogianni P, Tsagarakis S, Tzanela M, Skilakaki M, et al. Correlation between Calcitonin Levels and [(18)F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *ISRN Endocrinology*. 2012;2012:375231.
70. Jiang J, Yang Z, Zhang Y, Xu X, Wang M, Hu S, et al. Clinical value of [(18)F]FDG-PET/CT in the detection of metastatic medullary thyroid cancer. *Clinical imaging*. 2014;38(6):797-801.

71. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, et al. Safety and Efficacy of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(5):708-14.
72. Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, Kayani I, Caplin M, Mahmood S, et al. Comparison of (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE and (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):49-57.
73. Palyga I, Kowalska A, Gasior-Perczak D, Tarnawska-Pierscinska M, Sluszniaik J, Sygut J, et al. The role of PET-CT scan with somatostatin analogue labelled with gallium-68 ((<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET-CT) in diagnosing patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (MTC). *Endokrynologia Polska*. 2010;61(5):507-11.
74. Naswa N, Sharma P, Suman Kc S, Lata S, Kumar R, Malhotra A, et al. Prospective evaluation of <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET-CT. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(7):766-74.
75. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-DOPA, <sup>18</sup>F-FDG and <sup>68</sup>Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(4):569-80.
76. Traub-Weidinger T, Putzer D, von Guggenberg E, Dobrozemsky G, Nilica B, Kendler D, et al. Multiparametric PET imaging in thyroid malignancy characterizing tumour heterogeneity: somatostatin receptors and glucose metabolism. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(13):1995-2001.
77. Ozkan ZG, Kuyumcu S, Uzum AK, Gecer MF, Ozel S, Aral F, et al. Comparison of (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET-CT, (<sup>18</sup>F-FDG PET-CT and <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Nuclear medicine communications*. 2015;36(3):242-50.
78. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, Palazzo F, Frilling A, Todd JF, et al. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2015;18(1):19-24.
79. Yamaga LYI, Cunha ML, Campos Neto GC, Garcia MRT, Yang JH, Camacho CP, et al. (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with (<sup>111</sup>In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(10):1695-701.
80. Treglia G, Tamburello A, Giovannella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones (Athens, Greece)*. 2017;16(4):362-72.
81. Makis W, McCann K, McEwan AJ. Medullary thyroid carcinoma (MTC) treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT: a report of two cases. *Clinical nuclear medicine*. 2015;40(5):408-12.



# EKLER

## Ek-1: Etik Kurul Onayı

İÜC Tarih ve Sayı: 19/06/2018-10885



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Onur Erdem  
ŞAHİN'in etik kurul kararı A-26

### NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :19.04.2018 tarih, 29281604-604.01.01-148080 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Kerim SÖNMEZOĞLU'nun** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Onur Erdem ŞAHİN'in** yürütücülüğünde "**Medüller Tiroit Kanserinin Takibinde Ga-68 DOTATATE PET/BT Ve F-18 FDG PET/BT'nin Yeri ve Tümör Belirteçleri ile İlişkisi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **08 Mayıs 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup ,etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica olunur.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Teoman SOYSAL  
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEKACPLYK>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

