



Tiroid Kanserlerinde Ultrasonografi ve I-131 Tarama Dışı Görüntüleme Teknikleri

Non-ultrasonographic and Non-radioiodine Imaging Techniques in Thyroid Cancer

© Murat Tuncel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Tiroid kanseri görüntülemesinde en sık kullanılan ve en etkili görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Özellikle yüksek çözünürlüklü ultrasonografi primer tümörü ve lokal hastalığı değerlendirmede en başarılı yöntemdir. I-131 sintigrafisi de tüm vücut değerlendirmede faydalı bir yöntemdir, ancak anatomik detay yoksunluğu ve tiroid kanserinde %30-40 arasında değişen radyoaktif iyot tutmama özelliği tetkikin güvenilirliğini azaltmaktadır. Özellikle ileri evre ve agresif alt tipteki tümörlerde bu görüntüleme yöntemleri tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu makalede tiroid kanseri evreleme ve takibinde ultrasonografi ve I-131 sintigrafisi dışında rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri, bunların ek katkıları, üstünlükleri ve kısıtlılıklarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, F-18 FDG, F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE

Abstract

Ultrasonography is the most commonly used and most effective imaging modality in thyroid cancer imaging. It is the most successful method for evaluating primary tumor and local disease. I-131 scintigraphy is also a useful method in evaluating the whole body, but lacks anatomical detail. The absence of radioiodine uptake in 30-40% of patients also reduces the reliability of the test. These imaging methods alone are insufficient, especially in advanced stage and aggressive thyroid cancer subtypes. In this article, the additional roles, advantages and limitations of the several other imaging techniques, which are used for thyroid cancer staging and follow-up, will be discussed.

Keywords: Thyroid cancer, Contrast-enhanced computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, F-18 FDG, F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE

Giriş

Diferansiye tiroid kanserinde (DTK) erken evre lokalize hastalıkta ultrasonografi (USG) ve I-131 sintigrafisi dışında ek görüntülemeye sınırlı hastada ihtiyaç duyulmaktadır. Kesitsel görüntülemeye çoğunlukla lokal ileri evre ve bilateral yaygın servikal lenf nodu metastazları olan hastada ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç, özellikle medüller, anaplastik ve az farklılaşmış tiroid kanserleri gibi daha agresif ve metastaz yapma olasılığı daha yüksek tiroid kanseri tiplerinde artmaktadır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntüleme bu amaçla kullanılan kesitsel yöntemlerdendir. DTK ve anaplastik tiroid kanserinde moleküler kesitsel görüntüleme aracı olarak F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT tercih edilmektedir. Medüller tiroid kanserinde (MTK) ise bu yöntem ek olarak neuroendokrin kökenden dolayı F-18 DOPA veya Ga-68 DOTATATE PET/BT de kullanılmaktadır (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Murat Tuncel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 13 36 E-posta: muratmtx@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2352-3587

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İlk Evreleme

Tiroid kanseri çoğunlukla lokalize kalan bir hastalıktır. Son yıllarda artan USG ve ince iğne biyopsi kullanımı hastalığın erken evrede yakalanması sıklığını artırmıştır. Bu nedenle çoğu hastada USG yeterli olmaktadır. Ancak bazı özel durumlardaki hastalarda USG harici diğer görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Bu gerekliliğe hastanın klinik seyrine ve USG bulgularına göre karar verilmektedir.

Ultrasonografik olarak substernal guatr saptanan, morbid obez veya boyuna USG ile değerlendirme için yeterli ekstansiyon yapılamayan hastalarda kesitsel görüntüleme gerekmektedir. Yine USG'nin değerlendirme alanı sınırında çok sayıda "bulky" metastazı olan hastalarda; örneğin seviye 2 üst bölgelerinde, seviye 6-7, substernal, infraklavikular ve retro/parafaringeal bölgelerde lenf nodu metastazı olan hastalarda hem bu bölgelerin hem de bu bölgelere komşu diğer lenf nodu bölgelerinin doğru değerlendirilmesi için kesitsel görüntüleme yararlanır (Şekil 1). Yine seviye 6 ve 7'de yaygın hastalığı olan hastalara mediastinal lenf nodu tutulumu değerlendirmek için kesitsel görüntüleme önerilmektedir (2).

Tanı anında %10-15 hastada invaziv DTK rapor edilmiştir (3). Bu grup hastalarda, kesitsel görüntüleme ameliyat öncesi planlama amacıyla doğru bir şekilde laringeal, trakeal, özofagus veya vasküler tutulumu

değerlendirmek için kullanılır. Lokal invazyon varlığından, vokal kord paralizisine bağlı ses kısıklığı, progresif disfaji ve odinofaji, hemoptizi, stridor, pozisyonel dispne, hava yollarına fikse kitle ve hızlı büyüme gösteren kitleleri saptanan hastalarda şüphelenebilir. Ultrasonografik olarak trakea, özofagus ve büyük damar invazyon şüphesi varsa, posterior yerleşimli özellikle posterior kapsülü aşan primer tümör varsa ve yine "bulky" hastalık varsa USG'ye ek olarak kesitsel görüntüleme tercih edilmelidir.

Lokal invaziv hastalıkta ses dalgalarının trakea veya tiroid kartilaj posterioruna geçmemesi değerlendirme açısından sorun yaratmaktadır. Bu nedenle bu bölgelerde hastalık şüphesinde kesitsel görüntüleme yararlı olacaktır. Yapılan çalışmalarda kartilaj ve trakeal invazyonun değerlendirilmesinde MRG, BT'den üstün olarak bulunmuştur (Hassasiyet %66 vs. 88) (Şekil 2). Klinik veya ultrasonografik şüphe varlığında kıkırdak yapıyı ilgilendiren lokal invazyonda MRG ilk kullanılması gereken tetkiktir (4).

Lokal invazyonda MRG kullanacağız, peki diğer bölgeler için hangi kesitsel görüntüleme yöntemlerini seçeceğiz? İdeal olarak BT/MRG gibi kesitsel tetkikleri intravenöz kontrastlı uygulamak gerekmektedir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu veya kontrast allerjisi olan hastalarda kontrastlı tetkikleri kullanmamak gerekmektedir. Kontrast madde kullanılmadığında BT'nin katkısı düşüktür, sadece kartilaj ve trakea



Şekil 1. Tiroid papiller kanseri, difüz sklerozan alt tip tanılı 35 yaşında erkek hasta. Cerrahi öncesi arterial fazda çekilen kontrastlı BT görüntüleri; yüksek oranda kontrast madde tutulumu gösteren bilateral seviye 2-6 lenf nodu metastazlarını (oklar) gösteriyor. Metastatik lenf nodlarının standart diseksiyon alanı dışında parafaringeal bölgeye kadar uzanması dikkat çekmektedir (ok başı)

BT: Bilgisayarlı tomografi

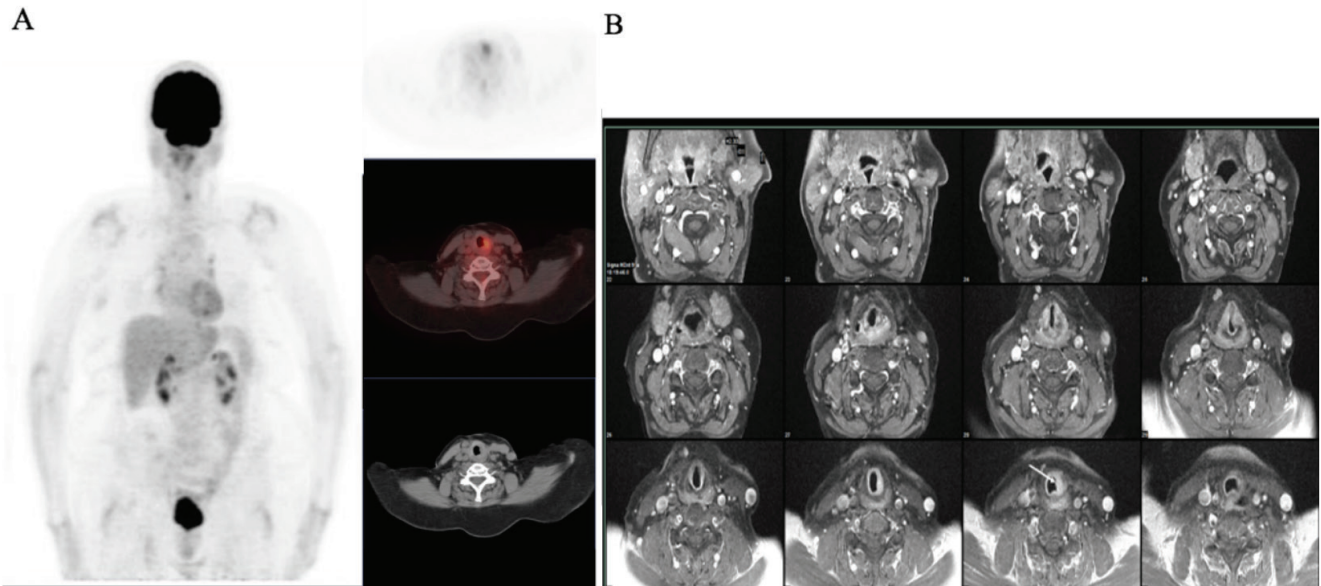
destrüksiyonunu, varsa akciğer veya kemik metastazlarını saptamada yararlı olabilir ancak kontrast olmadığı için lenf nodu ve lokal nüks değerlendirmede başarısı düşüktür. Sadece lenf nodunda belirli bir boyutun üstünde olursa, kalsifikasyon veya kistik değişim gözlenirse metastazdan şüphelenilebilir (Şekil 3). MRG özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve kısa T1 "version recovery-echo" planar görüntüleme sekansı sayesinde kontrast olmadan da lenf nodu lokal değerlendirmeye yardımcı olabilir ancak bu yöntemde de yutkunma ve solunum nedeniyle santral bölgede artefaktlar görülebilir (5,6).

BT özellikle DTK'ye özgü kalsifikasyonları ve kontrast tutulumunu gösterebilmesi nedeniyle lenf nodu değerlendirmesinde üstündür. Yapılan çalışmalarda tiroid kanserlerinin metastazlarının özellikle kontrast verilmesi sonrası erken dönemde yüksek kontrast tutulumu gösterdiği saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda BT'nin hassasiyet ve özgüllük değerleri heterojendir. Bunun sebebi olarak verilen kontrast miktarı, çekim zamanı ve kesit kalınlığı gibi çeşitli faktörler öne sürülmektedir. Yapılan bir meta analizde kontrastlı BT'nin hassasiyeti %55 [(%95 güven aralığı (GA), %47-63)], özgüllüğü %87 (%95 GA, %90-95) olarak bulunmuştur (7). Bu hassasiyet ve özgüllük

uygun protokol (25-saniyelik gecikme ve 75 mL) ve kontrastlanma için lenf nodu atenüasyon değeri olarak 99 HU eşik değeri kullanıldığında %87 ve %97,9 değerlerine çıkmaktadır (8) (Şekil 1).

Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonuna gidecek hastalarda santral ve lateral lenf nodu değerlendirmede operasyon öncesi BT ve USG'nin ayrı ayrı kullanıma kıyasla birlikte kullanımın hassasiyeti daha yüksek olarak bulunmuştur (%77 vs. 62, p=0,002), Ayrı ayrı bakımda ise tetkikler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (9). Başka bir çalışmada pre-operatif BT ve USG yapılan 299 hastada USG, evreleme ve lateral kompartman değerlendirmesinde de BT'ye üstün olarak bulunmuştur (sırasıyla p<0,01 ve p=0,041)(10). Ancak diğer bir çalışmada USG ve BT birlikteliği özellikle santral kompartmanda sadece USG kullanımına üstün olarak bulunmuştur (11).

Esas olarak klinik rutinde özellikle ileri evre hastada USG ile kontrastlı BT birlikte kullanılmalı ve kontrastlanan lenf nodlarına dikkat edilmelidir. Burada kullanılan kontrast maddedeki iyot radyoaktif iyot tedavisinde anlamlı bir gecikmeye yol açmaz. Mishra ve ark. (12,13) yaptığı çalışmada, cerrahi öncesi kontrastlı BT uygulanan grupta idrardaki iyot atılımı cerrahi sonrası 5-7 günde kontrol gruba göre anlamlı yüksek



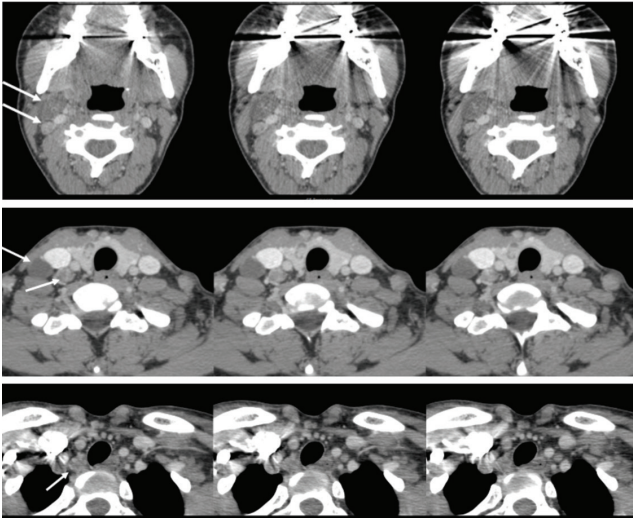
Şekil 2. Lokal invaziv folliküler tiroid kanseri olan 59 yaşında kadın hasta. A) İlk cerrahi sonrası F-18 FDG PET/BT'de trekea solunda rezidü hastalıkla uyumlu olabilecek, FDG tutulumu (SUVmaks: 3) gözleniyor. PET/BT'de rezidü hastalık şüphesi var ama invazyonu değerlendirmek mümkün değil

B) Aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı MRG sekansları trakeada invaziv rezidü lezyonu net olarak gösteriyor (ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

olduğunu bulmuştur (924 ve 329 µg/L; p=0,001). Ancak bu değerler arasında 4. ve 6. haftada anlamlı fark kalmamıştır (225 ve 252 µg/L; p=0,505). Bu nedenle hastaların 4-6 hafta sonrasına radyoaktif iyot almasında sakınca yoktur (12,13).

Özet olarak kesitsel görüntüleme yöntemleri USG'de net değerlendiremediğimiz bölgelerde özellikle USG'de o bölgeye kadar giden hastalık varsa kullanmak gerekmektedir. Yine kontrastlı BT, USG olarak tam emin olamadığımız lenf nodlarında özellikle medüller tiroid karsinomlu hastaların lenf nodlarında yol gösterebilir.



Şekil 3. Papiller tiroid kanseri tanılı 31 yaşında kadın hasta. Kontrastlı BT görüntülerinde sağda seviye 2-6'da ve inferiorda sağ paratrakeal bölgeye uzanan, kistik bazılarını kontrast madde tutan yaygın lenf nodu metastazları izleniyor (oklar)

BT: Bilgisayarlı tomografi

Moleküler Kesitsel Görüntüleme Ne Zaman?

BT ve MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ileri evre hastada faydalı olmakla birlikte temel olarak anatomik detaylara bağlı oldukları için başarıları düşüktür. Moleküler görüntüleme yöntemleri için kullanılan radyofarmasötikler canlı tümör hücresindeki metabolizma ve reseptör varlığı gibi özellikleri kullanarak tüm vücut değerlendirme imkanı sağlarlar. Bugüne kadar bu amaçla farklı mekanizmaları hedefleyen radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1). Ancak PET radyofarmasötikleri [F-18 FDG, F-18 DOPA ve Ga-68 somatostatin analogları (SSA)] gama kamera ile görüntü elde edilen geleneksel nükleer tıp tekniklerine kıyasla daha yüksek hassasiyet sunar ve bu nedenle bu derleme PET/BT görüntülemeye odaklanacaktır.

Diferansiyel Tiroid Kanserinde F-18 FDG PET/ BT

F-18 FDG PET/BT, DTK'de ilk evrelemede güncel kılavuzlarda önerilmemektedir (6). Bu tetkikin lenf nodu metastazını saptamadaki hassasiyeti MRG gibi düşük olup, %30-40 arasında değişmektedir. PET/BT, BT bileşeni sayesinde akciğer ve kemik metastazlarını da saptayabilir ancak, USG ile kıyasla lenf nodu metastazını değerlendirmede başarıları düşüktür. F-18 FDG PET/BT'nin lenf nodu değerlendirmede hassasiyetinin yanı sıra özgüllüğü de sınırlıdır. Hastalarda, özellikle jugulodigastik bölgede olmak üzere yanlış pozitif değerlendirmeye yol açabilecek enflamatuvar-reaktif lenf nodu tutulumu görülebilir (14).

Kim ve ark. (15), tiroidektomiden önce F-18 FDG PET/BT uygulanan düşük veya orta riskli DTK'li 60 hastayı geriye dönük olarak analiz etmiştir. Lenf nodu

Tablo 1. Tiroid kanserinde kullanılan radyofarmasötikler

Görüntüleme hedefi	PET radyofarmasötiği	SPECT radyofarmasötiği
Tutulmuş mekanizması		
Glukoz metabolizması GLUT taşıyıcı	F-18 FDG	
L-tip aminoasit taşıyıcı	F-18 DOPA	
Tümör reseptörü		
Somatostatin reseptör	Ga-68 DOTATATE Ga-68 DOTANOC	In-111-pentetreotide, Tc-99m -depreotide
Noradrenalin reseptör	I-123/131-MIBG	
Osteoblastik reaksiyon	F-18 NaF Ga-68 DOTA-zoledronate	Tc-99m MDP, HDP

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, MIBG: Meta-iyodobenzilguanidin

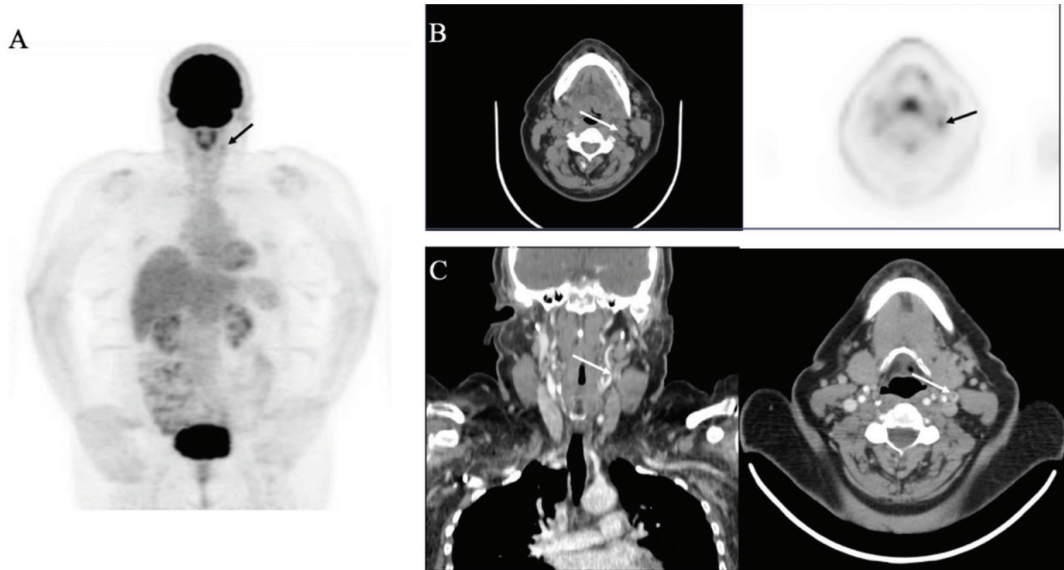
metastazlarını saptamada hassasiyet, negatif öngörü değeri (NÖD) ve özgüllük sırasıyla %10, %50 ve %90 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada büyük tümörler ve santral lenf nodu metastazı olması artmış FDG tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (15). F-18 FDG PET/BT'nin doğruluğunu, boyun USG'si ve kontrastlı BT ile karşılaştıran bir çalışmada PET/BT'nin tüm boyun seviyelerini (Seviye 1-6) değerlendirmede duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %30,4 ve %96 idi; ultrasonda bu oranlar sırasıyla %41,3 ve %97,4, kontrastlı BT'de ise %34,8 ve %96,2 olarak bulundu. PET/BT'nin lateral servikal lenf nodlarını (Seviye 1-5) değerlendirmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %50 ve %97 idi; USG'de bu değerler %53,9 ve %97,9; ve kontrastlı BT'de %42,3 ve %96,6 olarak bulunmuştur (16). Yapılan çalışmalarda boyun USG, FDG PET/BT ve kontrastlı BT'den üstün olduğu kanıtlanmıştır ve nodal durumun preoperatif değerlendirmesi için en iyi metodoloji olarak kabul edilmiştir (17). F-18 FDG PET/BT beraberinde kontrast verildiğinde daha başarılıdır (Şekil 4). Çok merkezli bir çalışmada F-18 FDG PET/BT kontrast kullanarak yapılmış ve standart kontrastlı boyun BT ile karşılaştırılmıştır. Kontrastlı F-18 FDG PET/BT'nin doğruluğu %81,2 iken standart kontrastlı boyun BT'nin %68,2 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada kontrastlı F-18 FDG PET/BT'nin boyun BT'den daha hassas olduğu ve (%65,8

vs. %44,7), daha yüksek NÖD değerine (%77,2 vs. %66,1) sahip olduğu bulunmuştur (18).

Tiroid kanserlerinde nüks ve uzak metastaz olasılığı DTK için düşüktür. Bu nedenle ileri evre metastaz şüphesi olmayan hastalarda rutin olarak kılavuzlarda bu amaçla ek görüntüleme önerilmemektedir (6,19).

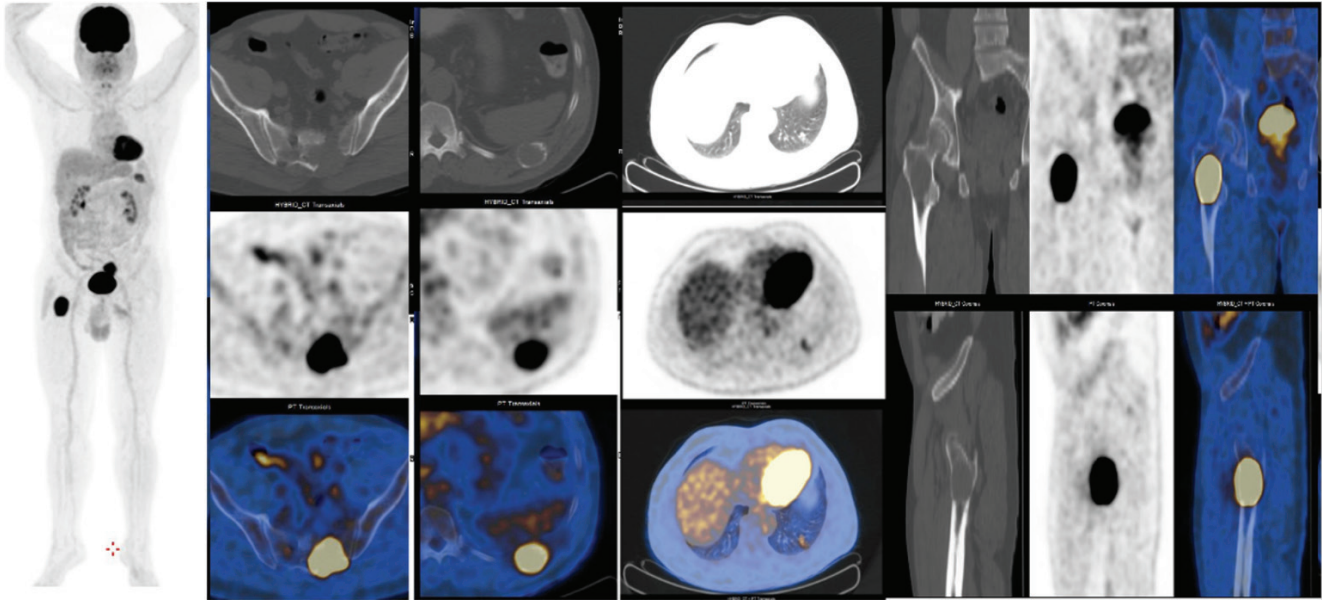
Peki hangi hastalarda ilk evrelemede uzak metastaz araştıracağız? Yapılan çalışmalarda uzak metastaz olasılığını öngören farklı parametreler tanımlanmıştır. Khan ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada uzak metastazları olan hastaların çoğunun erkek olduğunu, lenfovasküler invazyon, nodal metastaz, ekstratiroidal yayılım ve pozitif sınırlar gösterdiği, papiller tiroid kanserin tall cell veya az farklılaşmış varyantına, folliküler veya hurthle hücreli kanserlere ve büyük tümör hacmine sahip olduğunu bulmuştur ($p<0,05$) (20) (Şekil 5). Yine başka bir çalışmada Barbosa ve ark. (14) uzak metastazı en iyi öngören faktör olarak bilateral lateral servikal lenf nodu metastazı varlığı olarak bulmuştur. Bu hastalarda özellikle en sık uzak metastaz yeri olan akciğer için ek kesitsel görüntüleme düşünülebilir.

F-18 FDG PET/BT düşük risk DTK'li hastalarda ilk evrelemede önerilmez (6). Ancak anaplastik tiroid kanserlerinde, agresif seyir, artmış metastaz olasılığı ve yüksek FDG tutulumu nedeniyle primer evreleme amacıyla kontrastlı BT/MRG ve USG'ye ek olarak güncel



Şekil 4. Tiroid papiller kanseri, olan 65 yaşında kadın hasta. Boyun diseksiyonu sonrası artan Tg seviyeleri ile başvuruyor. Ultrasonografisi normal olarak değerlendirilen hastanın F-18 FDG PET/BT'sinde (A, B) seviye 2A lenf nodunda düşük düzeyde (SUVmaks: 1,5) non-spesifik olabilecek FDG tutulumu izleniyor (ok). Hastanın kontrastlı BT'lerinde (C) aynı lenf nodunda metastaz ile uyumlu patolojik kontrast tutulumu gözleniyor (ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 5. Elli yaşında folliküler tiroid kanserli erkek hasta. F-18 FDG PET/BT, sol akciğer alt lobda parankimal, sol 10. kosta posteriorda (SUVmaks: 7,8), sağ femur proksimalde-intertrokanterik (SUVmaks: 15,4), ve sakrum sol yarısında (SUVmaks: 12,7) yumuşak doku bileşeni de olan litik kemik metastazlarını gösteriyor

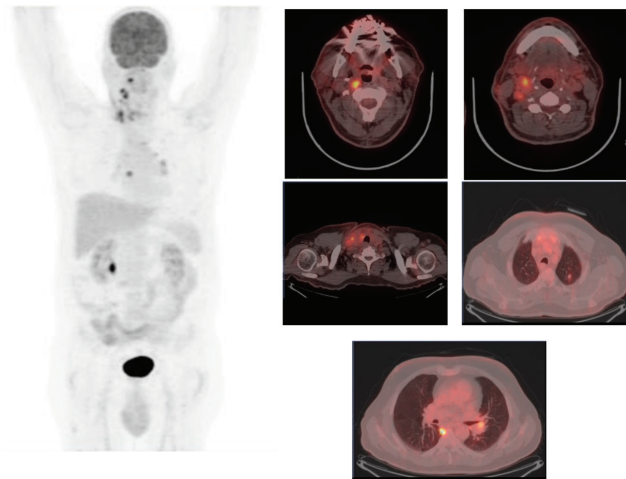
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

kılavuzlarda yer almaktadır (19) (Şekil 6). Bu iki grup arasındaki DTK'lerin agresif tümör alt tiplerinde (uzun hücreli, difüz sklerozan, solid trabeküler, hobnail ve insüler varyantlar gibi) de bölgesel ve uzak metastaz daha fazladır. Bu hastalarda, F-18 FDG PET/BT'nin rolü daha iyi değerlendirilmeli ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır. F-18 FDG PET/BT'nin faydalı olabileceği diğer bir grup hastada BRAF mutasyonu olan hasta grubudur. Santhanam ve ark. (21) yaptığı derleme ve meta analizde BRAF^{V600E} mutasyonu olan hastalarda FDG avid tümör olma olasılığını daha yüksek olarak bulmuştur [risk oranı (RO): 2,12 (GA: 1,53-3,00; p<0,01)]. Ortalama SUVmaks değeri de BRAF^{V600E}-pozitif olanlarda daha yüksek olarak bulunmuştur [(ortalama fark: 5,1 (GA: 4,3-5,8)] (21).

DTK'lerde kemik, karaciğer ve beyin metastazı nadirdir. Ancak agresif kötü prognozlu hastalık seyrinde bu olasılığın arttığı görülür. Karaciğer ve beyin metastazlarının incelenmesinde MRG tüm yöntemlerden üstündür. Çoğunlukla litik olan kemik metastazlarının değerlendirilmesinde FDG PET/BT veya MRG kullanılabilir (1).

Medüller Tiroid Kanseri

MTK, tiroidin nöroendokrin C-hücrelerinden kaynaklanır ve tiroid kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur



Şekil 6. Anaplastik tiroid kanseri tanısı olan 67 yaşında erkek hasta, primer cerrahi sonrası F-18 FDG PET/BT çekiliyor. PET/BT, sağ parafaringeal, seviye 2-6 lenf nodu, sol prevasküler, sol hiler lenf nodu ve akciğer metastazlarını gösteriyor

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

(22). MTK genellikle agresiftir; ilk başvuruda, hastaların sadece yaklaşık yarısında (%48) lokalize hastalık varken,%35-50'sinde tiroidin ötesinde çevre dokulara veya bölgesel lenf nodlarına ve %13'ünde tipik olarak

akciğere, kemiğe ve karaciğere olmak üzere uzak metastaz bölgelerine yayılım görülmektedir (22,23).

MTK evrelemesi diğer kanser tiplerine göre daha komplekstir. İlk evrelemede USG ve serum tümör belirteçleri ilk yapılacak tetkiklerdir. Bu hastalarda mutlaka genetik analiz yapılır. Ailesel MTK düşünülüyorsa klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile hiperparatiroidizm ve feokromasitomanın ekartasyonu gerekmektedir. MTK'de lenf nodu metastazlarının USG görünümü DTK'deki kadar tipik değildir. Metastatik lenf nodları hafif bir kortikal kalınlaşma veya küçük bir mikrokalsifikasyonla kendini gösterebilir. Tanıdaki USG, düşük hassasiyet ve yüksek lenf nodu metastazı yapma özelliği nedeniyle hastalara kalsitonin seviyelerine bağlı olarak lenf diseksiyonu önerilir (24). Bazal kalsitonin seviyeleri <400-500 pg/mL olan 300 hastanın hiçbirinde uzak metastaz saptanmamıştır (25). Bu nedenle kesitsel görüntüleme özellikle yüksek kalsitonin (>400 ng/mL) ve CEA seviyeleri, yüksek tümör yükü, boyunda yaygın hastalık olan hastalarda tercih edilir (26).

Kılavuzlarda, kesitsel görüntüleme olarak BT akciğer ve mediastinal metastazları yakalamak için en hassas yöntemdir. Karaciğer ve beyin metastazları için MRG tercih edilir. Kemik metastazları için ise konvansiyonel kemik sintigrafisi ve MRG uygulanabilir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzu (19), moleküler kesitsel görüntüleme yöntemlerinden Ga-68 DOTATATE-PET/BT kullanılabilirliğini söylemekle birlikte Avrupa Nükleer Tıp Derneği Kılavuzu daha yüksek doğruluğu nedeniyle F-18 DOPA-PET/BT önermektedir (27).

MTK'de tek başına yeterli bir görüntüleme yöntemi yoktur. Moleküler görüntüleme tetkikleri çoğunlukla nüks hastalıkta kullanılmakta olup, ilk evrelemede kullanım başarısını gösteren kısıtlı çalışma mevcuttur. Rasul ve ark. (28) cerrahi öncesi kontrastlı F-18 DOPA PET/BT'nin primer evrelemede MTK'li hastada değerini araştırmıştır. Bu çalışmada 32 hastanın 28'inde primerde artmış F-18 DOPA tutulumu görülmüştür (hassasiyet %88 SUVmaks: 10,5). Tutulum saptanamayan hastalar çoğunlukla küçük pT1a tümörler olarak bulunmuştur. Araştırmacılar santral ve lateral boyun metastazı için F-18 DOPA PET/BT'nin hassasiyetini sırasıyla %53 ve %73, USG için ise %20 ve %39 olarak bulmuştur. Yine bu çalışmada multivaryant analizde cerrahi sonrası persistan tümör riskini öngören tek parametre F-18-DOPA PET/BT N1b durumu olarak bulunmuştur ($p=0,016$, relatif risk 4,02) (28).

Nüks Hastalıkta Görüntüleme

Kontrastlı BT veya MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri nüks şüphesi olan hastalarda lokal invazyon ve hastalık yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır. BT boyunda USG'nin değerlendirmede zorlandığı bölgelerde ek katkı vermektedir. Toraks BT, akciğer parankim değerlendirmede en yüksek hassasiyete sahiptir. Karaciğer ve beyin değerlendirmede ise multiparametrik MRG tüm diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür.

Moleküler kesitsel görüntüleme yöntemlerine bakacak olursak bu yöntemlerden en sık kullanılanı FDG PET/BT'dir. MTK'de ise F-18 DOPA ve Ga-68 DOTATATE kullanım alanı bulunmuştur.

Diferansiyel Tiroid Kanserlerinde Nüks Hastalık Görüntüleme

F-18 FDG PET/BT

DTK'li hastalarda %30-40 hastada tümöral dokuda görülen iyot tutma eksikliği, I-131 tüm vücut taraması (TVT) ile metastatik yayılmanın saptanmasını ve takibinde I-131 tedavisini olanaksız hale getirir. Bu hastalarda mümkünse bu lezyonların saptanması ve cerrahi eksizyonu önemli hale gelmektedir. F-18 FDG PET/BT için ana endikasyon, yüksek veya artan tiroglobulin (Tg) seviyeleri, ancak negatif veya şüpheli USG ve negatif tanı ve tedavi sonrası I-131 TVT olmasıdır. Bu endikasyonlarda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğu üzerine yapılan meta-analizlerde, hassasiyet %82-88,5 ve özgüllük %83-84,7 olarak bulunmuştur (29,30).

F-18 FDG PET/BT'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri tetkik sırasında tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı olup, olmamasıdır. TSH uyarısı I-131 tutulumunu artırdığı gibi FDG tutulumunu da artırır (31,32,33). I-131 TVT başarısını artırmak için yapılan TSH uyarısı F-18 FDG PET/BT çekilecek bu hastalarda da denenmiştir. Chao ve ark. (34) yaptığı toplamda 168 hastalık meta-analizde TSH ile uyarılmış F-18 FDG PET/BT görüntülerinde uyarı olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gerçek-pozitif lezyon (OR: 2,45, %95 GA: 1,23-4,90) ve daha yüksek tümör-zemin aktiviteleri saptanmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda TSH uyarısı, klinik yönetimi 12/130 (%9) hastada değiştirmiştir (OR: 2,40, %95 GA: 1,11-5,22) (34). Bu sebeple eğer mümkünse özellikle Tg yüksekliği nedeni ile odak aradığımız hastalarda F-18 FDG PET/BT'yi TSH uyarısı altında yapmak gerekmektedir.

Mevcut "Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association - ATA*)" Kılavuzu, uyarılmış Tg seviyeleri >10

ng/mL olduğunda F-18 FDG PET/BT'nin yapılmasını önermektedir. F-18 FDG PET/BT pozitiflik oranı Tg seviyesi yükseldikçe artmasına rağmen, Tg seviyeleri <10 ng/mL olan DTK hastalarının %10-20'sinde de gerçek pozitif bulgular bildirilmiştir (35,36). Tg seviyeleri tek başına değil ancak ikilenme zamanıyla bakıldığında daha değerli olmaktadır. Giovanella ve ark. (37) biyokimyasal nüksü olan hastalarda Tg ikiye katlama süresinin, bağımsız olarak pozitif F-18 FDG PET/BT taramasını öngördüğünü öne sürmüşlerdir (37). Yazarlar yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT pozitif olanlarda Tg değerlerini negatif olanlara kıyasla daha yüksek olarak bulmuşlardır (medyan: 6,7 ng/mL, aralık: 0,7-73,6 ng/mL) vs (medyan: 1,8 ng/mL, aralık: 0,5-4,9 ng/mL; $p < 0,001$). Gerçek pozitif 44/49 (%94) hastada Tg ikilenme zamanı <1 yıl iken, negatif olarak rapor edilen 40/42 hastada (%95) stabil veya artan Tg ikilenme zamanı rapor edilmiştir ($p < 0,001$). Yazarlar F-18 FDG PET/BT başarısı için LT4 tedavisi altında serum Tg seviyelerinin >5,5 ng/mL ve Tg-DT <1 yıl olmasını optimal değer olarak bulmuştur.

Tanısal I-131 TVT'nin düşük duyarlılığı göz önüne alındığında, en önemli konulardan biri tedavi sonrası I-131 TVT'nin F-18 FDG-BT ile karşılaştırılmasıdır. Lebouleux ve ark. (38) yüksek serum Tg seviyeleri olan hastalarda tedavi sonrası I-131 TVT'nin F-18 FDG PET/BT'ye karşı duyarlılığını değerlendirdi. DTK nüksünü tespit etmedeki duyarlılık, F-18 FDG PET/BT için sırasıyla %88 ve tedavi sonrası I-131 TVT için %16 idi ($p < 0,01$). F-18 FDG PET/BT, 22 hastada anormaldi, bunlardan sadece beşinde anormal tedavi sonrası I-131 TVT vardı. Yazarlar, ablasyon sonrası normal bir I-131 TVT'den sonra Tg seviyelerine dayalı nüks şüphesi olan hastalarda, F-18 FDG PET/BT'nin, yüksek doz tedavi sonrası I-131 TVT'ye göre hastalığı daha iyi lokalize edebildiği sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Kim ve ark. (39) ilk tedaviden sonra yüksek uyarılmış Tg ve negatif F-18 FDG-PET/BT olan 39 hastada ikinci ampirik I-131 terapisinin ve tedavi sonrası I-131 TVT'nin ne tanısal ne de terapötik olarak yararlı olmadığını bildirmiştir.

Diğer bir konu, serum Tg ölçümünü etkileyen ve çoklukla yanlış negatif yapan anti-Tg otoantikörlerinin (TgAb) varlığı ile ilgilidir. DTK hastalarının takibi sırasında artan serum TgAb seviyeleri, saptanamayan serum Tg seviyeleri ile kalıcı veya tekrarlayan DTK için iyi bir biyobelirteç gibi görünmektedir (40). Progresif ve/veya kalıcı (>2 yıl) olarak yüksek TgAb düzeyleri ve negatif I-131 TVT olan DTK hastalarında tekrarlayan ve/veya metastatik hastalıkları saptamada F-18 FDG PET/BT faydalı olabilir. Yapılan bir meta-analizde bu hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri

sırasıyla %84 ve %78 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin pozitif olabilirlik (Likelihood ratio) oranı 3,8 (%95 GA; 2,5-5,7) ve negatif olabilirlik oranı 0,21 (%95 GA: 0,14-0,30) olarak saptanmıştır (40).

F-18 FDG PET/BT prognostik bilgi de sağlamaktadır. Bu alandaki en önemli klinik makale, 400 DTK hastasında FDG tutulumunu retrospektif olarak analiz eden Robbins ve ark. (41) çalışmasıdır. Yazarlar, cinsiyet, yaş, serum Tg düzeyleri, evre, histoloji, radyoiodot aviditesi, F-18 FDG-PET pozitifliği, FDG-avid lezyonların sayısı ve en aktif lezyonların glikolitik oranı gibi klinik parametrelerin prognostik değerini incelemişlerdir. Çok değişkenli analizde, sadece yaş ve F-18 FDG PET/BT sonuçlarının hayatta kalma ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Dahası, sağkalım ile hem en aktif lezyonların glikolitik oranı hem de FDG-avid lezyonların sayısı arasında önemli ters ilişkiler bulunmuştur (41). FDG PET aynı zamanda I-131 tedavisinin başarısını da öngörmektedir. Yapılan çalışmada FDG pozitif olan metastazların I-131 tutsa bile tedaviye iyi cevap vermediği ve negatif olanlara kıyasla bu metastazların daha kısa sürede progrese olduğu bulunmuştur (42).

Medüller Tiroid Karsinomda Nüks Hastalık

MTK erken dönemde yakalanmadığı sürece sıklıkla metastatik olarak seyreden bir hastalıktır. Sınırlı hastalığı olan hastalar cerrahiye iyi yanıt verse de, hastaların %50'den fazlasında lenf nodu veya uzak metastazlar mevcuttur (43). Mevcut klinik kılavuzlara göre, nüks hastalık olan bu tür olgularda genellikle servikal lenf nodu metastazları olduğundan, <150 pg/mL düzeylerinde serum kalsitonini olan hastalarda klinik muayene ve boyun USG gereklidir. Postoperatif kalsitonin >150 pg/mL ve/veya kısa sürede kalsitonin/CEA değeri iki katına çıkan hastalarda USG, BT ve MRG ve kemik sintigrafisi önerilir (28). MTK nükslerini veya metastazlarını ortaya çıkarmak için tek başına yeterli bir tanısal görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle, birçok görüntüleme yönteminin eşzamanlı kullanımı gereklidir. Günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri USG, kontrastlı BT, MRG ve moleküler görüntülemedir (Sintigrafi veya PET/BT) (1).

Gama kamera ve PET/BT cihazlarında, moleküler görüntüleme amacıyla, farklı radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1) (44). Günümüzde daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle PET radyofarmasötikleri tercih edilmektedir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology - ESMO) ve ATA kılavuzları PET/BT kullanımını rutin önermese de (6,24). NCCN

kılavuzu nüks hastalıkta kalsitonin seviyeleri 150 pg/mL'den yüksek olan hastalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT'yi önermektedir (19). Daha yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, F-18 DOPA, ise MTK'li hastalar için kullanılması gereken ilk radyofarmasötik olarak Avrupa Nükleer Tıp Birliği Kılavuzu tarafından önerilmiştir (27). Bununla birlikte, F-18 DOPA, bir siklotron ihtiyacı nedeniyle her PET merkezinde bulunmaz ve düşük bir sentez verimine (<%25) sahiptir. Bu nedenle alternatif olarak yaygınlığı ve ulaşılabilirliği açısından Ga-68 DOTATATE sıklıkla kullanılmaktadır. Teranostik bir tedavi seçeneği sağlama yeteneği Ga-68 DOTATATE'nin en büyük avantajıdır. Hassasiyeti düşük olmakla birlikte özellikle agresif formlardaki başarısı nedeniyle F-18 FDG PET/BT de alternatif bir seçenektir.

F-18 FDG PET/BT

MTK'li hastalarda F-18 FDG PET/BT ile ilgili makalelerin çoğu genel olarak, tekrarlayan MTK'li hastalarda rapor edilmiştir. Retrospektif yapılan çalışmalarda hasta bazlı duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %17 ile 93 ve %68 ile 92 arasında değişmektedir (27). Bu tür heterojen bulgular, muhtemelen farklı teknik protokoller ve çalışmalarda benimsenen farklı hasta dahil etme kriterleri ile ilişkilidir. Yine yapılan meta-analiz çalışmalarına dayanarak, tekrarlayan MTK'de F-18 FDG PET/BT'nin hasta bazlı tespit oranı %59 (%95 GA: %54-63) ile %69 (%95 GA: %64-74) arasında değişmektedir (45,46). Sonuç olarak, tümör belirteçleri yüksek MTK'li hastalarda negatif F-18 FDG PET/BT oranı %30-40 hastada bildirilmiştir. Ancak, F-18 FDG PET/BT'nin genellikle önceki negatif kesitsel anatomik çalışmalardan sonra kullanıldığı dikkate alınmalıdır. Serum kalsitonin ve CEA seviyeleri ile F-18 FDG PET/BT duyarlılığı arasında pozitif bir ilişki vardır. F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı, daha kısa serum kalsitonin ve CEA ikiye katlanma süreleri olan hastalarda artar ve bu da F-18 FDG PET/BT'nin, yavaş ilerleyen hastalığı olanlara kıyasla daha agresif hastalığı olan hastalarda yararlılığını teyit eder (47,48).

Ga-68 DOTATATE

MTK'deki değişken somatostatin reseptör ekspresyonu nedeniyle diğer NET'lere kıyasla MTK'de Ga-68 DOTATATE tutulumu daha düşüktür (44,49). Tekrarlayan MTK'yi tespit etmede Ga-68 SSA, %25 ile 100 arasında değişen bir hasta bazlı hassasiyet aralığı göstermiştir (27). Ga-68 DOTATATE PET/BT, birçok merkezde bulunması nedeniyle, alternatif bir radyofarmasötik olarak kullanılmış ve MTK'nin

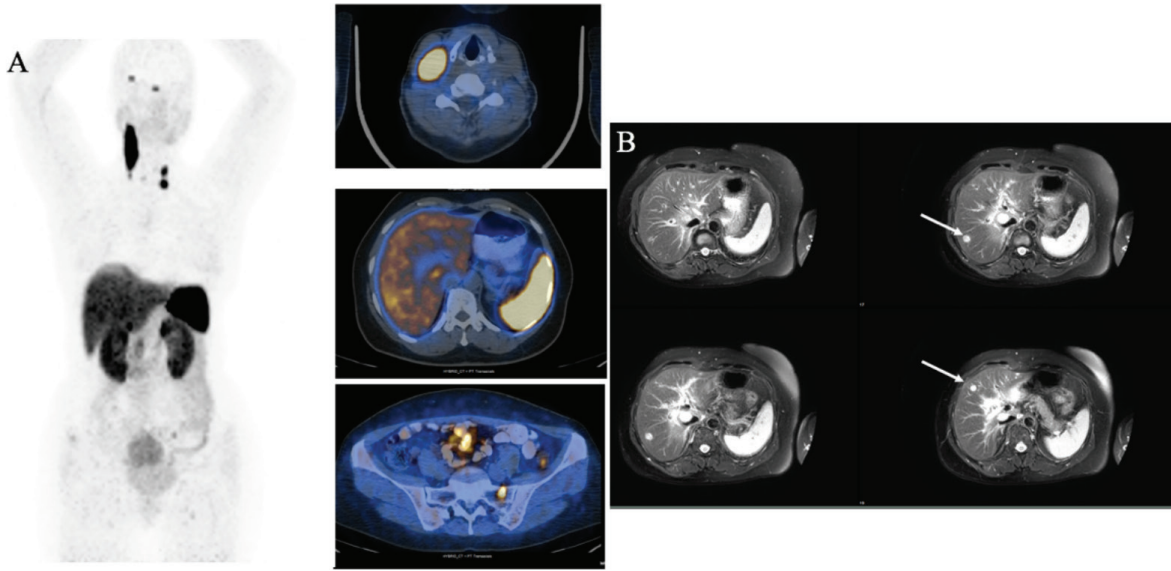
saptanmasında kabul edilebilir etkinlik göstermiştir. MTK'li sınırlı sayıda hastada Tran ve ark. (50) Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin diğer modalitelerde görülen aktif hastalığın varlığını doğruladığını veya daha önce şüphelenilmeyen lezyonları tespit ettiğini saptamıştır. Bu çalışmada en az 3 olguda Ga-68 DOTATATE PET/BT, diğer görüntüleme yöntemlerinin toplamından çok daha fazla lezyon göstermiştir (50). Bizim yaptığımız çalışmamızda da Ga-68 DOTATATE PET/BT, kemik ve lenf nodu metastazlarını tespit ederek 14/38 (%37) hastada konvansiyonel görüntülemeyle daha iyi performans göstermişti. Ga-68-DOTATATE tutulum değeri MTK (medyan SUVmaks: $2 \pm 7,39$) hastalarında düşük olmasına rağmen, kemikler ve lenf düğümlerindeki düşük arka plan aktivitesi nedeniyle PET/BT'nin duyarlılığı azalmamaktadır (51). PET'nin kemik metastazlarının saptanmasındaki üstünlüğü de çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Castroneves ve ark. (52) Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin kemik taramasına (%44) kıyasla kemik metastazları için daha yüksek duyarlılığa (%100) sahip olduğunu ve diğer modalitelerin yerine geçmek için de kullanılabileceğini göstermiştir (52). Karaciğerdeki artmış fizyolojik aktivite Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin duyarlılığını azaltır. Bizim çalışmamızda da konvansiyonel görüntülemenin Ga-68 DOTATATE PET/BT'den daha iyi performans gösterdiği hastaların çoğunda hepatik metastaz vardı. MRG, karaciğer metastazı şüphesi olan hastalarda tercih edilen yöntemdir ve tüm PET radyofarmasötiklerinden üstündür (51,53) (Şekil 7): LN metastazının saptanması için USG tercih edilir, ancak duyarlılığı USG uzmanının deneyimine ve kullanılan malignite kriterlerine bağlı olarak %29 ile 100 arasında değişir. Hasta grubumuzda 5/38 hastada Ga-68 DOTATATE PET/BT konvansiyonel yöntemlerle gözden kaçan lenf nodu metastazlarını tespit ederek tekrarlayan boyun cerrahisinin, PET/BT kılavuzluğunda ve peri-operatif izaretleme ile, gerçekleşmesini sağlamıştır (47,54).

Tirozin kinaz inhibitörleri, kemoterapi ve radyasyon tedavisi bu hastalar için mevcut tedavi seçenekleridir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalar için alternatif seçenekler arasında peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) yer alır. ESMO kılavuzlarının (24) bahsettiği gibi, yüksek Ga-68 DOTATATE tutulumu gösteren hastalarda PRRT seçilmiş MTK olgularında bir tedavi seçeneğidir (55). Gerek ek metastatik odak saptayarak gerekse de PRRT'ye imkan vermesi nedeniyle MTK'li hastalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT tedavi kararını değiştirmektedir. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen tüm bu özellikler değerlendirildiğinde Ga-68 DOTATATE PET/BT 13/38 (%34) hastada tedavi yönetimini değiştirdi (51).

F-18 DOPA

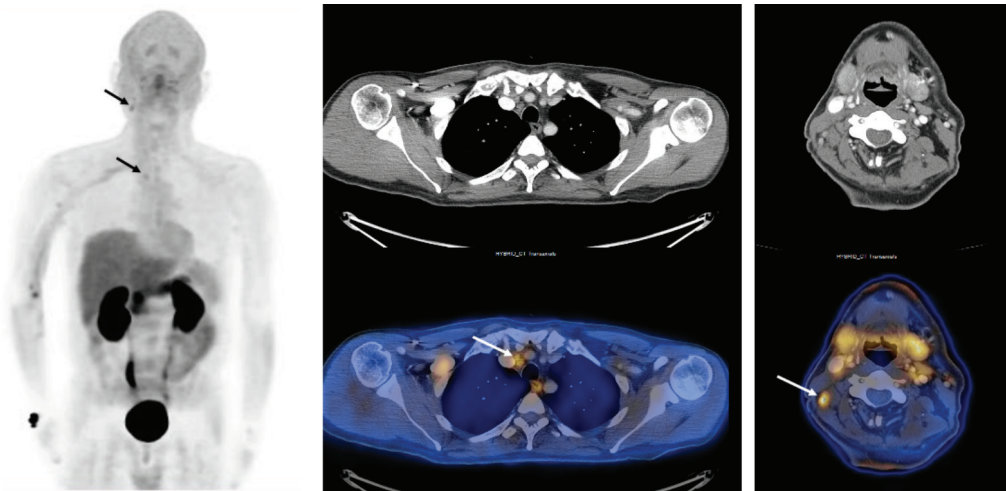
Yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, F-18 -DOPA MTK'li hastalar için ilk tercih edilecek radyofarmasötik olarak yakın zamanda Avrupa Nükleer Tıp Birliği kılavuzları tarafından nüks hastalıkta önerilmiştir (27) (Şekil 8). Yapılan çalışmalarda nüks hastalıkta rapor edilen

hassasiyet %45-93 arasında değişmektedir. Bir meta analizde F-18 DOPA PET/BT'nin hassasiyeti %72 (%95 GA: %58-74) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada nüks/metastatik hastalık saptama oranları yüksek serum kalsitonin seviyeleri [≥ 1000 ng/L (%86)] ve kısa kalsitonin ikilenme zamanı [< 24 ay (86%)] ile ilişkili olarak rapor



Şekil 7. Kalsitonin düzeyleri yüksek 50 yaşında MTK'li hasta. Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde cerrahi sonrası bilateral servikal lenf nodu ve kemik metastazlarında yüksek Ga-68 DOTATATE tutulumu gözleniyor. Karaciğerde sağ lobda zemin aktiviteden net ayrılamayan metastaz şüphesi mevcut (A). T2 ağırlıklı SPIR MRG görüntüleri karaciğerdeki metastazları PET/BT'deki şüpheli lezyona ek lezyonlar da saptayarak daha başarılı gösteriyor (B) (oklar)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MTK: Medüller tiroid kanseri



Şekil 8. Nüks MTK'li 46 yaşında hasta kalsitonin seviyeleri 400 pçq/mL. F-18 DOPA görüntüleri seviye sağ 2 ve sağ seviye 7-paratrakeal bölgede metastatik lenf nodlarını gösteriyor (SUVmaks: 3) (oklar)

MTK: Medüller tiroid kanseri

edilmiştir (56). Golubić ve ark. (57) nüks MTK'li 28 hastada yaptıkları çalışmada F-18 DOPA PET/BT, 16/28 (%57) hastada çoğunlukla boyun ve mediastinal lenf nodu bölgesinde olmak üzere nüks lezyon bulmuştur. Bu yöntem altı hastada diğer yöntemlerle o zamana kadar saptanmamış kemik metastazı göstermiştir. Kalsitonin seviyeleri ile pozitiflik artmakla birlikte 4 hastada <49,9 pmol/L değerlerde bile F-18 DOPA PET/BT odak saptayabilmiştir. Bu çalışmada pozitif olan hastalarda F-18 DOPA PET/BT klinik yönetimi değiştirmiştir (57).

F-18 DOPA PET/BT'yi diğer radyofarmasötiklerle kıyaslayan sınırlı sayıda yapılmış çalışma bulunmaktadır. On sekiz nüks MTK'li hastada yapılan çalışmada, fokal patolojik tutulum F-18 DOPA ile 15 hastada, F-18 FDG ile ise 11 hastada saptanmıştır. Sekiz hastada her iki yöntemde aynı sayıda lezyon, 5 hastada sadece F-18 DOPA PET/BT'de lezyon, 2 hastada ise F-18 DOPA PET/BT ile FDG PET/BT'den daha az lezyon saptanmıştır. Bir hastada ise F-18 DOPA PET/BT negatif iken sadece FDG-PET/BT'de anormal tutulum saptanmıştır. F-18 FDG PET ile SUVmaks değerleri F-18 DOPA değerlerine göre daha yüksek olarak bulunmuştur (ortalama 12,7+/-4,1 vs. 5,5+/-2,1, p<0,05). Bu çalışmada kalsitonin seviyeleri PET-pozitif hastalarda negatiflere göre daha yüksek olarak bulunmuş ama radyofarmasötikler arasında fark saptanmamıştır (58). Diğer bir çalışmada F-18 DOPA ve F-18 FDG hassasiyeti %66,7 vs. 50; (p<0,01) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tek başına FDG'nin saptadığı hasta olmamıştır. Hasta başına hassasiyet hem F-18 DOPA hem de F-18 FDG için kalsitonin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Kalsitonin seviyeleri ≥ 150 pg/mL vs. <150 pg/mL olan hastalarda hassasiyet F-18 DOPA için %90,9 vs. %28,6 (p=0,013), F-18 FDG PET/BT için %72,7 vs. %14,3 (p=0,025) olarak rapor edilmiştir. CEA ≥ 5 ng/mL olan hastalarda saptama oranı F-18 DOPA için %81 ve F-18 FDG PET/BT için %72,7 olarak bulunmuştur (59). Sadece bir çalışmada 3 radyofarmasötik karşılaştırılmıştır. Treglia ve ark. (60) 18 hastada F-18 DOPA, Ga-68 SSA ve F-18 FDG PET hassasiyetini sırasıyla %72,2, 33,3 ve 16,7 (p<0,01) olarak bulmuştur. Bu çalışmada toplamda PET-BT ile 72 lezyon saptanmıştır. Bu lezyonların %85'i F-18 DOPA ile, %20'si Ga-68 SSA PET/BT ile ve %28'i F-18 FDG PET/BT ile bulunmuştur (60). Bu radyofarmasötiklerin (F-18 DOPA, F-18 FDG and Ga-68 SSA) hastaya verdiği radyasyon dozu da benzer olarak bulunmuştur (27). Özetleyecek olursak F-18 DOPA PET/BT özellikle kontrastlı BT eşliğinde yapılırsa MTK'de USG'ye ek olarak ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Yapılan çalışmalarda özellikle agresif ve daha kötü diferansiye tümörlerde F-18 PET/BT'nin de ek katkı sunabileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Özellikle ileri evre ve agresif tipteki tiroid kanserlerinde USG ve I-131 TVT görüntüleme yöntemleri tek başına yetersiz kalmaktadır. Kontrastlı BT, USG'nin göremeyeceği pek çok yerde kontrast tutan metastazları gösterebilmesi nedeniyle tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. MRG, lokal invazyon değerlendirmesinde, karaciğer, ve beyin metastazı şüphesinde tercih edilmelidir. PET radyofarmasötikleri standart görüntülemelerin yetersiz kaldığı pek çok tiroid kanserinde tüm vücut hastalık yaygınlığını görüntüleme imkanı verir ve prognostik bilgi sağlar.

Kaynaklar

1. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. *J Thyroid Res* 2019;2019:1893047.
2. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg* 2020;271:21-93.
3. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995;170:467-470.
4. Cho SJ, Lee JH, Suh CH, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI for detection of cartilage invasion for primary tumor staging in patients with laryngo-hypopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30:3803-3812.
5. Zhang Y, Liang BL, Gao L, Zhong JL, Ye RX, Shen J. Clinical significance of diffusion-weighted MRI with STIR-EPI in differential diagnosis of cervical lymph nodes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007;29:70-73.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
7. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:4635-4647.
8. Park JE, Lee JH, Ryu KH, et al. Improved Diagnostic Accuracy Using Arterial Phase CT for Lateral Cervical Lymph Node Metastasis from Papillary Thyroid Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:782-788.
9. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-1558.

10. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-878.
11. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 2014;36:191-202.
12. Yoon JH, Kim JY, Moon HJ, et al. Contribution of computed tomography to ultrasound in predicting lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1734-1741.
13. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015;193:731-737.
14. Barbosa MP, Momesso D, Bulzico DA, et al. Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence/persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:584-589.
15. Kim BS, Kim SJ, Kim IJ, Pak K, Kim K. Factors associated with positive F-18 flurodeoxyglucose positron emission tomography before thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22:725-729.
16. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:402-407.
17. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K. The accuracy of (18) [F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34:2564-2569.
18. Chong A, Ha JM, Han YH, et al. Preoperative Lymph Node Staging by FDG PET/CT With Contrast Enhancement for Thyroid Cancer: A Multicenter Study and Comparison With Neck CT. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017;10:121-128.
19. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1429-1440.
20. Khan U, Al Afif A, Aldaihani A, et al. Patient and tumor factors contributing to distant metastasis in well-differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;49:78.
21. Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The Relationship of Brafv600e Mutatron Status To Fdg Pet/Ct Avidity In Thyroid Cancer: A Review And Meta-Analysis. *Endocr Pract* 2018;24:21-26.
22. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-217.
23. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18:1093-1100.
24. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30:1856-1883.
25. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655-2663.
26. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
27. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:61-77.
28. Rasul S, Hartenbach S, Rebhan K, et al. [18F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2159-2169.
29. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30:639-650.
30. Miller ME, Chen Q, Elashoff D, Abemayor E, St John M. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma: meta-analysis and literature review. *Head Neck* 2011;33:562-565.
31. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T. Influence of TSH on uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:507-512.
32. Tuncel M, Aydin D, Yaman E, et al. The comparative effects of gene modulators on thyroid-specific genes and radioiodine uptake. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:281-288.
33. Tuncel M. Thyroid Stimulating Hormone Receptor. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:87-91.
34. Chao Ma, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:177-183.
35. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2011;41:121-138.
36. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum thyroglobulin

- and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck* 2012;34:626-631.
37. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:874-880.
 38. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22:832-838.
 39. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, et al. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1169-1173.
 40. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Shim SR. Diagnostic performance of PET in thyroid cancer with elevated anti-Tg Ab. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:643-652.
 41. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505.
 42. Wang D, Bai Y, Huo Y, Ma C. FDG PET Predicts the Effects of 131I and Prognosis for Patients with Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res* 2020;12:13223-13232.
 43. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
 44. Treglia G, Giovanella L, Rufini V. PET and PET/CT imaging in thyroid and adrenal diseases: an update. *Hormones (Athens)* 2013;12:327-333.
 45. Rubello D, Rampin L, Nanni C, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:581-586.
 46. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4590-4597.
 47. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:385-393.
 48. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging* 2012;2012:324686.
 49. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, Salvatori M. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1783-1787.
 50. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, 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. *Hell J Nucl Med* 2015;18:19-24.
 51. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N. Clinical impact of 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2020;34:663-674.
 52. Castroneves LA, Coura Filho G, de Freitas RMC, et al. Comparison of 68Ga PET/CT to Other Imaging Studies in Medullary Thyroid Cancer: Superiority in Detecting Bone Metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3250-3259.
 53. Pühr-Westerheide D, Cyran CC, Sargsyan-Bergmann J, et al. The added diagnostic value of complementary gadoteric acid-enhanced MRI to 18F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Imaging* 2019;19:73.
 54. Tuncel M, Süslü N. Radioguided occult lesion localization in patients with recurrent thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:1757-1766.
 55. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
 56. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:1290-1299.
 57. Golubić AT, Pasini Nemir E, Žuvić M, et al. The value of 18F-DOPA PET/CT in patients with medullary thyroid carcinoma and increased calcitonin values. *Nucl Med Commun* 2017;38:636-641.
 58. Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M, et al. Dual PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:414-421.
 59. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vázquez R, et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2004-2013.
 60. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:569-580.