



TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGN VE BENİGN AYRIMINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS İNCELEMENİN YERİ

THE ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DISCRIMINATION OF MALIGNANT AND BENIGN THYROID NODULES

Ömer ÖZÇAĞLAYAN¹, Tuğba İlkem K. ÖZÇAĞLAYAN¹, Ahmet Mesrur HALEFOĞLU²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
² Sağlık Bilimler Üniversitesi, Şişli Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin (DAMRG) tiroid nodüllerinde malign-benign ayrımındaki yerini araştırmak idi.

Materyal ve Metot: Çalışmaya tiroid nodülü ve patolojik tanısı olan 39 hasta ve 40 nodül dahil edildi. İzlendi nodüller, DAMRG ile incelendi ve elde edilen Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerleri ve patolojik sonuçlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Nodüllerin 9'u malign, 31'i benign karakterdeydi. Malign ve benign nodüllerin ortalama ADC değerleri sırasıyla $(1,60 \pm 0,29) \times 10^{-3}$ sn/mm² ve $(2,14 \pm 0,39) \times 10^{-3}$ sn/mm² bulundu. Malign ve benign nodüllerin ADC değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlendi ($p < 0,001$). Receiver Operator Coefficient (ROC) analizi ile malign nodüllerde cut-off değer $1,67 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak hesaplandı.

Sonuç: ADC değerleri, benign ve malign tiroid nodüllerini ayırmak için non-invaziv bir tanı metodu olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: difüzyon ağırlıklı MRG, tiroid nodülü, neoplazi

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the role of the Diffusion Weighted Imaging (DWI) sequences in diagnosis of malignant and benign nodules of thyroid nodules.

Materials and Methods: Thirty nine patients and forty nodules were enrolled to the study. The observed nodules were examined with DWI. Relationship between obtained Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values and pathological results were statistically evaluated.

Results: There were 9 malignant and 31 benign nodules. Mean ADC values were evaluated $(1,60 \pm 0,29) \times 10^{-3}$ sn/mm² for malignant, and $(2,14 \pm 0,39) \times 10^{-3}$ sn/mm² for benign nodules, respectively. There was a statistical difference between ADC values of malignant and benign nodules ($p < 0,001$). The ADC cut-off value of malignant nodules was $1,67 \times 10^{-3}$ sn/mm² with Receiver Operator Coefficient (ROC) analysis.

Conclusion: ADC values might be used as a non-invasive diagnostic tool for discriminating the malignant and benign thyroid nodules.

Keywords: Diffusion weighted MRI, thyroid nodule, neoplasia

GİRİŞ

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi rutin hale gelmiştir. Malign-benign nodül ayrımında ultrasonografik görüntü özelliklerine göre belirli kriterler belirlenmiştir¹. Ancak tanı için histopatolojik verifikasyon hala geçerliliğini korumaktadır².

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümöral lezyonların tanısında oldukça önemli bilgiler vermektedir. Çoğu malign kitle ve

metastazlar Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)'de difüzyon kısıtlaması göstermektedir.

Bu durum malign kitlelerin belirlenmesinde DAG'i daha önemli bir noktaya getirmiştir³.

Bu çalışmanın amacı, DAG ile elde edilen ADC değerlerinin malign ve benign tiroid nodüllerindeki olası farklılığı araştırmak idi.

MATERYEL METOT

Çalışma lokal etik kurul tarafından kabul edilmiştir. Çalışmaya Mart 2010 ile Nisan 2011

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Özçağlayan
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD
E-posta: omer.ozcaglayanr@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 01.03.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 17.07.2019

tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ultrasonografi eşliğinde İİAB ile sitolojik tanısı olan 39 hastada 40 tiroid nodülü dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri 10 mm'den küçük nodülü olanlar, kalp pili olan hastalar, klostrifobik hastalar olarak belirlendi.

MR protokolü:

Tüm hastaların çekimleri 1,5T Signa™ Excite, GE™ Medical Systems, Milwaukee, WI MR cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara T2 Ağırlıklı (T2A) Fast Spin Echo (FSE) ve yüksek b değerli ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$) difüzyon ağırlıklı sekanslar alındı. DAG single shot ekoplanar görüntüleme sekansı ile elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme parametreleri TR (Time of Repetition):8000 msn, TE (Time of Echo):95,1 msn, FOV (Field of View):16 mm, Matrix:128x128, kesit kalınlığı:5 mm, gap: 0 mm, $b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi. Ham difüzyon dataları iş istasyonuna (Advantage™ Windows 4.2; GE™ Medical Systems, Milwaukee, WI) aktarıldı ve cihazın yazılım programı (Functool™; GE™ Medical Systems, Milwaukee, WI) ile işlendi. Compute işlemi yapılarak ortalama difüzyon katsayısı haritası elde edildi.

T2A sekansta tiroid nodüllerinin lokalizasyonu tesbit edilerek boyutları ölçüldü. ADC haritası üzerinden ROI (Region of interest) ölçümü yapılarak ADC değerleri belirlendi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için NCSS™ (Number Cruncher Statistical System) 2007 ve PASS™ (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software, Utah, USA. Programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanısıra niceliksel verilerin değerlendirilmesinde

Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Benign ve malign lezyonların yaşa göre dağılımı Student t test ile cinsiyete göre dağılımı ki kare testi ile belirlendi. ADC için cut off saptanmasında ve testin doğruluğunun belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Coefficient) testi uygulandı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların 7'si erkek, 32'si kadındı. Yaş ortalaması $51,75\pm14,22$ idi. Nodüllerin 9'u malign, 31'i benign olarak değerlendirildi. Bir hastanın tiroid bezindeki iki nodül incelendi. Tanılara göre demografik özellikler ve nodüllere ait tanımlayıcı bulgular Tablo1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Tanılara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi. Ort:Ortalama, SD: Standart Deviasyon.

	Tanı (Ort±SD)		p
	Benign	Malign	
^a Yaş (yıl)	53,35±13,78	49,67±16,32	0,624
^b Cinsiyet	n (%)	n (%)	
	Kadın	24(%77,4)	9(%100)
	Erkek	7(%22,6)	0

^aStudent t test

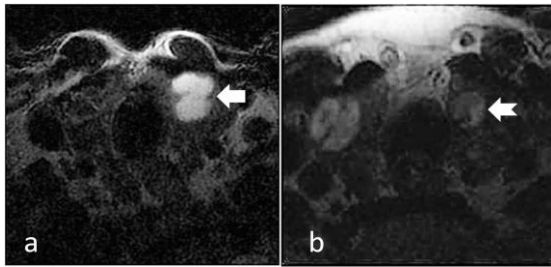
^bKi kare test

Tablo 2: Benign ve malign lezyonların dağılımları

	n	%
Benign	31	77,5
Malign	9	22,5

T2A incelemede benign lezyonlar parankime göre hiperintens, malign lezyonlar hipointens olarak izlendi (Şekil 1).

Ortalama ADC değerleri sırasıyla malign olgularda $(1,60\pm0,29)\times10^{-3} \text{ sn}/\text{mm}^2$ ve benign olgularda $(2,14\pm0,39)\times10^{-3} \text{ sn}/\text{mm}^2$ (Tablo 4) olarak ölçüldü (Şekil 2 ve 3).



Şekil 1: a)T2A inceleme tiroid sol lobunda hiperintens karakterde lezyonu gösteriyor (beyaz ok). Lezyonun patolojik sonucu koloidal nodül. b) Tiroid sol lobunda T2A'da hipointens lezyon izleniyor (beyaz kuyruklu ok). Patoloji sonucu papiller karsinom.

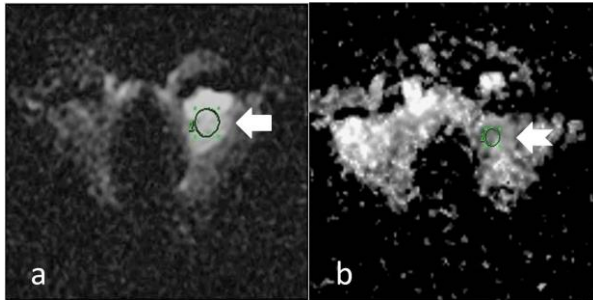
Tablo 3: Tanılara göre hasta dağılımı

	n	%
Adenomatöz nodül	7	17,5
Anaplastik kanser	1	2,5
Benign foliküler nodül	9	22,5
Foliküler kanser	1	2,5
Hiperplastik nodül	4	10
Koloidal nodül	11	27,5
Papiller kanser	7	17,5
Toplam	40	100

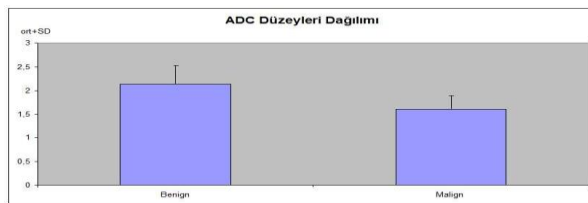
Tablo 4: Tanılara göre ADC düzeylerinin değerlendirilmesi

	ADC		^a p
	Ortalama	SD	
Benign	2,14	0,39	0,001
Malign	1,60	0,29	

^aStudent t test



Şekil 2: a) Şekil 1a'daki koloidal nodüle ait ADC haritası (beyaz ok). Lezyonun ADC değeri $2,50 \times 10^{-3} \pm 0,0336 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçüldü. b) Şekil 1b'deki papiller kanser tanılı nodülün (beyaz kuyruklu ok) ADC değeri ise $1,52 \times 10^{-3} \pm 0,0495 \times 10^{-3}$ sn/mm² idi.



Şekil 3: Diagram, benign ve malign olgularda ADC düzeylerini göstermektedir.

ROC analizi uygulandığında ADC açısından az değeri 0,98 ($p=0,001$), eşik ADC değeri $1,67 \times 10^{-3}$ sn/mm², duyarlılık %66,7, özgüllük %83,9, pozitif kestirim değeri %54,6, negatif kestirim değeri %89,7 olarak ölçüldü (Tablo 5).

Tablo 5: ADC için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları

ADC	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri
1,77	77,78	74,19	46,67	92,00
1,76	66,67	74,19	42,86	88,46
1,74	75,00	77,42	46,15	92,31
1,67	66,67	83,87	54,55	89,66
1,59	66,67	90,32	66,67	90,32
1,52	55,56	93,55	71,43	87,88
1,48	33,33	93,55	60,00	82,86

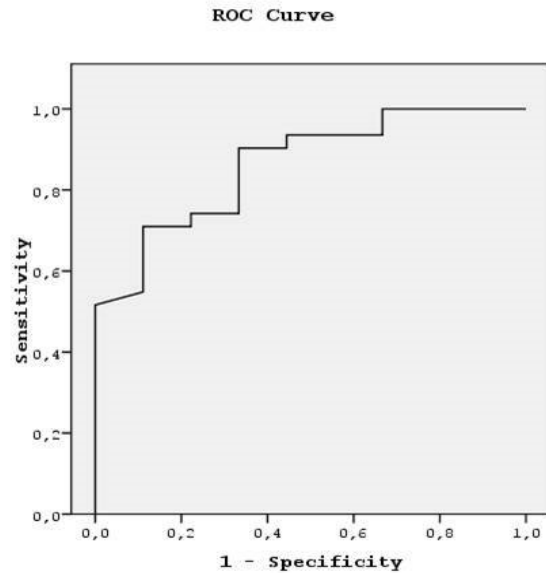
Elde edilen ROC eğrisinde (Şekil 4) altta kalan alan %86,2, standart hata %6 olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Eğri altıda kalan alana ait istatistiksel veriler

Eğrinin Altında Kalan Alan				
Alan	Standart Hata (a)	p	%95 Güven aralığı	
			Üst	Alt
0,862	0,06	0,001	0,737	0,984

TARTIŞMA

Çalışmamız, DAG'de elde edilen ADC değerlerinin tiroidin malign ve benign nodüllerinde farklı olduğunu ve malign ve benign nodüllerinin tanısında kullanılabileceğini göstermiştir.



Şekil 4: Receiver Operator Coefficient (ROC) eğrisi

Tiroid nodüllerinin çoğunluğunu benign lezyonlar oluşturur⁴. Ancak malign-benign ayırımının yapılması önemli bir tanısal sorundur. Tiroid nodüllerinin prevalansı palpasyonla yaklaşık olarak %2-6, ultrasonografi ile %19-35 ve otopsi serilerinde

%8-65 olarak bildirilmiştir. Tiroid nodülleri kadın popülasyonda daha sık görülmekte ve insidansı yaşla artmaktadır⁵.

Malign nodüllerin benign lezyonlardan ayırımında birçok tanısal modalite kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem ultrasonografidir⁶. Tekniğin ucuz, kolay ulaşılabilir olması gibi avantajlarının yanında iyonizan radyasyona sebebiyet vermemesi ultrasonografiyi tiroid görüntülemenin en önemli modalitesi durumuna getirmiştir⁷. Ayrıca nodüllere yönelik biyopsi işlemleri ultrasonografi kılavuzluğunda uygulanabilir ve hem hasta için hem de operatör için konfor sağlamaktadır⁸.

Nükleer tiroid sintigrafisi, tiroidin nodüler hastalıklarında hem tanısal hem de tedavi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Benign lezyonlar genellikle radyofarmasötikleri up-take ederken (hiperaktif nodül), malign olanlar genellikle up-take etmezler (hipoaktif nodül)⁹. Ancak hipoaktif nodüllerin sadece %5'inin malign olduğu da gözden kaçırılmaması gereken bir durumdur¹⁰.

Tiroid nodülleri, bilgisayarlı tomografide (BT), toraks ve boyun incelemelerinde saptanabilir. Ancak BT nodülün karakterizasyonunu yapamamaktadır¹¹. BT'nin üstün olduğu endikasyonlar, tiroid glandının retrosternal uzanımı hakkında bilgi vermesi, varsa uzak metastazları saptaması ve lenf nodu metastazının gösterilmesi olarak sıralanabilir^{12,13}.

MRG'de konvansiyonel sekanslar ile yapılan incelemelerde nodül varlığı yüksek doğrulukla gösterilmiş ancak nodülün karakterizasyonunda aynı başarı sağlanamamıştır¹⁴. Malign kitlelerde

hücrelerarası interstisyel sıvının azalması nedeniyle serbest difüzyon azalır. Bu düşünceyle son yıllarda değişik dokulardaki malign tümöral oluşumlara yönelik DAG yapılmış ve bu dokulardaki difüzyon kısıtlaması gösterilmiştir¹⁵.

Literatürdeki tiroid nodüllerine yönelik DAG çalışması, ilk defa Razek ve ark. 7'si malign olmak üzere 63 olgunun incelendiği çalışmadır. Bu çalışmada İİAB ile malign olduğu tespit edilen nodüllerin ortalama ADC değerleri $(0,73 \pm 0,19) \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak, benign nodüllerde ise ortalama ADC değeri $(1,8 \pm 0,27) \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada, bizim çalışmamız gibi benign ve malign nodüller arasında ADC değerlerinin anlamlı istatistiksel fark olduğu gösterilmiştir¹⁶.

Schuller-Weidekamm ve ark. yaptığı çalışma ise bizim çalışmamızla taban tabana zıt veriler sunmuştur. Bu çalışmada malign nodüllerde ortalama ADC değerleri $2,73 \times 10^{-3}$ sn/mm² ve benign nodüllerde ortalama ADC değerleri $1,93 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak bulunmuştur. Bu yazar tanımlanan hipotezi kabul etmekle birlikte, tiroid parankiminin mikroskobik yapısı nedeniyle tümör hücreleri arasındaki interstisyel dokunun azalmadığını ve difüzyon kısıtlamasının olmadığını savunmuştur¹⁷.

Bozgeyik ve ark. yapmış oldukları çalışma ise bizim çalışmamız gibi malign nodüllerde daha düşük ADC değerleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada malign nodüllerdeki ortalama ADC değerleri $(0,96 \pm 0,65) \times 10^{-3}$ sn/mm² ve benign nodüllerde ise $(3,06 \pm 0,71) \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçülmüştür¹⁸.

Erdem ve ark. yaptığı çalışmada ise ortalama ADC değerleri malign nodüllerde $(0,69 \pm 0,31) \times 10^{-3}$ sn/mm² ve benign nodüllerde ise

$(2,74 \pm 0,60) \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçülmüştür. Halefoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise ortalama ADC değerini malign nodüllerde $(1,55 \pm 0,41) \times 10^{-3}$ sn/mm² ve benign nodüllerde $(2,11 \pm 0,41) \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçülmüştür. Bu çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi DAG incelemenin malign ve benign arasında anlamlı istatistik fark olduğunu göstermiştir. Bu değerler ile tiroidin malign ve benign nodüler lezyonları arasında DAG'ın güvenilir olarak kullanılabilir bir modalite olduğunu göstermiştir^{19,20}. Halefoğlu ve ark. çalışmasında ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak adenomatöz nodüller, benign foliküler nodüller ve koloidal nodüller arasında da ADC değerlerinde anlamlı istatistiksel fark olduğunu saptamışlardır.

Bu tekniğin avantajları, tekniğin non-invaziv olması, iyonizan radyasyonun olmaması, kontrast madde kullanılmaması, yüksek *b* değerlerinin incelemeye eklenmesi olarak sıralanabilir²¹.

Çalışmamızın limitasyonları, kısıtlı hasta sayısı, lezyon alt gruplarında hasta sayısının azlığıdır. Daha yüksek hasta grupları ile çalışmalar ile daha doğru sonuçlara varılabilecektir.

SONUÇLAR

1,5T MR cihazı ile yüksek *b* değeri ile (1000 sn/mm²) kullanılarak elde edilen ADC değerleri, tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında istatistik olarak ileri derecede anlamlı olmakla birlikte, yüksek sensitiviteye ve orta derecede spesifiteye sahiptir. ADC değerleri, benign ve malign tiroid nodüllerini ayırmada non-invaziv bir tanı metodu olarak kullanılabilir.

Ancak kitlelerin natürü hakkında bilgi vermemektedir. Daha büyük gruplarla ve farklı nodüler lezyonlarla yapılan kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Ek Bilgi: Bu makale Dr. Ömer Özçağlayan'ın tıpta uzmanlık tezinden hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111(5):306-15.
2. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188:1622-1635.
3. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237(3):794-800.
4. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11.
5. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-71.
6. Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2005;(5):157-66.
7. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(1):44-9.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
9. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid*. 2000;10(3):235-41.
10. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1349-56.

11. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid: a clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer*. 1977;39(4):1587-602.
12. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, Jennings AS, Coleman BG, Mintz MC, Kressel HY. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. *Radiology*. 1984;153(1):145-7.
13. Higgins CB, McNamara MT, Fisher MR, Clark OH. MR imaging of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(6):1255-61.
14. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000; 217(2):331-45.
15. Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):563-8.
16. Schueller-Weidekamm C, Kaserer K, Schueller G, Scheuba C, Ringl H, Weber M, et al. Can quantitative diffusion-weighted MR imaging differentiate benign and malignant cold nodules? Initial results in 25 patients. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):417-22.
17. Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahpaz F, Ogur E. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology*. 2009;51(3):193-8.
18. Erdem G, Erdem T, Muammer H, Mutlu DY, Firat AK, Sahin I, et al. Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J Mag Reson Imaging*. 2010;31(1):94-100.
19. Halefoglul AM, Ozcaglayan O, Ozel D, Duran Ozel B, Ozcaglayan Tİ. ADC Values in Distinction of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *World Clin J Med Sci*. 2017;1(2):96-102.
20. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, Pozzi-Mucelli R. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol*. 2004 Oct;77(922):851-7. *specialists: critical evaluation. Ital J Neurol Sci*. 1998;19(4):195-203.
21. Di Fabio R, Castagnoli C, Madrigale A, Barella M, Serrao M, Pierelli F. Requests for electromyography in rome: a critical evaluation. *Funct Neurol*. 2013; 28(4):281-4.