

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda radyoaktif iyot (RAI) tedavi öncesi tiroglobulin (Tg) düzeylerinin uzak metastazlarla ilişkisi

The relationship between thyroglobulin (Tg) levels and distant metastases before radioiodine (RAI) treatment in differentiated thyroid carcinomas

Ebuzer Kalender¹, Yusuf Zeki Çelen¹, Umut Elboğa¹, Hasan Deniz Demir¹, Hüseyin Karaoğlan¹, Mustafa Yılmaz¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

Çalışmamızın amacı diferansiye tiroid karsinomlarında radyoaktif iyot (RAI) tedavisi öncesi bakılan tiroglobulin (Tg) değerleri ile uzak metastazlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Çalışmaya total veya totale yakın tiroidektomi geçirmiş 67 diferansiye tiroid karsinomlu hasta dahil edildi. Hastaların 50'sinde lenf nodu ya da uzak metastazı yoktu (Grup 1), 17'sinde ise uzak metastaz mevcuttu (Grup 2). RAI tedavisi öncesinde TSH>30 mU/l iken tüm hastaların anti-Tg ve Tg düzeylerine bakıldı. Serum Tg değerleri Grup 1'de 8,5±10,6 ng/ml, Grup 2'de 307±142 ng/ml olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 2'nin Tg ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü (p<0,0001). Çalışmamızın verileri yüksek Tg değerleri ile uzak metastaz arasında yakın ilişki olduğunu gösterdi. Bu yüzden biz, RAI tedavisi planlanan hastalarda verilecek I-131 dozu belirlenirken Tg seviyelerinin de dikkate alınmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid karsinom; tiroglobulin; uzak metastaz

Abstract

The aim of our study is to determine the relationship between distant metastases and thyroglobulin (Tg) levels measured before radioiodine (RAI) treatment in differentiated thyroid carcinomas. Sixty seven patients with near total or total thyroidectomy were included in the study. Fifty patients did not have lymph node or distant metastases (Group 1), and 17 patients had distant metastases (Group 2). Tg and anti-Tg levels of these patients were measured before RAI treatment when TSH>30 mU/l. Serum Tg levels were found 8,5±10,6 ng/ml and 307±142 ng/ml in Group 1 and Group 2, respectively. There was a significant difference between the mean Tg levels of Group 1 and 2 (p<0,0001). Our results showed that high Tg levels closely related with distant metastases. So, we think that it is important taking the Tg levels into account when determining to I-131 doses for patients undergoing RAI treatment.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma; thyroglobulin; distant metastasis

Giriş

Tiroglobulin (Tg) sentezi TSH tarafından tetiklenen, 660 kilodalton boyutunda glikolize bir protein olup tek üretim yeri tiroisitlerdir. Tiroid hormonu sentezinde ve depolanmasında ana substrattır. Tg'nin serum yarı ömrü 3 ila 30 saat olup metabolize edildiği yer karaciğerdir. Serum Tg seviyesi TSH uyarısı ile yükselir. Bir gram normal tiroid dokusunun serumda aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/ml'dir. TSH suprese iken (<0,1 mU/l) bu değer 0,5 ng/ml'ye kadar düşer (1). Bilindiği üzere Tg diferansiye tiroid karsinomlu hastaların radyoaktif iyot (RAI) tedavi sonrasındaki takibinde kullanılan önemli bir tümör belirteci olup rezidü hastalığın ve rekürrenslerin gösterilmesinde en sensitif biyokimyasal yöntemdir (2). Bu hastalarda Tg ölçümlerinin boyun USG ve tüm vücut I-131 tarama ile kombine edilerek değerlendirilmesi rezidü ve rekürrenslerin erken tesbitinde, yakın ve uzak metastazların tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir (3,4). Bununla birlikte tiroidektomi olmuş ve RAI tedavisine hazırlanan hastalarda tedavi öncesi istenen Tg değerlerinin prognoz tahmin etmede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5-7). Biz kliniğimizde

İletişim/Correspondence to: Ebuzer Kalender, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE
Tel: + 90 533 5456922 dr.ebuz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.09.2011 **Kabul Tarihi:** 24.11.2011
Received: 09.09.2011 **Accepted:** 24.11.2011

tiroidektomi sonrası RAI tedavisine gönderilen hastalarda tedavi öncesinde rutin olarak TSH>30 mU/ml iken Tg ve anti-Tg istemektediriz. Bu hastaların bazılarında Tg değerleri ölçülebilir sınırın altındayken bazılarında 300 ng/ml'den daha yüksek olması dikkati çeken önemli bir nokta olmuştur. Bu farklılığa neden olabilecek birçok etken mevcut olabilir (bakiye dokunun büyüklüğü, lokal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı, uzak metastaz vs). Bizim çalışmamızın amacı tiroidektomi sonrası ve RAI tedavi öncesi ölçülen serum Tg değerlerinin uzak metastazlarla olan ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Total veya totale yakın tiroidektomi sonrası RAI tedavisi için kliniğimize yönlendirilen serum anti-Tg düzeyleri normal iyi diferansiye tiroid karsinom tanılı 67 hasta çalışmaya dahil edildi. RAI tedavisinde verilecek I-131 dozunu belirlemek için tüm hastalara metastaz araştırması yapıldı. Bu amaçla hastalara RAI tedavisinden önce boyun ultrasonografisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve kemik sintigrafisi ile RAI tedavisinden 7-10 gün sonra radyoaktif taraması yapıldı. Yapılan tetkik sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Uzak veya yakın metastazı olmayan 50 hasta Grup 1, uzak metastazı olan 17 hasta ise Grup 2

DOI: 10.5455/GMJ-30-2011-58
www.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

olarak sınıflandırıldı. Uzak metastazlar kemik, akciğer ya da hem kemik hem akciğer tutulumu şeklinde izlendi. Her iki gruptaki tüm hastaların RAI tedavisinden önce TSH>30 mU/l iken serum Tg ve anti-Tg değerlerine bakıldı. Her iki grubun serum Tg düzeyleri

karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede MedCalc programı (MedCalc Software, versiyon 10.4.0, Belçika) kullanılarak iki grubun ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı testi yapıldı. Grupların klinik özellikleri ve ortalama serum Tg düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri.

	Olgu sayısı	Ortalama yaş	Cinsiyet	Uzak metastaz	Ortalama serum Tg düzeyleri
Grup 1	50	45,2	Erkek: 5 Kadın: 45	YOK	8,5±10,6 ng/ml
Grup 2	17	51,8	Erkek: 4 Kadın: 13	VAR	307±142 ng/ml

Bulgular

Metastazı olmayan Grup 1'in ortalama serum Tg düzeyi 8,5±10,6 ng/ml (min: 0,1 maks: 39) idi. Metastazı olan Grup 2'nin ortalama serum Tg düzeyi 307±142 ng/ml (min: 62 maks: 466) idi. Grup 1'de yer alan tüm hastaların anti-Tg düzeyleri normal (ortalama 1,8±1,3 IU/ml, min: 0,3 maks: 5) olarak bulundu. Grup 2'de yer alan hastaların 14'ünde anti-Tg düzeyleri normal (ortalama 1,5±0,7 IU/ml, min: 0,1 maks: 3,7), 3 tanesinde yüksek (ortalama 119,3±136 IU/ml, min: 34,7 maks: 276) olarak bulundu. İki grubun serum Tg düzeyleri arasında farkın ileri derecede anlamlı olduğu (p<0.0001) gözlemlendi. Uzak metastazı olan grupta 10 hastada sadece akciğer metastazı, 3 hastada sadece kemik metastazı, 4 hastada ise hem akciğer hem kemik metastazı vardı. Ortalama Tg değerleri sadece akciğer metastazı olanlarda 295,9 ng/ml, sadece kemik metastazı olanlarda 243,3 ng/ml, hem akciğer hem kemik metastazı olanlarda ise 383 ng/ml olarak bulundu.

Tartışma ve Sonuç

Tg, tek üretim yeri tiroisitler olan glikolize bir proteindir. Çoğu sağlıklı insanda serumda küçük miktarlarda bulunur. Akut veya kronik olarak serum Tg yükselmesine sebep olan birçok benign tiroid hastalığı (guatr, hamilelik, cerrahi girişim, iyot yetmezliği, otoimmün patolojiler, RAI tedavisi gibi) vardır (8,9). Tg yüksekliğine sebep olan diğer bir neden ise tiroid kanserleridir (10,11). Serum Tg ölçümleri diferansiye tiroid karsinomunun takibinde rezidüel hastalığın ve rekürrenslerin gösterilmesinde en sensitif biyokimyasal yöntemdir. Anti-Tg'nin negatif olması koşulu ile rekürrens ve rezidüel hastalık için testin pozitif prediktif değerinin %80, negatif prediktif değerinin %98, duyarlılığın %89, özgüllüğünün %96 olduğu ileri sürülmektedir. Aynı grup hastanın LT4 (levotiroksin) ile supresyon tedavisi sırasında yapılan Tg ölçümünün duyarlılığının %22 olduğu belirtilmektedir (12). Bununla birlikte Tg negatif iken I-131 ile tüm vücut sintigrafisinin pozitif olduğu hastalar olabilmektedir. Kullanılan laboratuvar yönteminin hatalı olması, dediferansiyasyon ve serum anti-Tg düzeylerinin yüksek olması bu durumun bilinen bazı nedenleridir (13,14).

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda Tg'nin ölçülebilmesi için bakiye doku, rezidüel hastalık, rekürrens ya da metastazlarda endojen ya da eksojen TSH uyarısına cevap verebilen Tg üretimi olması

gerekir. Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda pozitif Tg'nin en sık nedeni ablasyon tedavisi sonrası Tg üretebilen bakiye dokunun kalmasıdır. Tg ölçümünde hata oluşmasına neden olabilecek birçok etken olmakla birlikte bunlardan en önemlisi serumda anti-Tg varlığıdır. Serum anti-Tg diferansiye tiroid karsinomlu hastaların en az %15'inde bulunur ve Tg ölçüm sonuçlarını etkiler. Normal popülasyonda ise anti-Tg %10 civarlarında bulunmaktadır. Anti-Tg'nin serumdaki varlığı serum Tg düzeyi ile ilişkili değildir. Tg'nin antijenik gücü sahip olduğu iyot konsantrasyonunun derecesi ile ilişkilidir (13). Anti-Tg'nin varlığında serum Tg hem bağlı hem de serbest halde dolaşabilir. Tg sonucunun yorumunun kolaylaştırılması için aynı serum örneğinden anti-Tg ölçümü de yapılmalıdır (14). Serum Tg'nin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu durumlarda anti-Tg diferansiye tiroid karsinomunda rekürrens ve rezidüel hastalığın varlığı için belirteç olarak kullanılabilir. Chung ve ark. (15) yaptığı çalışmada Tg düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük, anti-Tg pozitif olan hastaların %49'unda rekürrens saptamışlardır.

Tiroidektomi sonrası, RAI tedavi öncesi ölçülen Tg değerleri tiroid yatağında kalan bakiye dokuya rağmen metastatik hastalık hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bernier ve ark. (5) postop iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda ablasyon tedavisi günü I-131 verilmeden önce (TgD0) ve I-131 tedavisinin 5. gününde (TgD5) Tg ölçümü yaparak ablasyon tedavisinin sonuçlarını önceden haber veren önemli bilgilere ulaşmışlardır. TgD0<5 ng/ml olması başarılı ablasyon için önemli bir gösterge iken yüksek TgD0 değerleri lenf nodu ya da uzak metastaza işaret etmekte olup başarısız ablasyon riskini artıran bir faktör olarak bulunmuştur.

Lima ve ark. (6) iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda tiroidektomiden yaklaşık 3 hafta sonra, RAI tedavisinden önce Tg ölçümü yapmışlardır. Tiroide sınırlı kanserde Tg değerleri ölçülemeyecek seviyelerde bulunurken lokal servikal invazyon gösteren hastaların sadece birisinde Tg değeri ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur (bu hastanın Tg değeri: 5,2 ng/ml). Lenf nodu metastazı olan hasta grubunda Tg değerleri 3,4-16,8 ng/ml arasında değişirken uzak metastazı olan hasta grubunda ise Tg değerleri 33-958 ng/ml arasında bulunmuşlardır.

Ronga ve ark. (7) yaptıkları çalışmada tiroidektomi olmuş iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda operasyondan yaklaşık 40 gün sonra (RAI tedavisinden önce) Tg ölçümleri yapmışlardır. Metastazı olan hasta grubunda Tg değerlerini metastazı olmayan gruba göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Metastazı olan grupta ortalama Tg değeri 258.9 ± 310.6 ng/ml iken olmayan grupta bu değer 15.9 ± 19.6 ng/ml olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise tiroidektomiden yaklaşık 1 ay sonra ve RAI tedavisinden önce TSH > 30 mU/l hastaların serum Tg ölçümlerini yapıldı. Uzak metastazı olan hasta grubunda ortalama Tg değeri 307 ± 142 ng/ml iken metastazı olmayan hasta grubunda ortalama Tg değeri $8,5 \pm 10,6$ ng/ml olarak bulundu. Görüldüğü üzere uzak metastazı olan hasta grubunda Tg değerleri metastazı olmayan gruba göre belirgin yüksek olarak tespit edildi. Bu bulgular bize RAI tedavisi öncesinde bakılan Tg değerlerinin uzak metastaz tahmin etmede çok faydalı olabileceğini gösterdi.

Sonuç olarak, opere diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda serum Tg düzeyi yüksekliğinin (özellikle > 300 ng/ml) uzak metastaz için kuvvetli bir gösterge olduğu izlenimi edinildi. RAI tedavisine gönderilen hastalarda tedavi öncesi bakılan Tg değerlerinin yüksek çıkması durumunda uzak metastazlardan kuvvetle şüphe edilmeli ve uzak metastaz araştırması yapılmalıdır. Uzak metastaz varlığında daha yüksek doz I-131 uygulanması gerektiğinden serum Tg düzeyleri dikkate alınarak yapılan RAI tedavilerinin etkinliği artacaktır. Ayrıca anti-Tg düzeyi normal olmak koşuluyla serum Tg değerleri düşük olan hastalarda uzak metastaz araştırması için ileri tetkikler (BT, kemik sintigrafisi gibi) yapılmadan RAI tedavisine başlanması önerilebilir. Bu yaklaşımın, hastanın gereksiz radyasyona maruz kalmaması ve cihaz meşguliyetinin azaltılması açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
2. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52(6):1320-7.

3. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer: role of surgery versus radioactive iodine (I-131). *Ann Surg* 1994;219(6):587-95.
4. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37(4):598-605.
5. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(12):1418-21.
6. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):110-5.
7. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999;26(11):1448-52.
8. Pezzino V, Vigneri R, Squatrito S, Filetti S, Camus M, Polosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46(4):653-57.
9. Torrigiani G, Doniach D, Roitt IM. Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29(3):305-14.
10. Grünwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ. Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(12):1962-4.
11. Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Casara D, Betterle C, Piccolo M. Clinical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total-body scan: results in 291 patients with thyroid cancer. *Eur J Nuc Med* 1986;11(9):333-5.
12. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5047-57.
13. Burch HB. Papillary thyroid cancer: follow-up. In: Wartofsky L (ed). *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Totowa New Jersey, Humana Press, 2000. 22:229-37.
14. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and I311 whole-body scanning. *J Nucl Med* 2005;46(9):1473-80.
15. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2): 215-21.