

Diferansiye tiroit kanserlerinin takibinde tiroglobulin otoantikörünün önemi**The use of TgAb as a marker in differentiated thyroid cancer after ablation therapy**

Akgün A

Yazıcı B

Erdim Ö

Yararbaş Ü

Özkılıç H

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

Özet

Giriş: Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada, diferansiye tiroid karsinomlu (DTK) hastalarda tiroit ablasyonu öncesi ve sonrasında tiroglobulin otoantikörü (TgAb) değişimi ile tiroglobulin (Tg) ve TgAb düzeylerinin hastalığın sonucuyla ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Cerrahi sonrası TgAb seviyesi yüksek olan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu 22 kadın, 5 erkek, yaş aralığı 24-70 yıl olup, 25 papiller, 2 foliküler karsinomdan oluşmaktaydı. Takip süresi 30-88 aydı (ortalama: 45±16 ay). Verilen I-131 miktarı 75-175 mCi arasındaydı (ortalama 104,63±20,84 mCi).

Bulgular: Başarılı ablasyon 25/27 hastada (92,5 %) gerçekleştirildi. Serum Tg ve TgAb seviyeleri ablasyon öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldı (Tg 1,66±3,70 ng/ml 0,19±0,25 ng/ml, p<0.05 TgAb 605,84 ±705,34 IU/ml 0,19±0,25 ng/ml 160,27±166,24 IU/ml p<0.05). Ablasyon sonrası 6. ayda 16/27'sinde (%59) serum TgAb düşerken, 11/27'sinde (%41) yüksek saptandı. TgAb yüksek olan 2/11 hastaya 2. ablasyon uygulandı. 8/11'inde takip süresinde herhangi ek bir tedavi yapılmaksızın normal sınırlara indi. 1/11 hasta akciğer metastazı tanısı aldı. Ablasyon sonrası TgAb düşen 1 hastada ise takip sırasında nüks hastalık teşhis edildi. 27 hastanın hepsinin postablatif 6. ayda ve takiplerinde ölçülen Tg düzeyleri 2 ng/ml altındaydı

Sonuç: TgAb pozitif DTK takipte hastalısız grupta başarılı tedavi ile antikor seviyelerinde 6.ayda belirgin azalma olmasına rağmen, normal sınırlara inmesi uzayabilmektedir. Takipte TgAb seviyesi değil, seri TgAb ölçümleri sırasında antikor seviyesinin zaman içindeki eğilimi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroglobulin, diferansiye tiroit karsinomu, tiroglobulin otoantikörü

Summary

Introduction: Aim was to evaluate thyroglobulin antibodies (TgAbs) variations before and after ablation and correlate thyroglobulin (Tg) and TgAbs levels to the outcome of disease in differentiated thyroid carcinoma (DTC)

Material and Methods: We focused on 27 patients (22 female, 5 male, age range 24-70 years, 25 papillary and 2 follicular carcinoma) who had high levels of TgAbs in the post-surgical period. The follow-up was ranging from 30 to 88 months (mean: 45±16 months). The amount of I-131 administered was 75-175 mCi (mean 104.63±20,84 mCi)

Results: Successful ablation was achieved in 25 of 27 (92.5 %) patients. When pre and post ablation values were compared TgAb and Tg levels regressed significantly (Tg 1.66±3.70 ng/ml 0.19±0.25 ng/ml p<0.05 TgAbs 605.84 ±705.34 IU/ml 0.19±0.25 ng/ml 160.27±166.24 IU/ml p<0.05). After ablation at 6th month TgAbs was normalized in 16/27 (%59) patients and it was elevated in 11/27 (%41). Two of 11 patients with high TgAb underwent a second ablation. In 8/11 patients TgAb levels regressed to the normal range during follow-up. Lung metastasis was detected in 1/11 patients. One patient who had normalized TgAb level following ablation relapsed during follow-up. All 27 patients had Tg levels below 2 ng/ml at postablatif 6th month and during follow-up.

Conclusion: In DTC patients with elevated TgAb levels, among disease free patients, with successful therapy antibodies decreases significantly at 6th month but it may show a delay to reach normal range. During the follow-up not TgAb level but antibody level changes within time is important.

Key Words: Thyroglobulin, differentiated thyroid carcinoma, thyroglobulin autoantibody

Yazışma Adresi: Ayşegül AKGÜN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı,
Bornova-İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 29.07.2008 Kabul Tarihi: 26.09.2008

Giriş

Diferansiye tiroit kanserlerinin (DTK) takibinde, I-131 tüm vücut sintigrafisi ile tümör belirteci olan tiroglobulin (Tg) birlikte kullanılır. Tg 660 000 dalton ağırlığında olan bir glikoprotein olup, normal ve neoplastik tiroidal folikül hücrelerinden sentezlenir. Normal tiroit folikül hücreleri I-131 ile başarı şekilde ablase edildiğinde, Tg'in tek kaynağı neoplastik tiroit epitel hücreleri olur. DTK hücreleri I-131 uptake yeteneğini kaybetse bile malign hücreler Tg sentez etme kapasitesini sürdürür. Bu özelliği DTK'li hastalarda tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisi sonrasında serum Tg düzeyinin oldukça spesifik bir tümör belirteci olmasını sağlar. Takipte artmış serum Tg düzeyi rekürrens ve metastazi düşündürerek, sistematik taramalara geçilir (1,2). Bununla birlikte tiroglobulin otoantikorunun (TgAb) varlığı serum Tg ölçümlerini etkilemektedir (3,4). Bu geriye dönük çalışmanın amacı TgAb pozitif DTK'li hastalarda izlem sırasında serum Tg ve TgAb seviyelerini karşılaştırarak takipteki önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu: Kliniğimizde takip edilen 853 DTK hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Tiroidektomi sonrası I-131 tedavisi aldığı anda ölçülen TgAb düzeyi yüksek olan ve en az 2,5 yıllık düzenli takibi olan 27 hastaya odaklanıldı. Hastaların 22'si kadın, 5'i erkek ve yaş aralıkları 24-70 yıl (ortalama 45,29±9,89 yıl) arasındaydı. Histopatolojik değerlendirme göz önüne alındığında, 25'i papiller, 2'si foliküler karsinom tanısı almıştı ve 7 olguda (% 26) lenfositik tiroiditis bulgusu mevcuttu. 25 papiller karsinomlu hastanın 9'nun alt grubu foliküler, 1 hastanın onkositik varyanttı.

Serum Tg ve TgAb ölçümü: Serum Tg (Tireoglobulina, Radim, Roma, İtalya) ve anti Tg (Anti-hTG, Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçümünde immunoradyometrik assay kitleri kullanıldı. Hastaların serum Tg ve TgAb ölçümleri 2000-2008 yılları arasında tiroid hormon tedavisini 4-6 hafta bıraktıktan sonra ve T4 supresyonu altındayken olmak üzere periyodik olarak yapıldı. Kitlerin referans değerleri ise Tg için 0-40 ng/ml, TgAb değeri için 0-138 IU/ml arasında verilmekteydi.

Hasta takibi: Total veya subtotal tiroidektomiden yaklaşık 6 hafta sonra hastalara I-131 tedavisi uygulandı. I-131 tedavisinden 6 ay sonra, tiroit hormon supresyonu kesilerek I-131 tüm vücut sintigrafisi (TVS) ve serum Tg, TgAb düzeyleri bakılarak ablasyon başarısı değerlendirildi. Başarılı ablasyon sonrası 1. ve 3. yılda T4 supresyonu kesilerek I-131 TVS yapıldı. Hastalar son takiplerindeki klinik, serum Tg ve TgAb düzeyi, I-131 TVS, akciğer BT, boyun ultrasonografi ve kemik sintigrafilerindeki bulgulara göre tam remisyon, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizde Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±SD olarak ifade edildi.

Bulgular

Hasta grubuna ait bulgular tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Bulgular

Hasta sayısı	27
Yaş (yıl)	24 -70 (ort: 45,29±9,89)
Cinsiyet (E/K)	5/27
Histoloji (papiller/foliküler)	25/2
Takip süresi (ay)	30 -88 (ort: 45,48±16,01 ay)
Ablasyon öncesi Tg (ng/ml)	0,01 -17,3 (ort: 1,66±3,70)
Ablasyon sonrası Tg (ng/ml)	0,01 -1,2 (ort: 0,19±0,25)
Ablasyon öncesi TgAb (IU/ml)	188,80-3100 (ort: 605,84 ±705,34)
Ablasyon sonrası TgAb (IU/ml)	5,3- 573,4 (ort: 160,27±166,24)

Hastaların takip süreleri 30-88 ay (ortalama 44,59±15,78 ay) arasındaydı. Tiroidektomi sonrası birinci ayda ölçülen ortalama Tg ve TgAb düzeyleri sırasıyla 1,66±3,70 ng/ml ve 605,84 ±705,34 IU/ml'di. Lenf metastazi olan bir hastaya 175 mCi, tiroit kapsül invazyonu olan diğer bir hastaya 150 mCi, kalan 25 hastaya ise ablasyon için 75-100 mCi arasında I-131 tedavisi uygulandı. Verilen I-131 dozu 75-175 mCi (ortalama 104,63±20,84 mCi) arasında değişmekteydi. Ablasyondan 6 ay sonra T4 supresyonu kaldırılıp ölçülen ortalama serum Tg ve TgAb düzeyleri sırasıyla 0,19±0,25 ng/ml 160,27±166,24 IU/ml'di. Hem serum Tg düzeyi, hem TgAb düzeyi ablasyondan 6 ay sonra anlamlı olarak düşmüştü ($p < 0.05$). Ancak ortalama TgAb düzeyi sağlıklı insanlar için verilen seviyenin üstündeydi. Ablasyon sonrası 6. ayda yapılan I-131 TVS sırasında hastaların 16/27'sinde (%59) serum TgAb düzeyi sağlıklı insanlar için verilen değerlerin altına düşmüşken, 11/27'sinde (%41) yüksek saptandı. Postablatif 6 ayda TgAb yüksek izlenen hastaların sadece 2/11'inde I-131 TVS'de kalıntı tiroit dokusunda I-131 uptake'i izlenmesi ve serum TgAb seviyesi yüksek olması üzerine, 100 mCi I-131 ile 2.ablasyon uygulandı. Bu hastaların 6 ay sonraki I-131 TVS'inde kalıntı tiroit dokusu izlenmedi ve TgAb seviyesi normal sınırların içinde tespit edildi. Post ablatif 6. ayda serum TgAb yüksek olan 8/11'inde takip süresinde herhangi ek bir tedavi yapılmaksızın TgAb düzeyleri zamanla düşme eğiliminde olup normal sınırlara indi. Bu hastaların I-131 TVS, akciğer BT, boyun ultrasonografi bulgularında herhangi bir patoloji saptanmadı. 6/8

hastanın TgAb seviyesi ablasyondan 1,5 yıl sonra normal seviyeye inerken, 2/8 hastanın normale inme süresi 4,5 yıldır. TgAb yüksek izlenen 11 hastanın sadece birinde takip sırasında Tg düzeyi 0,05ng/ml iken TgAb 602 IU/ml olması ve BT'de akciğer nodüllerinde artış izlenmesi nedeniyle akciğer metastazı tedavisi için 175 mCi verildi. Takibinde TgAb düzeyleri normale indi ve hasta stabil hastalık olarak kabul edildi.

Postablatif 6. ayda hastaların 16/27'sinde serum TgAb düzeyleri sağlıklı insanlar için verilen seviyenin altına inmişti. Bu hastaların takiplerinde biri hariç nüks veya metastaza ait bulguya rastlanmadı. Başarılı ablasyon sağlanmış bu hastada takipte 5mCi ile yapılan I-131 TVS'de nüks saptanan hastanın bu dönemdeki TgAb seviyesi 45,7 IU/ml, Tg seviyesi 0,2 ng/ml idi. Hastaya nüks nedeniyle 175mCi I-131 tedavisi yapılması planlandı.

27 hastanın hepsinin postablatif 6. ayda ve takiplerinde ölçülen Tg düzeyleri 2 ng/ml altındaydı. Sonuçta; takip süresi boyunca hastaların 25/27'de tam remisyona sağlanmışken, kalan 2 hastanın biri nüks nedeniyle progresif hastalık ve diğeri akciğer metastazı nedeniyle stabil hastalık grubunda değerlendirildi.

Tartışma

Tiroglobülin otoantikorunun (TgAb) patolojik rolü diğeri tiroit otoantikorları ile kıyaslandığında tam olarak açıklanamamıştır. İyot alımı yeterli olan bölgelerde TgAb varlığı Tg nicel ölçümünü etkileyebileceği için Tg ölçümlerinde yandaş test olarak yapılması önerilir. İyot eksikliği olan bölgelerde nodüler guatrli hastalarda otoimmün tiroit hastalığının teşhisinde, endemik guatrli bölgelerde ise iyot tedavisinin izleminde TgAb ölçümünün yapılması önerilmektedir (5). Genel popülasyona (% 10) göre DTK'li hastalarda (% 20) TgAb yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir (3,4,6). TgAb'ları Tg ile çapraz reaksiyona girerek serum Tg değerinin yanlış olarak yüksek veya düşük saptanmasına neden olabilirler (3). Düşük antikor konsantrasyonuna sahip olsalar bile TgAb'ları Tg ölçümünü güvenilir kılabilmektedir. DTK'li hastalarda her serum örneği Tg testi için laboratuara yolladığında ek olarak TgAb ölçülmelidir. Çünkü TgAb düzeyi zamana bağlı değişim gösterebilmektedir (5). Daha önceki çalışmalarda TgAb varlığının radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile Tg ölçümlerinde yanlış yüksek sonuçlar elde edilmesine yol açtığı bildirilmiştir. Son dönemlerdeki çalışmalarda yöntemlerdeki yeni gelişmelere bağlı olarak immünoradyometrikassay (IRMA) yönteminde olduğu gibi RIA yönteminde de TgAb varlığının sadece Tg düzeyinin yanlış olarak düşük saptanmasına yol açtığı gösterilmiştir (4,7). IRMA metodunda serumda var olan TgAb'ları Tg'e bağlanır ve Tg'in analitik antikor ile reaksiyona girmesine engel olur ve serum Tg değerinin yanlış olarak düşük saptanmasına neden olur. TgAb

varlığında Tg ölçümü güvenilir olmayacağından hastaların takibinde dikkatli olunması gerektiği ve seri serum TgAb ölçümleri tedavinin etkinliğini veya rekürrensi göstermede bağımsız prognostik ölçüt olarak alınabileceği birçok yayında bildirilmektedir (3, 8, 9,10).

Çalışmamızda tam remisyona olan grupta başarılı ablasyon sonrası TgAb düzeyinin normal sınırların altına inmesi büyük oranda (%59) ablasyon sonrası 6.ayda olmakla birlikte, fonksiyone tiroit dokusu veya metastaz saptanmamasına rağmen 1,5-4,5 yıla kadar uzayabilmektedir. Bu bulgu bazı lenfositik hafıza hücreleri uzun süre boyunca antikor üretme yeteneğinin devam etmesiyle açıklanabilir (9,11). Bulgularımız, TgAb düzeyinin düşme eğiliminde olması ve diğeri görüntüleme yöntemleri ile patoloji olmaması durumunda hastaların takip etmenin yeterli olacağını göstermektedir. Çalışmamızla uyumlu olarak Chiovato ve arkadaşları da TgAb'nun yok olma ortalama zamanını 3 yıl olarak bildirmişlerdir. TgAb seviyesinde ablatif cerrahi sonrası ani bir düşüş değil zaman içinde dereceli düşüş izlenmişlerdir. TgAb'unun kaybolma zamanı ile tiroit dokusunun varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuşlardır (12). Çalışmamızda ablasyon başarısının değerlendirildiği 6. ay I-131 TVS'de rezidu tiroit dokusu izlenen 2 hastanın da TgAb düzeyi azalmakla birlikte sağlıklı insanlar için belirtilen seviyenin üstündeydi. Bu bulgu fonksiyone reziduel intratiroidal lenfositlerin varlığının antijenik stimülasyona yol açmasıyla açıklanabilmektedir. Ancak ablasyon başarılı olmasına rağmen TgAb'unun zamanla düşmesi izlenebildiğinden bulgularımıza göre TgAb pozitif olan hasta grubunda takipte TgAb seviyesi ile I-131 TVS birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Seri TgAb ölçümü, TgAb pozitif DTK hastalarda tedavinin monitörizasyonunda önemli olduğu bildirilmektedir. Bu bakımdan TgAb, Tg yerine tümör belirteci olarak bu hasta grubunda kullanılabilir. Tg seviyesi düşük olan akciğer metastazı saptanan olgumuzda tanı ve tedaviye cevabı değerlendirmede TgAb yol gösterici olmuştur. Rubello ve arkadaşları TgAb seviyesinin ablasyon sonrası azalmasının iyi prognoz işareti olduğunu, yüksek değerlerin ise hastalık progresyonu gösterebileceğini bildirmişlerdir (9). Chung ve arkadaşları TgAb düzeyinin özellikle I-131 TVS ve Tg seviyesi negatif hastalarda yardımcı olduğunu gözlemişlerdir. Bu özelliklere sahip olan hastaların % 23,2'inde diğeri yöntemlerle nüks hastalık saptamışlardır (11). Çalışmamızda takipte, I-131 TVS ve ultrasonografisi pozitifliğiyle nüks hastalık kabul edilen hastanın Tg ve TgAb negatif olması dikkati çekiciydi. I-131 uptake'i ve Tg sentezi tiroit dokusunda farklı mekanizmalardır. I-131 TVS pozitif, Tg negatif olgular literatürde az da olsa göze çarpmaktadır. Aşırı miktarda artmış serum Tg konsantrasyonunda (>1000 ng/ml) yöntem sırasında yakalama antikorunun bağlama kapasitesini aşarak yanlışlıkla düşük Tg değeri ölçülmesine yol açan Hook etkisi, TgAb varlığı ve immunolojik olarak inaktif Tg

varlığı olası yanlış negatif Tg nedenleri arasında geçmektedir (13). TgAb bu vakada zaman içinde düşme eğilimi göstermişti. İmmunolojik olarak inaktif Tg varlığı bu vakada olası neden olarak gözükmemektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; TgAb pozitif DTK takipte tam remisyon sağlanan grupta ablasyon ile antikor

seviyelerinde 6.ayda azalma olmasına rağmen, bu süreç 4,5 yıla kadar uzayabilmektedir. TgAb pozitif DTK hastalarda seri TgAb ölçümlerinde antikor seviyesinin zaman içindeki eğilimi önemli olmakla birlikte, laboratuvar sonuçları ile görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Harish K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma (review). *Endocr Regul* 2006; 40:53-67.
2. Intenzo CM, Jabbour S, Dam HQ, Capuzzi DM. Changing concepts in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2005 ;35:257-65
3. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1121-1127
4. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Oct;90:5566-5575
5. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry, AACC continuing education. <http://direct.aacc.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=2130> 2007 November
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99.
7. Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up. *Cancer* 2003;98:41-47.
8. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:468-472.
9. Rubello D, Casara D, Girelli ME, et al. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992 ;33:1478-1480.
10. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:240-244.
11. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:215-21.
12. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):346-51.
13. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning. *J Nucl Med* 2005;46:1473-80.