

Diferansiye Tiroid Kanserinde Endojen TSH Uyarısının Rezidü Boyutu ve Tiroglobulin Üzerine Etkisi

The Influence of TSH on Remnant Tissue and Thyroglobulin in Patients with Differentiated Thyroid Cancer

Mazhar Müslüm TUNA,^a
Berçem AYÇIÇEK DOĞAN,^b
Tuba EYYÜPKOÇA,^c
Ayşe ARDUÇ,^d
Kerim KÜÇÜKLER,^e
Dilek BERKER,^b
Serdar GÜLER^e

^aEndokrinoloji ve Metabolizma BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

^bEndokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,
^cÇ Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

^dDiabetes, Endocrine and Obesity Branch,
National Institute of Diabetes and
Digestive and Kidney Diseases,
National Institutes of Health,
Washington

^eEndokrinoloji ve Metabolizma BD,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çorum

Geliş Tarihi/Received: 29.09.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mazhar Müslüm TUNA
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD,
Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
tunamazhar@gmail.com

doi: 10.5336/endocrin.2014-41926

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Amaç: TSH uyarısının tiroid bez üzerinde potansiyel olarak büyütücü etkisi bilinmekle birlikte rezidüyü ne kadar büyütebileceği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızdaki amaç, levotiroksin kesilmesinin TSH uyarısı ile rezidü boyutundaki, tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg düzeyindeki olası değişiklikleri saptamaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde diferansiye tiroid kanseri (DTK) nedeni ile takip edilen ve Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında tüm vücut iyot tarama (TVİT) yapılan 30 hasta alındı. Hastalarda L tiroksin (LT4) kesilmeden ve LT4 kesildikten bir ay sonra tiroid ultrasonografi, TSH ve Tg ve anti-Tg ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara ¹³¹I ile TVİT ve iyot uptake bakıldı. Anti-Tg (+) saptanan olgular çalışmaya alınmadı. **Bulgular:** Çalışmaya 26 kadın ve 4 erkek olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Yaş ortalaması 44±10,6 (26-66), beden kitle indeksi 30,2±5,4 (25,7-33) kg/m² idi. Hastaların 23'ü papiller tiroid kanseri, 7'si folliküler tiroid kanseriydi. On altı hasta daha önceden radyoyodun ablasyon (RAI) tedavisi almıştı. İki grup arasında başlangıç Tg değeri benzer olmasına rağmen, RAI ablasyon tedavisi alan hastalarda uyarılmış Tg değeri 1,03±1,43 ng/mL iken, RAI ablasyon tedavisi almayanlarda uyarılmış Tg değeri 8,59±9,93 ng/mL olarak saptandı (p=0,031). **Sonuç:** Çalışmamızda, endojen yolla oluşturulan yüksek TSH düzeyinin rezidü boyutunda anlamlı bir artışa neden olmadan Tg düzeyini belirgin yükselttiği gösterilmiştir. Özellikle yüksek riskli DTK'lı hastalar bazal Tg düzeyi ile değil uyarılmış Tg düzeyi ile takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanser, papiller; tiroglobulin; tüm vücut görüntüleme

ABSTRACT Objective: It is well known that increased TSH may stimulate thyroid gland enlargement. However, the degree of enlargement is not clear. The aim of our study was to assess the influence of L-thyroxine (LTu) withdrawal on Thyroglobuline (Tg), anti Tg and thyroid remnant volume. **Material and Methods:** We included 30 patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC), those underwent a whole body scan between January 2012-July 2013. Patients underwent following testing; serum TSH, Tg, antiTg and neck ultrasound, at baseline and after LTu withdrawal. All subjects underwent diagnostic ¹³¹I neck scintigraphy and radioiodine uptake. Patients with anti Tg (+) were excluded the study. **Results:** There was 26 female and 4 male totally 30 patients, aged 44±10.6 (26-66) years, with a mean body mass index 30.2±5.4 (25.7-33) kg/m². Of the patients 23 were papillary, 7 were follicular thyroid cancer. Sixteen patients were treated with radioiodine ablation (RAI) previously. Patients those ablated previously had stimulated Tg level of 1.03±1.43 ng/mL, while others had stimulated Tg level of 8.59±9.93 ng/mL (p=0.031), despite similar levels of Tg at baseline. **Conclusion:** It is demonstrated in our study that, TSH stimulation may increase Tg levels without enlargement of thyroid remnant volume. Patients with DTC, particularly with high risk, are needed to follow with stimulating Tg levels, instead of suppressed Tg.

Key Words: Thyroid cancer, papillary; thyroglobulin; whole body imaging

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2015;10(1):12-5

Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan tiroid kanserleri, dünyada tüm kanser olgularının yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur.¹ Tiroid bezinin büyümesi

primer olarak tiroid stimulan hormon (TSH), büyüme faktörleri ve bazı sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Farklılaşmış tiroid kanserleri TSH reseptörlerini eksprese ederler ve TSH uyarısına bu şekilde yanıt verirler.² Uzun süreli TSH uyarısının neoplazinin büyümesine ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir.³ Diferansiye tiroid kanseri (DTK) tedavisinde ilk adım cerrahi rezeksiyondur. En çok kabul gören cerrahi uygulama, total veya totale yakın tiroidektomidir.^{4,5} Yüksek riskli hastalarda cerrahi işlemi takiben rezidü dokunun büyüklüğüne bağlı olarak radyoiodin ablasyon (RAI) tedavisi veya tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasındaki amaç, rezidüel hastalık riskinin ortadan kalkması, anaplastik kansere transformasyon riskinin azalması, uzak metastazların tüm vücut iyot taraması (TVİT) ile saptanabilmesi ve takipte tiroglobulin (Tg) ile hastalık monitörizasyonunun yapılabilmesidir.^{6,7} Tamamlayıcı tiroidektomi yapılabilmesi için rezidü dokunun rezeksiyon için yeterli büyüklükte olması gerekmektedir. TSH uyarısının rezidü bez üzerinde potansiyel büyütücü etkisi bilinmekle birlikte, rezidüyü ne kadar büyütebileceği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızdaki amaç, endojen olarak TSH uyarısı ile rezidü boyutundaki ve Tg düzeyindeki olası değişiklikleri saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde DTK nedeni ile takip edilen ve Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında TVİT yapılan 30 hasta (26 kadın, 4 erkek) alındı. Hastalara L tiroksin (LT4) kesilmeden ve LT4 kesildikten bir ay sonra tiroid ultrasonografi (USG), TSH ve Tg ve anti-Tg ölçümleri yapıldı. Anti-Tg pozitifliği, Tg ölçümlerinde yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğinden anti-Tg (+) saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Ultrason işlemi, boyun USG alanında deneyimli ve çalışma protokolünü bilmeyen bir endokrinoloji uzmanı tarafından yapıldı. Uyarılmış TSH, Tg ve anti-Tg düzeyi, LT4 tedavisi dört hafta kesildikten ve TSH düzeyi >30 µIU/mL sağlandıktan sonra ölçüldü. Hastaların boy, kilo ve bel çev-

resi ölçümleri alındıktan sonra sekiz saatlik açlık sonrası sabah 08:00-11:00 saatleri arasında kan örnekleri alındı. Bu çalışmanın projelendirilmesi aşamasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastanemizde TSH, sT3 ve sT4 testleri sırasıyla Access HYPERSensitive human TSH, Access FT3 ve Access FT4 kitleri kullanılarak kemilüminesan yöntemi ile çalışılmaktadır. Tg düzeyi, Roche firmasının Cobas e411 cihazı ile ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) yöntemi ile, anti-Tg düzeyi ise, Elecsys Anti-TG (Roche Diagnostics, ABD) kiti ile elektrokemilüminesan (ECLIA) yöntemi ile çalışılmaktadır. Tiroid fonksiyon testleri, Tg ve anti-Tg için normal referans aralıkları; TSH için 0,34-4,25 µIU/mL, sT3 için 2,5-3,9 pg/mL, sT4 için 0,61-1,2 pg/mL, Tg için <2 ng/mL ve anti-Tg için 0-40 IU/mL idi.

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Hastaların ultrasonografik ölçümleri Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde Loqic 3 (General Electric, ABD) cihazı ile, 11 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı. Ultrason işlemi bazal koşulda ve dört hafta T4 tedavisi kesildikten sonra tekrarlanmıştır. Tiroid volümü (mililitre) her lobun genişlik (cm)xderinlik (cm) x uzunluk (cm) x $\pi/6$ şeklinde hesaplanması ile elde edildi.⁸

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılım süresiz değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılmayan sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerdeki farkın

önemliliği ise Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 26 kadın ve 4 erkek olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Yaş ortalaması $44 \pm 10,6$ (26-66) yıl, beden kitle indeksi $30,2 \pm 5,4$ (25,7-33) kg/m^2 , bel çevresi $104 \pm 12,8$ (95-115) cm idi. Hastaların 23'ü papiller tiroid kanseri, 7'si folliküler tiroid kanseriydi. On altı hasta daha önceden bir kez 100 mci RAI ablasyon tedavisi almışken, 14'ü daha önceden RAI tedavisi almamıştı. Hastaların bazal durumda ve endojen olarak LT4 kesilmesiyle uyarılmış Tg ve rezidü değerleri Tablo 1'de verilmiştir. RAI ablasyon tedavisi alan hastalarda uyarılmış Tg değeri $1,1 \pm 1,4$ iken, RAI ablasyon tedavisi almayanlarda uyarılmış Tg değeri $8,5 \pm 9,9$ olarak saptandı ($p=0,031$) (Tablo 2). TVİT sonucuna göre 30 hastanın sekizinde boyun bölgesinde tutulum saptandı. Hiçbir hastada uzak metastaz saptanmadı. TVİT'te

boyun bölgesinde tutulum görülen sekiz hastanın ikisinde bazal Tg 2 ng/mL üstünde iken, diğer hastaların bazal Tg değeri 1 ng/mL altında idi. Bazal Tg 1 ng/mL altında olan altı hastanın dördünde TSH uyarısı ile Tg 2 ng/mL üstüne yükseldi, kalan iki hastanın uyarılmış Tg değeri 2 ng/mL altında sebat etti (0,6 ve 1,6 ng/mL). TVİT'te tutulum olan sekiz hastanın üçünde hem bazal hem de uyarılmış dönemde bakılan USG'de rezidü saptanmadı. TVİT'te tutulum olmayan 22 hastanın ikisinde uyarılmış Tg değeri yüksek (3,2 ve 5,4 ng/mL) saptandı, bu hastaların boyun USG'sinde 0,3 ve 0,5 mL rezidü doku tespit edildi.

TARTIŞMA

DTK'de başlangıç tedavisi sonrası takipte, yeterli LT4 süpresyon tedavisinin sağlanması ve rekürrens ya da metastazların zamanında saptanması amaçlanmaktadır. Rekürrenlerin çoğu ilk bir yıl içinde gerçekleşse de bazen sonraki yıllarda da gelişebildiğinden hastalar yaşam boyu takip edilmelidir. Takipte serum Tg, anti-Tg, boyun USG ve gerekli durumda TVİT kullanılır. Tg, yalnızca normal ya da neoplastik folliküler hücrelerden salgılanan glikoprotein yapılı bir moleküldür. Total tiroidektomi uygulanan hastalarda Tg saptanamaz. Ancak ölçülebilir düzeyde ise rekürrens ya da metastaz varlığını gösterir. Tg üretimi TSH bağımlıdır, LT4 tedavisi kesilmesi ya da rhTSH uygulaması sonrası kan düzeyi belirgin olarak artar.⁹ Total tiroidektomi yapılmış DTK'li hastalarda anti-Tg negatif iken, TSH ile stimüle edilmiş Tg'nin 2 ng/mL'nin üstünde bulunması, hastalığın nüksünü %96 duyarlılık ve %95 özgüllük ile göstermektedir. Aynı

TABLO 1: LT4 kesilmeden önceki ve sonraki Tg ve rezidü boyutunun karşılaştırılması.

	Bazal	Uyarılmış	p
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	$1,1 \pm 2,3$	$79 \pm 24,2$	$< 0,01$
Tg (ng/mL)	$0,7 \pm 1,8$	$3,5 \pm 5,8$	0,045
Anti-Tg (IU/mL)	$16 \pm 5,4$	$15 \pm 8,1$	0,757
Rezidü volüm (mL)	$0,28 \pm 0,51$	$0,34 \pm 0,69$	0,781

TABLO 2: RAI ablasyon tedavisi alan ve almayan hastalarda LT4 kesilmesiyle TSH, Tg, anti-Tg ve rezidü boyutundaki değişikliklerin karşılaştırılması.

	RAI tedavisi almış (n=16)		RAI tedavisi almamış (n=14)		p*	p**
	Bazal	Uyarılmış	Bazal	Uyarılmış		
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	$1,2 \pm 2,6$	$79,9 \pm 25,1$	$0,9 \pm 1,7$	$82,3 \pm 21,3$	0,821	0,787
Tg (ng/mL)	$0,3 \pm 0,4$	$1,1 \pm 1,4$	$1,5 \pm 2,7$	$8,5 \pm 9,9$	0,271	0,031
Anti-Tg (IU/mL)	$16 \pm 3,4$	$16,2 \pm 7,4$	$13,8 \pm 3,7$	$18,4 \pm 5,8$	0,219	0,414
Rezidü volüm (mL)	$0,12 \pm 0,26$	$0,54 \pm 0,67$	$0,42 \pm 0,61$	$0,24 \pm 0,39$	0,071	0,638

p*: RAI tedavisi almış ve almamış hastalarda bazal durumdaki karşılaştırma.

p**: RAI tedavisi almış ve almamış hastalarda uyarılmış durumdaki karşılaştırma.

hastalarda LT4 tedavisi sırasında ölçülen Tg'nin duyarlılığı ise %22 bulunmuştur.¹⁰ TVİT'in başarısı neoplastik tiroid dokusunun iyot 131'i tutma derecesine bağlıdır. Bu durumu sağlamak için L-tiroksin tedavisinin dört hafta önceden kesilmesi veya rhTSH uygulanarak serum TSH düzeyinin 30 mU/L üzerinde olması sağlanmalıdır.¹¹ Tg ölçümlerinin boyun USG ve TVİT ile kombine edilerek değerlendirilmesi rezidü ve rekürrenslerin erken tespitinde, yakın ve uzak metastazların tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir.^{12,13} Bununla birlikte Tg negatif iken TVİT pozitif olan olgulara nadir olmayarak rastlanmaktadır. Kullanılan laboratuvar yönteminin hatalı olması, dediferansiyasyon ve serum anti-Tg düzeylerinin yüksek olması bu durumun bilinen bazı nedenleridir.^{14,15} Çalışmamızda uyarılmış Tg düzeyinde bazale göre dört katın üzerinde bir artış saptandı. Ayrıca uyarılmış Tg düzeyinin rezidü göstermede bazal Tg düzeyine göre daha duyarlı olduğu dikkati çekti. TSH uyarısı ile hiçbir hastanın anti-Tg titresinde artış saptanmadı. TSH uyarısı ile Tg düzeyinde belirgin

yükselme gözlenmesine rağmen rezidü volümünde anlamlı bir artış yoktu. Bu durum TSH uyarısının rezidü boyutunu büyütmeden Tg sentez yeteneğini arttırması ile ilişkili olabilir. RAI tedavisi alan hastalarda TSH uyarısı ile Tg düzeyinde hafif ama anlamlı olmayan bir artış görülürken, RAI tedavisi almayan hastalarda TSH uyarısı ile Tg düzeyinde ortalama altı kata yakın bir artış gözlemlendi. Başlangıç rezidü boyutu ve Tg düzeyleri benzer olmasına rağmen RAI tedavisi alanlarda belirgin artış olmazken, RAI almayanlarda belirgin artış olması RAI tedavisinin tirosid fonksiyonları üzerine uzun süreli inhibe edici etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇ

Çalışmamızda endojen yolla oluşturulan yüksek TSH düzeyinin rezidü boyutunda anlamlı bir artışa neden olmadan Tg düzeyini belirgin yükselttiği gösterilmiştir. Özellikle yüksek riskli hastalar bazal Tg düzeyi ile değil uyarılmış Tg düzeyi ile takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- DeLellis A, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004;50-66.
- Jameson JL, Weetman AP. Thyroid cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. St. Louis: Mcgraw-Hill; 2001.p.2079-83.
- Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the Thyroid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000.p.878-86.
- Carling T, Long WD 3rd, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2010;22(1): 30-4.
- Witt RL. Initial surgical management of thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am 2008;17(1):71-91, viii.
- Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118(6):896-9.
- Kupferman ME, Mandel SJ, DiDonato L, Wolf P, Weber RS. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2002;112(7 Pt 1):1209-12.
- Besic N, Sesek M, Peric B, Zgajnar J, Hocevar M. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. Med Sci Monit 2008;14(9):CR459-67.
- Amdur RJ, Mazzaferri EL. Management of differentiated thyroid cancer during pregnancy. Essentials of Thyroid Cancer Management. 1st ed. New York: Springer; 2005.p.347-51.
- Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. Thyroid 1994;4(1):49-54.
- 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.
- Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). Ann Surg 1994;219(6): 587-93; discussion 593-5.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbruso 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.
- Burch HB. Papillary thyroid cancer: follow-up. In: Wartofsky L, ed. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management. 1st ed. Totowa New Jersey: Humana Press; 2000.p.229-37.
- 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(9):1473-80.