



# Tiroid Kanseri İzleminde Tiroglobulin Ölçümünün Yeri ve Önemi

## The Role of Thyroglobulin in the Management of Thyroid Cancers

© Zeynep Burak, © Fatih Tamer, © Mine Gümüş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Tiroglobulin (Tg) normal tiroid dokusunda sentezlenen bir protein olup diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK), cerrahi sonrasında kalıntı tiroid dokusunu veya nüks/metastatik hastalığı yansıtmaması açısından prognostik öneme sahip en önemli belirteçlerdir. Bu yazıda Tg'nin metabolik özellikleri ve ölçüm yöntemleri hakkında kısa bilgi verilmiş, operasyon öncesinde Tg ölçümünün klinik değeri, ince iğne aspirasyon biyopsi yıkama sıvısında Tg bakılması gibi tanıya yardımcı yöntemler ile cerrahi sonrasında uyarılmış ve tiroksin tedavisi altında elde edilen Tg değerlerinin tedavi kararını belirleme ve ablasyon başarısını ön görmedeki etkinliği özetlenmiştir. Güncel uygulama kılavuzlarında DTK tanılı hastaların yönetiminde Tg'nin yeri yorumlanmış ve farklı cerrahi girişim uygulamaları veya Tg negatif tümörler gibi klinik tablolar değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroglobulin, diferansiye tiroid kanseri, radyoaktif iyot tedavisi

### Abstract

Thyroglobulin (Tg), a glycoprotein that is synthesized in normal thyroid, is a significant biochemical marker of residual thyroid tissue or recurrent/metastatic disease in differentiated thyroid cancers (DTC). In this manuscript, the metabolic characteristics of Tg and various Tg assay methods were briefly described. The value of Tg concentration in presurgical evaluation of DTC patients, the diagnostic performance of Tg measurement in fine needle aspiration biopsy wash-outs from suspicious lesions, and the role of postoperative stimulated and suppressed Tg values in guiding the decision-making process for therapy options and the outcome of ablation were summarized. The value of Tg in clinical management of patients with DTC was analysed according to recent procedure guidelines including debating issues like follow-up of patients with lobectomy or rare clinical pictures like Tg negative tumors.

**Keywords:** Thyroglobulin, differentiated thyroid cancer, radioactive iodine treatment

### Giriş

Tiroid kanserleri endokrin kanserler arasında en sık görülen malignitelere (1). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %90'ını prognozları iyi olan diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturur. DTK'nin %85-90'ı papiller tiroid kanseri iken %5-10'u folliküler kanserdir. DTK genelde yavaş gelişen bir tümör olup, birçok olguda tesadüfen saptanmaktadır. On yıllık prognoz %90-95 arasındadır. Tedavi sonrasında hastalısız olanların sağkalımı normal popülasyondan farksızdır (2). Olguların %5-20'sinde izlem sürecinde bölgesel nüks gözlenirken, yaşla birlikte risk artacak şekilde yaklaşık %10 kadarında uzak metastaz ortaya çıkmaktadır.

Tiroglobulin (Tg) normal tiroidde sentezlenen bir protein olup otoimmün tiroid hastalıklarında antijen özelliğinde iken DTK'de tiroidektomi sonrasında rezidü veya metastatik hastalığı göstermede kullanılan bir belirteçlerdir. Tiroid kanserinde nükslerin 2/3'ü ilk 10 yılda Tg yükselişi ve görüntüleme ile saptanabilirken bazı nüksler 45 yıl sonra bile ortaya çıkabilmektedir (3).

Tg yaklaşık 600 k-Dalton molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir (4). Tiroid follikül hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenir, Golgi cisimciğinde modifiye edilir ve follikül lümenine salgılanır. Tg'den sorumlu gen 8. kromozomda yer almaktadır. Her biri 330 k-Dalton ağırlıkta ve glikoproteinden oluşan 2

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Zeynep Burak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: profdrzeynep@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3187-9447

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

polipeptit zincir Tg'yi oluşturur. Matür Tg 660 k-Dalton ağırlıkta olup, bu polipeptid zincirler disülfid bağı ile bağlıdır. Tiroidde mevcut proteinlerin %75'ini Tg oluşturur ve kolloidde depolanır. Fizyolojik açıdan görevi tiroid hormon sentezi için matriks oluşturması ve iyodu tiroid hormonlarının prekürsörleri olan monoyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde depolanmasıdır. Tg iyot için bir reseptör proteindir. Periferik tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) üretimi yeterli düzeyde iyot ve Tg varlığına bağlıdır (5). Bunlara ek olarak Tg'nin sodyum iyot-simporter ve tiroid peroksidaz gibi diğer tiroid proteinlerinin sentezinde görevli genleri de kontrol ettiği gösterilmiştir (6,7).

Tg'nin serum yarı ömrü 3 ile 30 saat olup metabolize edildiği yer karaciğerdir. Serum Tg seviyesi tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı ile yükselir. Bir gram normal tiroid dokusunun seruma aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/mL'dir. TSH suprese iken bu değer 0,5 ng/mL'ye kadar düşer (8). Çoğu sağlıklı insanda T3 ve T4 ile birlikte salgılandığından serumda küçük miktarlarda saptanabilmektedir. Serum Tg değerini etkileyen koşullar; \*tiroid bezinin kütlesi, \*tiroid bezine hasar veren cerrahi girişim/enflamasyon gibi durumlar, \*TSH reseptör uyarısının düzeyi, \*iyot eksikliği veya fazlalığı, \*tiroidi uyaran immünglobülinlerin düzeyleri vb.'dir (9). Akut veya kronik olarak serum Tg yükselmesine sebep olan birçok benign tiroid hastalığı [guatr, hamilelik, cerrahi girişim, iyot yetmezliği, otoimmün patolojiler, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi gibi] vardır (10). Tg yüksekliğine sebep olan diğer bir neden ise tiroid kanserleridir.

### Tg Ölçüm Yöntemleri

Serumda Tg tayini açısından ilk jenerasyon ölçüm yöntemlerinin duyarlılığı 0,5-1 ng/mL iken, ikinci jenerasyon yöntemlerle duyarlılık <0,1 ng/mL düzeyine düşürülmüştür (11). Günümüzde Tg ölçümü için iki yöntem kullanılmaktadır. İmmünoassay ve sıvı kromatografisi/kütle spektrometri (LC-MS/MS)

ölçümüdür. İmmünoassay yöntemi ise Radyoimmün assay (RIA) ve İmmünometrik assay (IMA) olarak ikiye ayrılır. Bu yöntemlerin duyarlılıkları, özgüllükleri ve Anti-Tg antikoları ile etkileşim düzeyleri birbirinden farklılık göstermektedir (12) (Tablo 1).

**RIA:** Günümüzde yaygın kullanılmayan RIA metodunun duyarlılığı optimal olmamakla birlikte Anti-Tg'ye bağlı Tg'yi tanıyabilecek poliklonal antikolar içerdiğinden Anti-Tg ile etkileşiminin daha az olduğu iddia edilmektedir (13). Ancak son zamanlarda yürütülen çalışmalarda RIA'da da Anti-Tg etkileşiminin olduğunu ve yöntemin Tg değerlerinin yanlış, yüksek veya düşük saptanmasına yol açtığı gösterilmiştir. Yöntemin uzun sürmesi ve kalifiye personel gerekliliği kullanımını sınırlamıştır.

**IMA:** Otomatik cihazlarla değerlendirme yapılabildiğinden birçok merkez bu yöntemi kullanmaktadır. Günümüzde kullanılan yeni jenerasyon sistemlerde IMA duyarlılığı <0,1 ng/mL düzeyindedir. Üç bin sekiz yüz on bir olgunun incelendiği bir meta-analizde ikinci jenerasyon Tg ölçüm yöntemleri ile duyarlılığın ve negatif öngörü değerinin (NÖD) yüksek olduğu gösterilmiştir. TSH ile uyarılmış Tg düzeyi >1 ng/mL iken duyarlılık %88, NÖD %97, Tg düzeyi >2 ng/mL iken duyarlılık %97, NÖD %99 bulunmuştur (14). IMA yönteminde de en önemli sorun Anti-Tg antikoları ve Heterofil antikolar (H-AB) ile etkileşimdir. Anti-Tg antikoları Tg değerini düşük gösterirken, H-AB ise olduğundan yüksek yansıtabilir.

**Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometri Ölçümü (LC-MS/MS):** Bu yöntem Anti-Tg varlığında Tg değerinin daha doğru ölçülebilmesi için önerilmiştir. LC-MS/MS tekniği, sıvı kromatografinin fiziksel ayırma yeteneği ile kütle spektrometrisinin kütle analizi yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniğidir. Sıvı kromatografi, birden çok bileşenli karışımları ayırırken, kütle spektrometresi, yüksek moleküler özgüllük ve algılama hassasiyeti ile ayrılan bileşenlerin yapısal kimliğini saptar. Yöntemin

Tablo 1. Tiroglobulin ölçüm yöntemleri

İnterferans			
Yöntem	Duyarlılık (ng/mL)	Anti-Tg antikolar	Heterofil antikolar
RIA	0,5 - 5,0	(+) (Yanlış yüksek/yanlış düşük sonuçlar)	(-)
IMA	0,1 - 0,9	(+) (Yanlış düşük sonuçlar)	(+) (Yanlış yüksek/yanlış düşük sonuçlar)
LC-MS/MS	0,5 - 1	(-)	(-)

RIA: Radyoimmün assay, IMA: İmmünometrik assay, LC-MS/MS: Sıvı kromatografisi/kütle spektrometri ölçümü

Tg ölçümünde antikor etkileşimi açısından daha güvenli olduğu önerilse de bazı klinik çalışmalar sonuçların IMA'dan farklı olmadığını göstermiştir (15). Ancak LC-MS/MS diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında antikor etkileşiminin en düşük olduğu yöntem olup Tg ölçümünde duyarlılığın artırılmasına yönelik çalışmalar sürmektedir.

Anti-Tg antikorları toplumda %10 oranında mevcut olmakla birlikte DTK'li hastalarda varlığı %30'a kadar çıkmaktadır (16). Ölçüm tekniklerinde yukarıda belirtilen etkileşimler nedeniyle DTK hastalarında Tg ile birlikte mutlaka Anti-Tg değeri de bilinmelidir. Bu sayıda Anti-Tg antikorları ve hasta yönetimi üzerine etkileri konusunda ayrı bir makale bulunduğundan bu yazıda daha fazla detaya girilmemiştir.

### Operasyon Öncesi Serum Tg Değerinin Klinik Değeri Var Mı?

Güncel Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association - ATA*) kılavuzunda operasyon öncesinde serum Tg değerine bakılmasının anlamlı olmadığı bildirilmiştir (17). Ancak Oltmann ve ark.'nın (18) yürüttüğü retrospektif bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerinin >500 ng/mL olmasının metastatik hastalık işareti olabileceği öne sürülmektedir. Tg, tirotoksikoz gibi birçok tiroid hastalığında yükselebilir, bu yüzden kanser açısından operasyon öncesi belirteç değeri düşüktür (19). Ayrıca tümör boyutu küçük olan olgularda Tg değeri normal popülasyondan farklı saptanmamıştır. Buna karşılık yüksek Tg değerleri ile DTK arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif ve çok merkezli EPIC çalışmasında, Tg değerleri en yüksek grubun en düşük gruba göre 9 kat daha fazla oranda DTK'ye yakalandığı gösterilmiştir (20). Ancak DTK'lerin yavaş gelişen tümörler olmaları ve diğer tanısal yöntemler ile karşılaştırıldığında duyarlılığının ve özgünlüğün düşük olması Tg'nin bir tarama testi olarak anlamlı katkısının olmadığını göstermektedir.

Trimboli ve ekibi sitolojisi kuşkulu nodüllerde serum Tg düzeyine bakılmasının malignite tayininde rolü olduğunu ileri sürmektedir (21). Ancak EPIC çalışması ve daha önce yayınlanan diğer araştırmalar serum Tg değerlerinin malign ve benign olgularda ayırıcı olmadığını göstermiştir (20). Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir çalışmada tiroid nodülü olan 92 hastanın TSH, Tg ve Anti-Tg değerleri incelenmiş, sitoloji sonucu belirsiz ve Tg değeri >53 ng/mL olan olguların %76'sında tiroid kanseri tanısı konmuştur (22). Buna karşılık yine prospektif yürütülen başka bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerlerinin malign veya benign ayırımında yeri olmadığı ve eşik değerin anlamlı olmadığı gösterilmiştir

(23). Sonuçta operasyon öncesi Tg değeri ölçülmesi konusu halen tartışmalı olup bazı makaleler şüpheli bir nodülün değerlendirilmesi için, bazıları ise >500 ng/mL gibi değerler olduğunda olası metastazı yansıttığı için Tg bakılmasını önermekte ise de kanıt değeri düşük olup bir konsensusa varılamamıştır.

### İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sırasında Tg Ölçümü

Lenf bezinde metastaz kuşkusu olan DTK hastalarında, ultrasonografi (US) eşliğinde alınan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) örneklerinde sitolojik incelemeye ek olarak yıkama sıvısında Tg ölçümü tanıya yardımcı bir yöntem olarak öne sürülmüştür. Özellikle sitolojinin tanısal olmadığı (non-diagnostik) olgularda tanıya yardımcı olmaktadır (24,25). Bu konuda 2.865 lenf bezi örnekleme dahil edildiği 24 araştırmayı kapsayan bir meta-analizde yöntemin duyarlılığı %81-100, özgüllüğü %95-100 arasında bulunmuştur (26). Ancak çalışmalar arasında olgu seçimi ve teknik uygulama açısından farklılıklar olduğu gözlenmektedir. İİAB yıkama sıvısında Tg ölçümünün tanısal performansı tiroidi olmayan olgularda daha yüksektir. Normal kişilerde örnekleme alınırken kan bulaşının olması serum Tg değerinin sonucu etkilemesine yol açabilmektedir. Bu nedenle tiroidi olan ve olmayan olgular için farklı Tg eşik değerleri tanımlanmaktadır (27).

Yöntem, sitolojik inceleme için alınan örnek ayrıldıktan sonra iğnenin salın solüsyonu ile yıkanması ve yıkanan kısımda Tg bakılması ile gerçekleştirilmektedir. İİAB örneklerinde doğru yorumlamak için belirlenecek Tg eşik değeri konusunda konsensus sağlanamamıştır; a) negatif lenf bezlerinden alınan örneklerdeki ortalama Tg değerinin artı 2 standart deviasyonu (24), b) alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile elde edilen değerler (28), c) yıkama sıvısındaki Tg değerinin serum değerine oranı veya d) serum referans Tg değerinin üst limitinin kabul edilmesi (29) gibi farklı metodolojiler önerilmiştir. Bu konuda yayınlanan en geniş retrospektif seride lenf bezlerinin malign veya benign ayırımında belirlenen eşik Tg değeri 1,0 ng/mL olup, duyarlılık %93, özgüllük %95 bulunmuştur (30). 1 ng/mL'nin altındaki değerler normal kabul edilirken, 1-10 ng/mL bulunanların sitoloji sonucu ile birlikte yorumlanması önerilmektedir. 10 ng/mL üzerindeki Tg değeri ise maligniteyi desteklemektedir. Sonuçların patoloji ile uyumlu bulunmadığı bazı çalışmalarda Anti-Tg antikorları ile etkileşim olabileceği göz önüne alınması gereken bir kavram olup, bu konudaki sonuçlar çelişkilidir.

Tg antikorlarının sonucu etkileme potansiyeli serum düzeylerine bağlıdır, bu konuda gelecekte daha çok araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. ATA, Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (*American Association of Clinical Endocrinologists*) ve Avrupa Tiroid Derneği (*European Thyroid Association*) kılavuzlarında cerrahi öncesi veya sonrasında kuşku lu lenf bezlerinden İİAB eşliğinde Tg bakılması önerilmektedir (17,31,32). Maliyeti azaltmak amacıyla yıkama sıvısında Tg bakılmasının, histolojik tanısı yetersiz veya belirsiz lezyonlarda tanıyı desteklemek amacıyla uygulanması öne çıkmaktadır.

### Tiroidektomi Sonrasında Bakılan Tg Düzeyi ve Önemi

Tiroidektomi sonrasında ölçülen Tg değeri kalıntı tiroid dokusunu veya kalıntı/nüks hastalığı yansıması açısından önemli olup klinik tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden prognostik öneme sahiptir. Operasyondan yaklaşık 4-12 hafta sonra en düşük değere ulaşmaktadır (14).

Postoperatif Tg değerini etkileyen faktörler; rezidü dokunun miktarı, Anti-Tg antikor düzeyi, Tg ölçüm esnasındaki TSH düzeyi, Tg ölçüm yönteminin duyarlılığı, analiz için kullanılan eşik değer, hastanın RAİ pozitif metastazlarının varlığı, operasyondan sonra geçen süredir (33). TSH stimülasyonu altında ölçülen Tg değeri hastalığın durumunu belirlemek ve tedavi seçeneklerine karar vermek için çok önemlidir. İyi bir cerrahi sonrasında postoperatif Tg değerinin >10 ng/mL olması, persistan hastalık olasılığını, ablasyon başarısının düşük olabileceğini, lokal veya uzak metastaz olasılığını artırarak ek inceleme yöntemlerine başvurulması gerektiğini yansıtır. Ancak ablasyon kararının tek belirteci Tg değeri değildir. Hastaya ait diğer risk faktörleri göz önüne alınmaktadır (9). Örneğin;

- Düşük riskli bir hastada Tg değerinin <1 ng/mL olması nüks olasılığının düşük olduğunu gösterir.
- Orta-yüksek riskli bir hastada ise aynı Tg değeri ufak volümlü bir metastatik odağı ekarte edemez.
- Yüksek riskli bir hastada Tg <1 ng/mL ise, I-131 radyoaktif iyot ablasyon (RAİ) kararını etkilemez.

Sonuç olarak ATA kılavuzuna göre RAİ ablasyon uygulama kararını belirlemede postoperatif Tg değeri açısından bir eşik değer bulunmamaktadır (17). Ancak birçok yazar TSH ile uyarılmış Tg değeri <1 ng/mL ve suprese değerleri 0,2-0,3 ng/mL olan ve Anti-Tg antikorları negatif olan olgularda ablasyon kararından vazgeçebileceğini de vurgulamaktadır (34,35). Bir seride tiroidektomi sonrasında Anti-Tg yokluğu ve serum Tg değerinin düşük olması durumunda 5 yıl içinde nüks

olma olasılığı RAİ tedavisi verilme se bile ancak %1 olarak saptanmıştır (36). Mourão ve ark.'nın (34) yürüttüğü prospektif bir çalışmada, tiroidektomi sonrasında ultrason bulgusu olmayan ve ikinci jenerasyon ölçüm yöntemi ile suprese Tg değeri düşük olup (<0,3 ng/mL) RAİ tedavisi almayan mikrokanser dışı 222 olgu 5 sene izlenmiş ve nüks oranı araştırılmıştır. Üçte ikisi multifokal ve <4 cm boyutlu tümör olan olgularda nüks oranı %2 saptanmıştır. Webb ve ark.'nın (37) yürüttüğü yaklaşık 4.000 olguyu içeren bir meta-analizde ise ablasyon öncesi stimüle Tg değeri 10 ng/mL'nin altında olmasının hastaliksız olma açısından NÖD yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre tedavi seçeneği açısından Tg değeri özellikte düşük ve orta riskli hasta grubunda önem taşımaktadır.

### RAİ Ablasyon Başarısını Öngörmeye Tg ve Tg-TSH Oranı

İlk olarak Trevizam ve ark. (38) tarafından dile getirilen bu yaklaşıma göre Tg değeri ve Tg/TSH oranı ablasyon başarısını öngörmeye kullanılabilir. Bu çalışmaya göre Tg için eşik değer 4,41 ng/mL ve Tg/TSH oranı için eşik değer 0,093 olarak belirlenmiştir. Daha sonra yürütülen başka çalışmalar da bu yaklaşımı desteklemektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılan ve 740 hastayı kapsayan bir çalışmada Tg/TSH oranı tek başına Tg'ye göre daha iyi prognostik öneme sahip bulunmuştur ve Tg/TSH oranı 0,126'dan daha yüksek olan olgularda RAİ ablasyon başarısızlığının daha yüksek olduğu iddia edilmektedir (39).

### Lobektomi Uygulanan Olgularda Tg'nin Rolü

Düşük veya orta riskli birçok olgu, klinik gidiş ve prognoz açısından fark bulunmadığı için komplikasyonları azaltmak amacıyla günümüzde total tiroidektomi yerine lobektomi ile tedavi edilmektedir. Yüksek riskli bulunmayan <4 cm boyutlu DTK'lerin hemitiroidektomi ile operasyonu birçok kılavuzda önerilmektedir (17). Bu olgularda lobektomi sonrasında hasta takibinde Tg değerinin güvenilirliği konusunda şüpheler mevcuttur. Bu nedenle Tg için bir eşik değer verilebilir mi diye araştırmalar yürütülmüştür. Momesso ve ark. (40), normal tiroid bezinin 20-60 ng/mL Tg oluşturduğu prensibini temel alarak bir lobun total Tg değerinin yarısına katkısı olduğunu dolayısı ile lobektomili olgularda eşik değer olarak 30 ng/mL'nin alınabileceğini, Tg değeri 30'un altında ise tedavi yanıtının mükemmel olarak yorumlanabileceğini iddia etmişlerdir. Ne var ki tiroid kanser rezidüsü/nüksünü göstermekteki eşik Tg

değeri konusu belirsizliğini korumaktadır. Tg değerinin <30 olmasının mükemmel yanıt ile uyumlu olduğu kriteri daha sonra yayınlanan bazı çalışmalarla değişmiştir. İki yüz sekiz düşük riskli ve hemitiroidektomili hastanın 6,9 yıl takip edildiği çalışmada, Park ve ark. (41), serum Tg değerlerinin nüks bulgusu olmaksızın yılda %10 düzeyinde artış gösterdiğini, Tg ile TSH değerlerinin nüks gelişen ve gelişmeyenler arasında fark göstermediğini saptadılar. Altmış yedi hastanın dahil edildiği başka bir güncel çalışmada, Tg değerlerinin nüks gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmada başarısız olduğu saptanmış ve iki grubu ayıracak bir eşik değer belirlenememiştir. Tg değerinin çok yüksek olduğu olgularda bu değerlerin tamamlama cerrahisine yönlendirmesi açısından bir rolü olabileceği bildirilmiştir (42). Nüks olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığı gibi nüks gelişen birçok hastada Tg değerinin <30 ng/mL olduğu gözlenmiştir. Tg değeri, hastaların TSH düzeyi, iyot alımı, rezidü dokunun miktarı, karşı lobda tiroidit olup olmaması gibi birçok faktörden etkilenebileceğinden burada bir eşik değer vermek güçtür. Günümüzde lobektomi uygulanan olgularda Tg değeri nüksü yansıtmaktan uzak olup, bu olgularda Tg yerine düzenli US ile takip daha önde gelen bir uygulama olmaktadır.

### Tedavi Yanıtı ve Hastalık Risk Belirlenmesinde Dinamik Tg Verileri

ATA kılavuzuna göre yüksek riskli olan olguların RAİ tedavisi almaları ve yine ATA kılavuzuna göre boyutu <1 cm olan düşük riskli olguların ise RAİ verilmeden takip edilmeleri konusunda kanıt yüksek ve konsensüs tamdır. Buna karşılık orta riskli olguların veya başka risk faktörleri olan düşük riskli hastaların RAİ ablasyon kararı netlik kazanmamış olup hastaya göre karar verilmektedir. Bu konuda Tuttle ve ark. (43) stimüle ve suprese Tg değerlerini kullanarak tedavi yanıtının belirlenmesinde yol gösteren dinamik bir sistem önermişlerdir. Dinamik risk belirleme yöntemi 2015 ATA Kılavuzu'nda da yer alan tiroidektomi ve RAİ sonrası ilk 2 yıl içerisinde elde edilen verilere dayanır. Temel olarak boyun US, bazal Tg değeri, Anti-Tg değeri, ile TSH uyarısı ile elde edilen stimüle Tg değeri göz önüne alınmaktadır. Buna göre:

- Suprese Tg değerleri <0,2 ng/mL ve uyarılmış Tg değeri <1 ng/mL olup görüntülemeleri negatif olan hastalar tedaviye mükemmel yanıt vermiş ve nüks riski çok düşük olgulardır.

- "Biyokimyasal olarak inkomplet yanıtı" olgular ise görüntüleme çalışmaları negatif olmakla birlikte tedavi sonrası Tg değerleri stimüle iken >10 ng/mL, suprese iken

>1 ng/mL olanlar ya da Anti-Tg değerleri yükselenlerdir. Bu grupta da mortalite minimal olmakla birlikte olgular lokal nüks gelişme riski barındırırlar.

- Biyokimyasal veya morfolojik açıdan tedavi yanıtının yetersiz olduğu olgularda Tg değerinin veya Anti-Tg yükselişinin risk belirlemede rolü yoktur.

- Yanıtın belirsiz olduğu grup ise biyokimyasal veya morfolojik bulguların benign ya da malign olarak ayırt edilemediği olgulardır. Suprese Tg değerleri <1 ng/mL ve uyarılmış Tg değeri <10 ng/mL olan hastalar bu gruba girerler. Anti-Tg antikoru yokluğunda ve görüntülemeler negatif ise bu grup da tedaviye olumlu yanıt verenler arasında kabul edilmektedir (36).

### DTK'de Uzun Dönem Tg Takibi

Nüksler genellikle ilk yıl içerisinde görülmektedir, ancak bazı olgularda ilk tedaviden seneler sonra da nüks olabilmektedir. Genel olarak tedavinin ilk yılında supresyon altındaki hastalarda serum Tg ve Anti-Tg değerleri her 3-6 ayda bir ölçülür. Total tiroidektomi ve RAİ ablasyon tedavisi alanlarda, tiroksin tedavisi altında olan Tg değerinin <0,2 ng/mL, stimüle değerinin ise <1 ng/mL olması beklenir. Lobektomili olgularda bu değerler faydasızdır. Bu olgularda ve diğer DTK hastalarında boyun US, izlemde kullanılan ve 6-12 ayda bir uygulanan en önemli modalitedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi/ BT gibi görüntüleme yöntemlerine biyokimyasal veya morfolojik açıdan tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hasta grubunda başvurulmaktadır. Dediferansiye olmamış tümörlerde Tg değerleri takipte nüks hastalığın saptanmasında çok önemli yere sahiptir.

Tedavi sonrası ilk yıllarda düşük ve orta risk grubundaki olgularda, tiroksin tedavisi altında Tg'nin 6-12 ayda bir bakılması, biyokimyasal ve morfolojik yanıt mevcut ise 12-24 ayda bir bakılması önerilmektedir (17). Ancak bu olgularda TSH düzeyine yılda bir bakılmalıdır. Bunların dışında ATA kılavuzuna göre yüksek riskli olanlar veya biyokimyasal veya morfolojik açıdan kısmi yanıtı olgularda, Tg uzun yıllar 6-12 ayda bir tetkik edilmelidir. Takipte Tg değerlerinin yükseliş trendi nüks hastalığın belirlenmesi için önemlidir. TSH baskısı altında ölçülen serum Tg değerlerinin ikiye katlama süresinin (doubling time) prognoz açısından önemli olduğu gösterilmiştir (44). Takip sürecinde Tg doubling time <1 yıl olanlarda hastalığa bağlı sağkalım %50 iken, 1-3 yıl arasında olanlarda %95 bulunmuştur. Tg doubling-time uzak metastaz ve bölgesel nüks saptanması açısından en güvenilir parametrelerden biri olarak bildirilmiştir.

### Metastatik DTK ve Düşük Tg Değeri

Genelde Tg değeri düşük; ancak diğer parametreler ile metastatik olan hasta sayısı çok azdır. Anti-Tg düzeyi düşük ve metastatik olduğu halde Tg değeri yükselmeyen olgular literatürde araştırılmıştır (45,46).

Normal insan Tg'si ile otoimmün tiroid hastalıklarında ortaya çıkan Tg arasında yapısal farklılık olduğu saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkılarak tiroid kanseri hücrelerinin ürettiği Tg'nin de farklılığının saptanabileceği kavramı gündeme gelmiştir (47). Yapısında malign transformasyon sonucu meydana gelen değişiklikler sonucunda Tg'nin iyot içeriğinin azalacağı, aminoasit ve monosakkarit yapılarında değişiklik olabileceği ileri sürülmüş olsa da uzun yıllar yürütülen araştırmalar sonucunda iyodinasyon açısından normal hücre ve tümöral Tg'ler arasında fark olmadığı, ancak aminoasit sekanslarında meydana gelen ufak değişimler olduğunu gösterilmiştir. Buna karşılık yine de bazı tümörlerde Tg yapısında anomali olduğu ve anormal yapıdaki Tg'nin ölçüm yöntemleri tarafından saptanamayabileceği bildirilmiştir (48). Yalancı negatif Tg değeri açısından ilk tartışılan konu ölçüm teknikleri ile ilgili sorunlardır. Ölçüm yönteminin üst limitinin 10-1000 katı kadar yüksek antijen varlığı, antikorun bağlanma kapasitesini aştığı için saptanamayabilir. Düşük Tg'nin en sık görülen nedenlerinden biri az diferansiyasyon kaybına uğramış metastazlarda Tg sentezinin ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde olması veya plazmadan hızlı temizlenmesi söz konusudur. Son olarak öne sürülen bir sav ise küçük boyutlu tümörlerin iyot tutma kabiliyetlerini sürdürürlerken Tg salgılama oranlarının yetersiz olmasıdır (46).

### Sonuç

DTK'lerde serum Tg değeri, hastaya özgü risk faktörlerinin belirlenmesinde, tedavi seçeneklerine karar verilmesinde ve tedavi sonrasında hasta takibinde kullanılan güvenilir ve kanıtlanmış bir belirteçdir. Yeni jenerasyon ölçüm yöntemlerinin yaygınlaşması ile rezidü/nüks hastalığı gösterme ve prognozu belirleme konusundaki eşik değerler değişmiş ve hastaya özgü dinamik risk yönetimi gündeme gelmiştir. Ne var ki Anti-Tg antikoları yüksek olgularda serum Tg düzeylerindeki değişiklik ve antikor etkileşimi problemi halen çözülememiştir.

### Kaynaklar

- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:214-219.
- Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:273-280.
- Mazzaferrri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-427.
- Malthiéry Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem* 1987;165:491-498.
- Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:2224-2247.
- Suzuki K, Lavaroni S, Mori A, et al. Autoregulation of thyroid-specific gene transcription by thyroglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8251-8256.
- Sellitti DF, Suzuki K, Doi SQ, et al. Thyroglobulin increases cell proliferation and suppresses Pax-8 in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:795-759.
- Grebe SK. Diagnosis and management of thyroid carcinoma: A focus on serum thyroglobulin. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2009;4:25-43.
- Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer— clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57:518-526.
- 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;46:653-657.
- Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, Lopresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4589-4599.
- Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:205-218.
- Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:223-233.
- Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:440-447.
- Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1074-1083.
- Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153:49-55.

17. 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.
18. Oltmann SC, Levenson G, Lin SH, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res* 2014;187:1-5.
19. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010;200:41-46.
20. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:97.
21. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015;47:247-252.
22. Hulikal N, Re A, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A. Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020;40:33-37.
23. Patel A, Shostrom V, Treude K, Lydiatt W, Smith R, Goldner W. Serum Thyroglobulin: Preoperative Levels and Factors Affecting Postoperative Optimal Timing following Total Thyroidectomy. *Int J Endocrinol* 2019;2019:1384651.
24. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-1167.
25. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:101-107.
26. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1970-1982.
27. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1364-1369.
28. Lee YH, Seo HS, Suh SI, et al. Cut-off value for needle washout thyroglobulin in athyrotropic patients. *Laryngoscope* 2010;120:1120-1124.
29. Jung JY, Shin JH, Han BK, Ko EY. Optimized cutoff value and indication for washout thyroglobulin level according to ultrasound findings in patients with well-differentiated thyroid cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2349-2353.
30. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1061-1068.
31. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules– 2016 Update Appendix. *Endocr Pract* 2016;22:1-60.
32. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-159.
33. Prabhu M, Samson S, Reddy A, et al. Role of Preablative Stimulated Thyroglobulin in Prediction of Nodal and Distant Metastasis on Iodine Whole-Body Scan. *Indian J Nucl Med* 2018;33:93-98.
34. Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:47-52.
35. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:957-961.
36. Vaisman A, Orlov S, Yip J, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010;32:689-698.
37. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2754-2763.
38. Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMFS. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic 131I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res* 2017;42:42-48.
39. Prpic M, Kust D, Kruljac I, et al. Prediction of radioactive iodine remnant ablation failure in patients with differentiated thyroid cancer: A cohort study of 740 patients. *Head Neck* 2017;39:109-115.
40. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2692-2700.

41. Park S, Jeon MJ, Oh HS, et al. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018;28:997-1003.
42. Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:152.
43. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349.
44. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21:707-716.
45. Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of post-therapeutic <sup>131</sup>I scintigraphy in stimulated serum thyroglobulin-negative patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine* 2016;51:283-290.
46. Li W, Sun D, Ming H, Zhang G, Tan J. A rare case report of very low thyroglobulin and a negative whole-body scan in a patient with a solid variant of papillary thyroid carcinoma with distant metastases. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:6086.
47. Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, Dias-da-Silva MR, Martins JR. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:66-75.
48. Guastapaglia L, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, et al. The role of a new polyclonal competitive thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer with structural disease but low levels of serum thyroglobulin by immunometric and LC-MS/MS methods. *Endocrine* 2020 Nov 22.
49. Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:172-179.