



Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Takibinde Anti-tiroglobulin Antikor Yüksekliğine Yaklaşım

The Management of Anti-thyroglobulin Antibody Elevation in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer

© Alev Çınar¹, © Nuri Arslan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Lefkoşa, KKTC

Öz

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) olan hastalarda anti-tiroglobulin antikor (TgAb) pozitifliğinde tiroglobulin (Tg) ölçümlerinin güvenilirliği azalmaktadır. DTK hastalarında tanı anındaki TgAb pozitifliğinin prognostik önemi konusunda kesin bir yargı bulunmamakla birlikte, takipte TgAb değerinin düşmemesi veya yükselme eğiliminde olması, rezidü veya nüks hastalık ile ilişkili olabileceğinden özellikle radyoaktif iyot ablasyonu sonrası Tg seviyelerinin normal olduğu DTK hastalarında TgAb yüksekliğinin yönetimi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, tiroglobulin, anti tiroglobulin antikor

Abstract

The reliability of thyroglobulin (Tg) measurements in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) decreases in anti-thyroglobulin antibody (TgAb) positivity. Although there is no definite judgment about the prognostic significance of TgAb positivity at the time of diagnosis in patients with DTC, if the TgAb value does not decrease or tends to increase during the follow-up, it may be associated with residual or recurrent disease. The management of TgAb elevation is important especially in DTC patients with normal Tg levels after radioactive iodine ablation.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, anti-thyroglobulin antibody

Giriş

Tiroid kanseri endokrin kanserleri içerisinde birinci sırada yer almakla birlikte, tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında görülen göreceli nadir bir kanser türüdür (1). Tiroid kanserlerinin %80-90'ını follikül epitel hücrelerinden köken alan papiller tiroid kanseri (PTK) ile folliküler ve hurthle hücreli tipten oluşan iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturur (1). Bütünyle malignite kriterleri taşımayan folliküler paternli tiroidin borderline tümörleri yavaş seyirli iyi prognoza sahipken, tiroid follikül hücrelerinin yapısal özelliklerinin değişik derecede kayb olduğu, nadir görülen az diferansiye (hurthle hücreli, tall cell, kolumnar hücreli, kribriform

varyant) ve anaplastik tiroid kanserleri DTK'lere göre yüksek lokal nüks oranına ve daha kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda tiroid kanser tanısındaki artışa paralel olarak mikrokarsinomlar ve borderline tümör grubunda artış gözlenmektedir (2). Öte yandan ablasyon tedavisi ve yakın klinik takip gerektiren orta ve yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalardan ayırt edilmesi bu süreçte daha da önemli hale gelmiştir.

DTK hastaları için başlangıç tedavi yaklaşımı, lobektomi veya bilateral total tiroidektomi sonrası özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda radyoaktif iyot (RAİ) ablasyon tedavisidir. Başarılı bir RAİ tedavisi için total tiroidektomi yapılması gerekmektedir. Rezidü tiroid

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Alev Çınar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 459 04 22 E-posta: alevcnr@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2156-2446

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

dokusunun ablasyonu, fonksiyonel tiroid dokusunu ortadan kaldırmanın yanı sıra rekürrens tespitinde serum tiroglobulin (Tg) düzeyinin özgüllüğünü de artırmaktadır. RAİ tedavisi sonrası tiroid hormonu supresyonu ile takip edilen hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi ve klinik izlem Amerikan Tiroid Derneği (*America Thyroid Association* - ATA) nüks riski derecelendirmesine göre yapılmakta olup bu amaçla en sık başvurulan yöntemler boyun ultrasonografisi (US), serum Tg ölçümleri ve gerektiğinde RAİ ile tüm vücut tarama tetkikleridir (3).

Tiroid hormon sentezinde esansiyel rolü olan Tg, hem normal tiroid follikül hücrelerinde hem de DTK hücrelerince sentezlenen bir glikoprotein olup, tiroid folliküllerinde tiroiyodotironin ve tiroksin yapısında kullanılmaktadır. Cinsiyet ve iyot alım seviyesine göre farklılıklar olsa da 1 gr tiroid dokusuna karşılık plazmada 1 ng/mL Tg bulunur. Dolaşımdaki Tg konsantrasyonunun yarı ömrü 65 saattir (4). Serumdaki Tg konsantrasyonu, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör stimülasyonuna bağımlı olduğundan Tg'deki değişikliklerin TSH düzeyi ile birlikte yorumlanması ve nüks takibinde TSH >30 mIU/L seviyesinde iken ölçülen Tg değeri ile yapılan karşılaştırmalar önem taşımaktadır (4). Öte yandan tiroid glandı otoimmün hastalıkların da sık görüldüğü bir organdır. Tiroid glandındaki çeşitli proteinlere karşı antikor (Ab) üretilmekle birlikte üretilen Tg miktarının fazlalığı göz önüne alındığında anti-tiroglobulin antikoru (TgAb) oluşumuna daha sık rastlanması beklenen bir durumdur. Hashimoto hastalığı ve postpartum tiroidit olgularının %90'ında, Graves hastalarının ise %60-85'inde TgAb yüksek titrede pozitif bulunmaktadır (4).

Tg'nin ablasyon tedavisi sonrası DTK hastalarında biyokimyasal tümör belirteci olarak kullanılması ile birlikte serum TgAb testi de sadece bir tiroid otoimmünite testi olmaktan çıkmıştır. TgAb ile olası bir etkileşimi ortaya koymak için Tg ile eşzamanlı olarak TgAb ölçümü de yapılmalıdır. Kalitatif TgAb ölçümündeki pozitif veya negatif TgAb test sonucu, TgAb için kullanılan sınır değere göre değişmekle birlikte TgAb konsantrasyonları Tg sentezleyen fonksiyonel tiroid doku hacmi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5). TgAb testinin düşük duyarlılığı, üreticilerin TgAb ölçümü ile Tg ile etkileşimini saptamak yerine otoimmün tiroid hastalığını teşhis etmek için belirlediği uygunsuz derecede yüksek sınır değerler TgAb testinin klinik değerini olumsuz etkilemektedir (6). Ayrıca, yüksek endojen Tg konsantrasyonlarından kaynaklanan etkileşim ve endojen Tg'deki farklı Tg epitoplalarının Tg reaktiflerinden ayırt edilmesine yönelik yöntemlerin özgüllük değerlerindeki farklılıklar da ölçüm yöntemlerini karmaşıktırmaktadır (6). Özgüllük

değerlerindeki bu farklılıklar nedeniyle DTK hastalarında TgAb izleminin yalnızca aynı yöntem kullanılarak yapılması önerilmektedir.

DTK Yönetiminde TgAb'nin Klinik Önemi

TgAb seviyelerindeki düşüş tiroid kanserli hastalarda prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Total tiroidektomi ve RAİ ablasyonunun ardından, serum TgAb'nin saptanamayan seviyelere düşmesi beş yıla kadar uzayabilir. RAİ ablasyonu sonrası TgAb düzeyinde ilk üç yıl içinde %50'den fazla azalma varlığında nüks hastalık riski %3'ten az iken, stabil TgAb değerlerinde %20 ve yükselen değerlerde ise %40'a varan oranda nüks hastalık riski söz konusudur (7,8,9,10). Bununla birlikte total tiroidektomi öncesi otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda TgAb seviyelerinin çok daha uzun süre yüksek kalabileceği dikkate alınmalıdır. Tiroidektomiden önce TgAb pozitifliği olan 116 hastayla yapılan bir çalışmada, postoperatif dönemde saptanabilir tiroid dokusu bulunmamasına karşın 20 yıla kadar uzayan TgAb yüksekliği saptanmış, otoantikörlerin ortalama yok olma süresi üç yıl olarak bulunmuştur (5).

TgAb Prevalansı

DTK teşhisi konan hastalarda TgAb prevalansı %8-36 arasında değişkenlik göstermekte olup normal popülasyona (%10) oranla DTK'de yaklaşık 2 kat daha sık (%24,9) TgAb yüksekliğine rastlanmaktadır (3,4,11,12,13,14). TgAb prevalansı ileri yaşta, kadınlarda, folliküler tiroid kanserlerine kıyasla PTK'de, iyot takviyesine bağlı olarak iyot eksikliği olan popülasyonda, ve otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) prevalansındaki artış ile birlikte artış göstermektedir (1,4,15,16). TgAb pozitifliği ile lenfositik tiroidit arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, Hashimoto tiroiditi ile özellikle PTK arasında öngörülen ilişki yakın zamanda yayınlanan meta-analiz ile de doğrulanmıştır (3,16). Son 25 yılda PTK tanısı ile tiroidektomi yapılan ve histolojik olarak Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların ortalama %27,6'sında TgAb pozitifliği saptanmakla birlikte göreceli risk 1,5 ve 1,15- 4,16 (4,17), Hashimoto tiroiditinin DTK yatkinlığına neden olduğu ve PTK için bir risk faktörü oluşturduğunu destekleyecek bir sonuca ulaşılmamıştır (göreceli risk 0,69, 0,39-1,00) (6,17). Dolayısıyla, lenfositik tiroidit ile PTK arasındaki olası herhangi bir ilişkinin Hashimoto tiroiditinden çok kronik TSH stimülasyonuna, iki hastalık arasındaki biyomoleküler ortak noktalara veya kronik enflamasyon ile ilgili bir sürece bağlı olabileceği düşünülmektedir (6,13,17).

Tanı Anında TgAb Pozitifliğinin Prognostik Önemi

Tiroid otoantikör pozitifliği histopatolojik olarak doğrulanan lenfositik tiroidit ile de güçlü korelasyon göstermekle birlikte; tiroidektomi sırasında TgAb pozitifliği tespit edilen hastaların uzun süreli takibinde kalıcı veya tekrarlayan hastalık riskinin daha yüksek olduğu, ayrıca TgAb düzeyi ile korele olarak nüks riskinin de arttığını gösteren pekçok çalışma mevcuttur (5,7,8,9,10,16,17). Ancak, bu bulgular PTK ile lenfositik tiroidit ile birlikteliğinde prognozun daha iyi olduğunu ortaya koyan çalışmalar ile çelişmektedir (3,4,11,12,13,14,18). Bu sonuçların çok değişkenli analiz ile elde edilmemiş olmasının yanı sıra Hashimoto tiroiditine bağlı yaygın lenfositik infiltrasyon ile tümöre karşı immün yanıtı bağlı gelişen non-spesifik tümör infiltran lenfositler arasında bir ayırım yapılmamış olmasına dikkat edilmelidir (18,19).

PTK ve lenfositik tiroidit arasındaki bağlantının neden ya da sonuç ilişkisi mi olduğu ve lenfositik tiroiditin kendi başına sonuç üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olsa da lenfositik tiroidit ve TgAb pozitifliği arasındaki ilişki hasta yönetiminde önemli bazı pratik sonuçlar doğurmaktadır. PTK ve histopatolojik olarak doğrulanan lenfositik tiroidit varlığında; total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusu varlığında serum Tg düzeyi lenfositik tiroiditi olmayan PTK olgularına kıyasla daha düşük (hatta saptanamaz) olma eğilimi gösterir (20). Lenfositik tiroidit ile TgAb pozitifliği arasındaki güçlü korelasyon ve TgAb ölçümündeki problemler dikkate alındığında, bu olgularda Tg "negatif" olarak bildirilse bile TgAb'nin serum Tg ölçümleriyle etkileşimi söz konusudur. Bu nedenle total tiroidektomiye ait patoloji raporunda lenfositik tiroidite ait histopatolojik bulgu varlığında, düşük veya saptanamayan Tg IMA değerlerine neden olacak potansiyel TgAb'lerin hasta yönetimini olumsuz etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır (12).

Tümör Belirteci Olarak TgAb Değerinin Kullanımı

TgAb konsantrasyonlarının Tg salgılayan tiroid doku hacmindeki değişikliklere yanıt verdiği kabul edilirse, Tg ölçüm sonucuna TgAb varlığının etki edip etmediğini anlamak için yalnızca kalitatif olarak (pozitif veya negatif) TgAb'yi ölçmekten çok, DTK'de tümör belirteci olarak TgAb konsantrasyonundaki değişikliklerin izlenmesinin daha fazla klinik değere

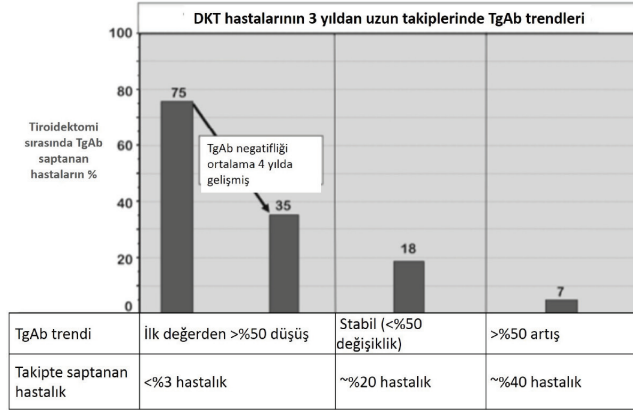
sahip olduğu açıktır (1). Kalitatif olarak kullanıldığında "pozitif" bir TgAb sonucunu tanımlamak için kullanılan sınır değeri büyük önem taşır. İlave bir koşul olarak, DTK hastalarını izlemek için postoperatif ilk yıldan sonra 12 ile 18 aylık takip aralıklarında tümör belirteci olarak TgAb düzeyi kantitatif olarak kullanıldığında, TgAb testinin incelemeler arası kesinliğinin (% varyasyon katsayısı) %10'un altında olması gereklidir (21).

Erken Postoperatif Dönemde TgAb Değişimleri (Postoperatif İlk Yıl)

Tiroidektomiden 4 ila 8 hafta sonra herhangi bir RAİ tedavisi yapılmamış hastaların yaklaşık %40'ında TgAb'nin geçici olarak (yaklaşık iki kat) artışı veya yeniden pozitifleşmesi gözlenebilir (22). Bu artış, preoperatif Tg veya TgAb konsantrasyonu veya rekürrens riski ile ilişkisiz görünmekte olup muhtemelen cerrahi travma ile büyük miktarda Tg antijeninin akut salımına karşı gelişen immün yanıtı bağlıdır. Daha sonra ortaya çıkan TgAb'deki değişimin büyüklüğü ise prognostik öneme sahiptir. Postoperatif birinci yılda TgAb değerinde %50'den daha az azalma veya artış gösterenlere kıyasla, TgAb konsantrasyonları başlangıç değerlerinin %50'sinin altına düşen hastalarda, sonraki beş yıllık takipte rekürrens tespit edilme riski (<%3) oldukça düşüktür (23). Post-op dönemde TgAb düzeyleri 3-5 yıl süre ile analiz edildiğinde (a) TgAb düşme eğilimi (başlangıç değerinin <%50); (b) stabil TgAb (%5 den az değişiklik) veya (c) herhangi bir anda TgAb yükselme eğilimi (>%50 artış) gözlenebilir (Şekil 1) (5). TgAb düzeyinde >%50 azalma olumlu prognostik öneme sahip olmakla birlikte postoperatif ilk 1 yıl içinde olguların sadece %30'luk küçük bir kısmında görülmektedir (23).

Uzun Süreli Takipte TgAb Trendleri

Azalan TgAb Trendi: Uzun süreli takipte, TgAb pozitif hastaların yaklaşık %75'i tedaviye (total tiroidektomi ± RAİ tedavisi) yanıt olarak azalan bir TgAb trendi sergiler (22). Bu hastaların sadece yarısı TgAb negatif duruma ulaştığı halde; tekrarlayan veya kalıcı hastalık riski daha düşüktür. Devam eden TgAb üretimi anatomik görüntülemeyle saptanan hiçbir hastalık tespit edilmemesine rağmen Tg salgılayan tiroid dokusunun varlığının gerekli olduğu düşünülmektedir. (17,23,24). Tedaviye yanıt olarak TgAb negatif duruma ulaşma olasılığı başlangıçtaki TgAb konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, ilk cerrahi sırasında yüksek



Şekil 1. RAİ ablasyon tedavisi sırasında TgAb pozitifliği olan DTK hastalarında; takipte TgAb konsantrasyonlarındaki değişim trendi ile kalıcı veya tekrarlayan hastalık riski arasındaki ilişki (5)

RAİ: Radyoaktif iyot, DTK: Diferansiyel tiroid kanserleri, TgAb: Anti-tiroglobulin antikoru

TgAb konsantrasyonuna sahip hastalarda TgAb'nin saptanamaz hale gelme olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, RAİ tedavisi rezidü tiroid dokusunun tamamını ortadan kaldırmayabileceği gibi maksimum etkiye ulaşması zaman (yıllar) alacağından, TgAb'nin tamamen yok olmadan uzun süre düşük seviyelerde kalmasının az miktardaki normal kalıntı doku kaynaklı mı yoksa mikrotümör odağına bağlı Tg antijeninden mi kaynaklandığını belirlemek genellikle zordur (22).

Stabil TgAb Trendi

Hastaların yaklaşık %20'sinde tiroidektomiye takip eden bir yıl içinde TgAb düzeyi küçük bir miktar azalır ve daha sonra anatomik görüntüleme ile hastalık kanıtı olmaksızın plato yaparak devam eder. TgAb pozitifliğinin devamı, az miktardaki rezidü doku tarafından üretilen Tg antijen salınımı, anatomik görüntüleme ile saptanamayan mikrotümör odakları veya uzun ömürlü antikor üreten plazma hücrelerinden kaynaklanabilir (25,26). Stabil, ancak önemli ölçüde yüksek TgAb konsantrasyonuna sahip hastalar, TgAb'nin yıllar içinde giderek azaldığı hastalara göre daha yüksek bir rekürrens riskine (~%20) sahip olmaları nedeniyle daha yakından takip edilmelidirler (22,25,26).

Artan TgAb Trendi

RAİ tedavisi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonrası ilk birkaç ay içerisinde, hasarlı hücreler tarafından salınan Tg antijenine yanıt olarak 1-8 ay sürecek geçici TgAb düzeyi artışı veya yenilenen TgAb pozitifliği sık

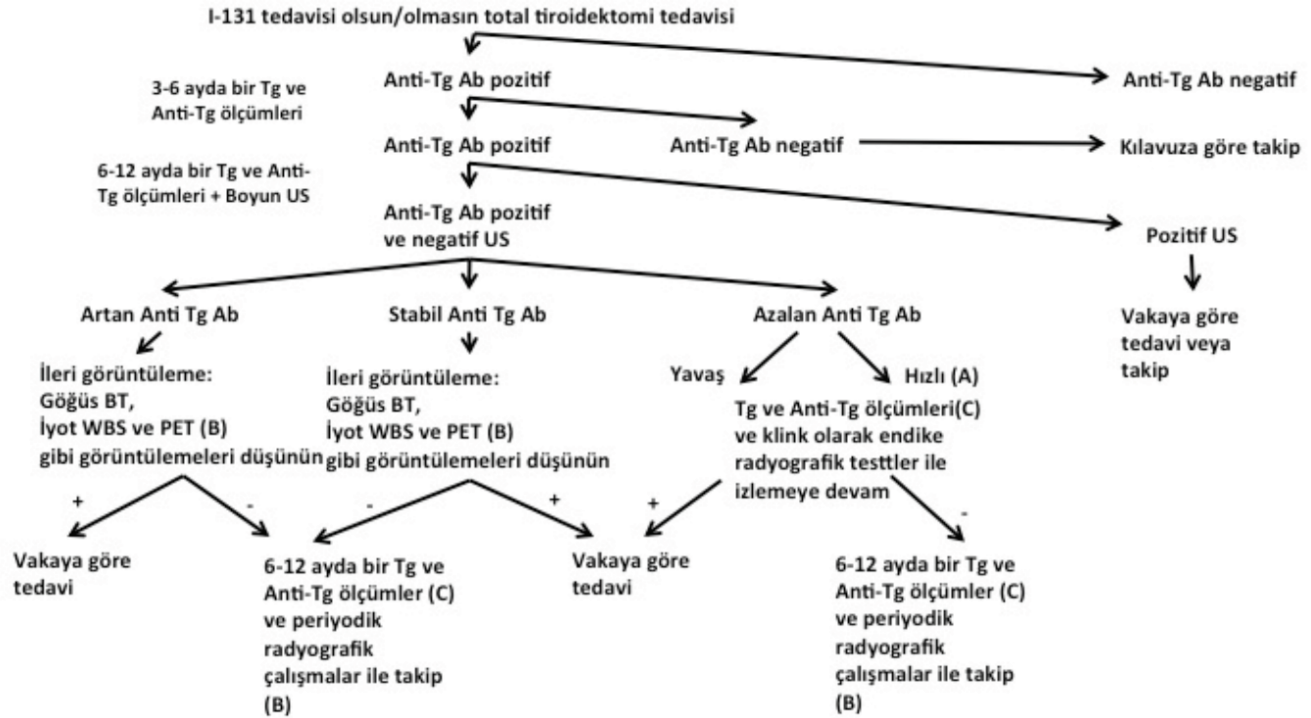
görülür (11,12,23,27). Geçici olma eğilimindeki bu bulgu rekürrens erken göstergesi olabileceğinden, sürekli progresif bir TgAb artışından veya yenilenen TgAb pozitifliğinin sürekli kalıcı hale gelmesinden ayırt edilmelidir (22,25,27).

Serum Tg ve TgAb Düzeyine Göre Hasta Yönetimi

Total tiroidektomi sonrası rezidüel tiroid dokusunun ablasyonundan sonra TgAb pozitifliği olan hastalarda, tek başına serum Tg konsantrasyonlarının, kalıcı veya tekrarlayan hastalığı saptamak için bir tümör belirteci olarak kullanılması ancak serum Tg'de bir artışla veya Tg'de bir değişiklik olmadan TgAb'deki bir artış ile mümkündür. Ernaga-Lorea ve ark.'nın (28) 105 PTK'li hastanın tiroidektomi sonrası TgAb değişimlerini incelediği çalışmada; çok değişkenli analiz sonucunda yaş, boyut ve TNM evresi gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak, tek başına TgAb değişim yüzdesinin persistan veya nüks hastalık riski ile önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Trimboli ve ark.'nın (29) 215 DTK tanılı hasta ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise 28 hastadaki TgAb pozitifliğinin ileri evre ve nüks hastalık ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Takipte US ve I-131 tüm vücut tarama ile yapısal patoloji saptanmayan ancak TgAb negatif iken baskılanmış Tg değeri 1 ng/mL ve üzeri veya stimule Tg değeri 10 ng/mL üzerinde olan veya TgAb düzeyleri artış gösteren DTK'li olguların yönetiminde, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde spesifik morfolojik patoloji saptanmayan, RAİ tüm vücut taramada tiroid yatağındaki düşük düzeyde tutulum dışında ek patolojik iyot tutulumu olmayan olgular; stabil veya azalan TgAb düzeyi ile birlikte stimule Tg değeri <10 ng/mL veya non-stimule Tg değeri <1 ng/mL ise sıkı takip edilmelidir. Bu hastalarda takipte tedavi gerektiren yapısal hastalık gelişebileceği gibi non-spesifik değişiklikler ile birlikte stabil hastalık elde edilebilir veya tüm bulgular tamamen gerileyebilir (30,31).

DTK'li olgularda RAİ ablasyon tedavisi sonrası takipte en sık kullanılan tanı yöntemleri US, tüm vücut RAİ tarama, boyunda morfolojik patoloji saptanması durumunda ise İİAB ve Tg washout testidir. Orta riskli hasta grubunda, tedrici Tg veya TgAb artışı var ise öncelikle boyun US yapılması, US'de morfolojik patoloji saptanamaz ise düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama değerlendirmesi önerilmektedir (31,32). Yüksek riskli hastalarda ise



Şekil 2. TgAb yüksekliği tespit edilen hastalarda; TgAb düzeyi ve hastanın belirlenmiş risk grubuna göre Tg ve TgAb testinin ölçüm sıklığı veya görüntüleme yöntemlerinin planlanması için önerilen algoritma (31)

TgAb: Anti-tiroglobulin antikoru

Tg >10 ng/mL veya düşmeyen TgAb varlığında, düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılması ve seçilmiş olgularda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT ile değerlendirme yararlı olacaktır. F-18F FDG PET/BT görüntülemesinde, patolojik FDG tutulumu saptanan doku miktarı düşük sağkalım ile korelasyon göstermektedir (33). Yüksek Tg seviyesi bulunan metastatik 239 DTK tanılı hastayla yapılan bir çalışmada, FDG PET'nin duyarlılığı %49, I-131 ile tüm vücut taramanın duyarlılığı %50 olarak bulunmuştur (33). Rekürren veya metastatik DTK'nin bazılarında FDG ve iyot tutan odakların birlikte bulunabileceği, bu nedenle hastalık odaklarının optimum düzeyde saptanabilmesi için iki yöntemin birlikte kullanılması gerektiği ve bu şekilde duyarlılığın %95'e kadar çıkartılabileceği vurgulanmaktadır (32).

TgAb yüksekliği olsun veya olmasın, herhangi bir Tg düzeyi ile birlikte morfolojik hastalık kanıtlanmışsa; hastalığın lokalizasyonuna, progresyon hızına, RAI ve FDG duyarlılığına göre cerrahi, RAI, eksternal radyoterapi veya sistemik tedavi gibi tedavi seçenekleri planlanmalıdır.

Sonuç

Tiroid kaynaklı protein olan Tg'nin, tiroid kanserinde başlangıç tedavisinden sonra rezidü ve/veya nüks hastalığı göstermedeki önemi bilinmektedir. Tiroid kanserli hastaların takibinde serum Tg ölçümü ile eş zamanlı TgAb düzeyi de değerlendirilmelidir. Tiroid kanseri hastalarının yaklaşık dörtte birinde pozitif olan TgAb'ler kullanılan yöntemle bağlı olarak serum Tg değerinin olduğundan düşük bulunmasına neden olabilir. Total tiroidektomi ve RAI tedavisi sonrası, TgAb, immün yanıt nedeniyle geçici olarak yükselebilir. Folliküler hücrelerin yok edilmesi ve böylece antijenik uyarının ortadan kaldırılması, TgAb seviyelerinde düşüşe ve nihayetinde bu antikorların tamamen kaybolmasına neden olacaktır. Öte yandan kalıcı olarak pozitif TgAb düzeyleri fonksiyonel iyi veya kötü huylu tiroid hücrelerinin varlığının kanıtı olarak görülmektedir. TgAb düzeyinin erken düşmesi ve pozitifliğinin kaybolması, DTK'li hastalarda olumlu bir prognostik bulgudur. Tg seviyelerinin normal olduğu DTK hastalarında, kalıcı olarak pozitifleşen veya tedrici

artış gösteren TgAb düzeyi rezidü ve/veya metastatik hastalığın bir belirteci olarak kullanılmalıdır.

Kaynaklar

- Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013;23:436-442.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
- 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.
- Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1283-1291.
- Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:701-712.
- Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, Simpson HL, Jefferies SJ, Halsall DJ. Concordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem* 2011;48:367-369.
- La'ulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. *Clin Chim Acta* 2007;376:88-95.
- Zhao L, Liu M, Gao Y, et al. Glycosylation of sera thyroglobulin antibody in patients with thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2013;168:585-592.
- McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:335-346.
- Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52:1320-1327.
- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5566-5575.
- Pickett AJ, Jones M, Evans C. Causes of discordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem* 2012;49:463-467.
- Weigle WO, High GJ. The behavior of autologous thyroglobulin in the circulation of rabbits immunized with either heterologous or altered homologous thyroglobulin. *J Immunol* 1967;98:1105-1114.
- Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, et al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:31.
- Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:120-126.
- Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:343-349.
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:474-482.
- Lun Y, Wu X, Xia Q, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:396-402.
- Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:581-586.
- Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2380-2387.
- Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem* 2005;51:729-734.
- 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.
- Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-4689.
- Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351.
- Ozkan E, Soydal C, Araz M, Aras G, Ibis E. The additive clinical value of 18F-FDG PET/CT in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who

- have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. *Clin Nucl Med* 2012;37:755-758.
26. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity* 1998;8:363-372.
 27. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Alterations in serum thyroid-related constituents after thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Thyroid* 2010;20:265-271.
 28. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2018;20:740-744.
 29. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Giovanella L. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1995-2001.
 30. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
 31. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3104-3110.
 32. Hung GU, Lee KW, Liao PY, Yang LH, Yang KT. The influence of I-131 therapy on FDG uptake in differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:481-485.
 33. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41:1010-1015.