



# İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavi ve İzleminde Rekombinant TSH Kullanımı

## Use of Recombinant TSH in the Treatment and Monitoring of Well-Differentiated Thyroid Cancers

Elgin Özkan, Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) ömür boyu takip gerektiren çoğunlukla iyi prognozlu bir endokrin tümördür. Primer tedavisi total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisidir. Tiroid dokusunun TT ve RAİ ile tam olarak uzaklaştırılması, serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin saptanamayacak düzeylere düşmesine neden olur. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri, gerek RAİ hazırlığında gerekse takipte stimüle Tg düzeyleri ile hastalık durumunu tayin etmede önemli role sahiptir. Son yıllarda iyot-131 (I-131) tüm vücut sintigrafisi ve/veya serum Tg ölçümünde ve rezidü doku ablasyonu öncesi hazırlıkta rekombinant TSH (rTSH) kullanımı klinik pratiğimize dahil olmuştur. Bu derlemede rTSH'nin DTK tedavi ve izlemindeki klinik uygulamaları vurgulanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** rTSH, tiroid kanseri, tiroglobulin, radyoaktif iyot

### Abstract

Differentiated thyroid cancer (DTC) is an endocrine tumour with mostly good prognosis that requires life long follow-up. Primary treatments are total thyroidectomy (TT) and radioactive iodine (RAI) therapy. Complete removal of thyroid tissue with TT and RAI causes serum thyroglobuline (Tg) levels to fall to undetectable levels. Thyroid stimulating hormone (TSH) levels have an important role both in preparation for RAI and detection of disease status with stimulated Tg levels in the follow-up. Recently, recombinant human TSH (rhTSH) usage has been incorporated to our clinical practice in I-131 whole body scintigraphy and/or measurement of serum Tg levels and in preparation for RAI ablation. In this review, clinical applications of rhTSH in the therapy and follow-up of DTC will be focused on.

**Keywords:** rTSH, thyroid cancer, thyroglobulin, radioiodine

### Giriş

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan ve ağırlıklı papiller ve folliküler karsinomları içeren iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK), tüm tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (1). Günümüzde tanılmal yöntemlerin, özellikle de ultrasonografik değerlendirmenin daha yaygın ve etkin hale gelmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirmenin tanı doğruluğunun artması özellikle küçük boyutlu tümörlerin daha sıklıkla saptanmasına neden

olmuştur (2). DTK insidansındaki bu artışa rağmen hastalığa bağlı mortalite oranlarının sabit kalması, bireyselleştirilmiş yaklaşımı önemli hale getirmiştir (3).

DTK'nin standart tedavisi total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) uygulamasıdır (4). RAİ, bakiye doku ablasyonu, adjuvan tedavi veya bilinen hastalığın tedavisi amacıyla verilmektedir. Kalıntı ablasyonu, postoperatif bakiye benign tiroid dokusunu ortadan kaldırarak başlangıç evrelemeyi ve takibi kolaylaştırır. Tedavi sonrası alınan tüm vücut taramalar ile

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 595 64 45 E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744

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

persistan bakiye doku ve beklenmeyen metastazların saptanmasını da sağlar. Adjuvan tedavi ise artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidü hastalığı ve subklinik tümör odaklarını yok etmek amacıyla verilir (2). Serum tiroglobulin (Tg) sadece tiroisitler tarafından sentezlenen, normal sağlıklı hücreler ve tümör hücreleri tarafından salgılanan bir proteindir (5,6). Tiroid dokusunun TT ve RAİ ile tam olarak uzaklaştırılması, serum Tg düzeylerinin detekte edilemeyecek seviyeye düşmesine neden olur. Serum Tg düzeyi, Tg antikoru (TgAb) yokluğunda, persistan hastalık ve rekürrens için en duyarlı ve spesifik belirteçtir (7). Özellikle stimüle edilmiş serum Tg düzeyi <2 ng/mL ve/veya negatif boyun ultrasonografi (USG) ile birlikte detekte edilemeyen bazal serum Tg düzeyleri varsa, uzun dönem takipte hastalık kürünün ve rekürrens için çok düşük riskin güçlü bir göstergesidir (8,9,10,11). Serum Tg düzeyleri DTK takibi yanında tedavi yanıtının sınıflandırılmasında da anahtar rol oynamaktadır. 2015 yılında Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association - ATA*) tarafından yayınlanan kılavuzda tedavi yanıtının risk derecelendirilmesinde bazal ve stimüle serum Tg düzeyleri de yer almaktadır (2). Araştırmalar, operasyon sonrası etkin değerlendirmenin de hastalık yönetimi için son derece önemli olduğunu göstermiştir (12). Bu nedenle, son yıllarda yayınlanan kılavuzların çoğu, RAİ ablasyon kararında postoperatif serum Tg değeri ve boyun USG sonucunun her ikisinin dikkate alınmasını önermektedir (2).

Tüm bunlar ışığında, teşhis veya tedavi amaçlı iyot-131 (I-131) uygulamaları ve serum Tg düzeyi ölçümleri DTK yaklaşımında önemli yer tutmaktadır (13,14,15). I-131 uygulamaları ve stimüle serum Tg düzeyleri için tiroid uyarıcı hormon (TSH-tirotropin) stimülasyonu gerekmektedir. TSH stimülasyonu tiroid hücrelerinin I-131 uptake'ini, retansiyonunu ve Tg salınımını indükler (2,16). TSH stimülasyonu için kullanılan iki ana yöntem tiroid hormonu kesilmesi (endojen stimülasyon) ve rekombinant TSH (rTSH) enjeksiyonudur (ekzojen stimülasyon) (2). Endojen stimülasyon için L-tiroksin (LT4) hormonu 3-4 hafta kesilirken, birçok hastada yaşam kalitesini düşüren semptomlar meydana gelmektedir (17,18). Diğer taraftan rTSH ek maliyet doğururken, LT4 çekilmesi ve ona bağlı semptomlar oluşturmaksızın daha düşük radyotoksisite ile ilişkilendirilebilir (19,20,21).

Bu derlemede rTSH'nin DTK tedavi ve izlemindeki klinik uygulamaları, mevcut endikasyonları ve gelecek perspektifi vurgulanarak, anlatılmaya çalışılmıştır.

## Rekombinant Tiroid Uyarıcı Hormon (rTSH) ve İlk Klinik Çalışmalar

Rekombinant TSH, doğal TSH ile benzer biyolojik özelliklere sahip, biyoteknolojik olarak elde edilen bir proteindir (22,23). Çalışmalar, serum L-tiroksin (LT4), L-triiodotiroksin (LT3), Tg salınımı ve tiroid iyot uptake'i için güçlü bir uyarıcı olduğunu göstermiştir (24,25). rTSH iki gün üst üste 0,9 mg dozda intramüsküler olarak enjekte edilir, son enjeksiyondan 24 saat sonra eğer yapılacaksa tanısal I-131 tarama ya da ablasyon/adjuvant tedavi dozu verilir ve yine son enjeksiyondan 72 saat sonra tanısal amaçlı I-131 tüm vücut sintigrafisi (TVS) yapılır ve serum Tg düzeyi ölçülür. Ablasyon ya da adjuvan amaçlı RAİ dozu uygulandıysa tedavi sonrası 5-7. günde tüm vücut tarama (TVT) görüntüleri alınır (26,27).

rTSH için ilk çok merkezli Faz-III çalışma sonuçları 1997 yılında yayınlanmıştır (28). Söz konusu çalışma, rTSH enjeksiyonu ve LT4 tedavisi kesilmesi sonrası yapılan I-131 TVT'leri karşılaştırmayı hedeflemiştir. Çalışmaya 128 tiroid kanseri hastası dahil edilmiş, bunların 18'inde endojen TSH uyarısı altında odak gösterilebilirken, rTSH uyarısı altında lezyon detekte edilememiştir. Sonuç olarak, rTSH stimülasyonu altında yapılan I-131 TVT'nin duyarlılığı ilaç kesilmesine göre daha düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni TSH'nin kısa süreli yükselmesi ve tüm vücut radyasyon retansiyonunun daha düşük olması ile açıklanmıştır. ABD ve Avrupa ülkelerini içeren ikinci çok merkezli Faz-III çalışma sonuçları 1999 yılında yayınlanmıştır (29). Çalışma dizaynı radyoyot tarama için LT4 kesilmesi ile rTSH'nin iki farklı doz rejimini (ardışık iki doz ve farklı günlerde üç doz) karşılaştıracak şekilde düzenlenmiştir. Çalışmaya tiroid kanseri nüks veya persistansının değerlendirildiği 229 DTK hastası dahil edilmiştir. rTSH'nin iki farklı kolu arasında radyoyot tarama ve serum Tg stimülasyonu açısından anlamlı fark görülmemesi nedeniyle iki dozluk rTSH uygulamasının tercih edilebileceği bildirilmiştir. Radyoyotun tüm vücut retansiyonunun rTSH uygulanan hastalarda yarı yarıya azalması nedeniyle, TVT yorumlaması için yeterli sayımın alınmış olduğundan emin olunması gerektiği vurgulanmıştır. Semptomlar açısından kıyaslandığında ise rTSH uygulanan hastaların günlük performans, iş motivasyonu ve genel iyilik hali açısından belirgin düzeyde iyi olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, persistans veya rekürrens araştırılan DTK hastalarında rTSH uygulamasının, RAİ tutulumu ve serum Tg düzeyleri uyarılması için güvenilir bir araç olduğu belirtilmiştir.

### Endikasyonları, Avantajları ve Dezavantajları

rTSH, ilk olarak 1998 yılında ABD'de ve 2001'de Avrupa'da iyi DTK'nin takibinde tanı aracı olarak onaylanmıştır. Beraberinde I-131 TVS yapılması opsiyonel bir seçenek olarak sunulmuştur. Ardından 2005 yılında Avrupa'da ve 2007 yılında ABD'de metastatik hastalığı olmayan iyi DTK hastalarında bakiye doku ablasyonu amaçlı RAİ uygulaması ile birlikte kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Tüm bunlar ışığında rTSH için güncel endikasyonlar: DTK hastalarının takibinde tanısal I-131 TVS'den bağımsız stimüle serum Tg ölçümü, postoperatif bakiye tiroid dokusu ablasyonu amaçlı RAİ tedavisine hazırlık olarak sıralanabilir (2). Endojen stimülasyon ile yeterli TSH cevabı elde edilemeyen olgular ile önemli tıbbi veya psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda hipotiroidiye bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltmak için de kullanılabilir (27). Bunların dışında, metastatik DTK'de RAİ tedavisi öncesinde, DTK cerrahisi sonrası risk değerlendirimi ve ablasyon kararında, flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ve toksik multinodüler guatrda I-131 tedavisi öncesi kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmakla birlikte bu endikasyonlara ilişkin güncel onay bulunmamaktadır (27,30,31,32,33).

rTSH'nin başlıca avantajları; daha hızlı TSH yükselişi, renal fonksiyonlarda korunma, periferal radyoyotun hızlı temizlenmesine bağlı ekstratiroidal dokular ve kanda daha düşük radyasyon maruziyeti, kısa süreli tümör stimülasyonu, değişkenlik göstermeyen yaşam kalitesi ve düşük yan etki profili (bulantı %10,5, baş ağrısı %7,3, kusma %2,1, sersemlik hali %1,6 ve parestezi %1,6) olarak sıralanabilir.

Dezavantajları ise kısa süreli TSH uyarısı nedeniyle tümör dokusunda I-131 retansiyon süresinin kısalması, endojen stimülasyon ile kıyaslandığında I-131'in renal atılımının fazla olması ve ek maliyettir.

### Kullanım Alanları

#### Radyoaktif İyot Ablasyonu ve Adjuvan Tedavi Sırasında Kullanımı

Rekombinan TSH, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışma sonuçlarına dayanarak (34), düşük riskli hastalarda 3,7 GBq I-131 ile bakiye doku ablasyonu amacıyla, ilk kez Avrupa'da (2005) onaylanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, rTSH stimülasyonu ve endojen stimülasyon gruplarının her ikisi de primer ablasyon başarısına ulaşmıştır (34). Bunu takip eden dönemde

sırasıyla Avustralya (2006), Malezya (2007), Tayland (2007), Singapur (2007) ve yine aynı yıl ABD düşük riskli DTK'de postoperatif remnant ablasyonu amaçlı rTSH kullanımına onay vermiştir. Pilli ve ark. (35) tarafından, 2007 yılında yayınlanan prospektif, randomize kontrollü çalışmada rTSH eşliğinde 30 ve 100 mCi radyoyot ile yapılan ablasyon sonuçları karşılaştırılmış ve lenf nodu olmasına rağmen rTSH eşliğinde 30 mCi ile yapılan ablasyonun düşük olmayan başarı sonuçları bildirilmiştir. 2008 yılında Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından yayınlanan radyoyot tedavi kılavuzunda, rTSH ile elde edilen ablasyon başarı oranlarının endojen TSH stimülasyonu ile elde edilen başarıdan düşük olmadığı, her iki grup için rekürrens oranlarının benzer olduğu, morbiditenin önemli derecede azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir (36). Yine aynı kılavuz, rTSH'nin genellikle tercih edilen stimülasyon yöntemi olduğunu, ancak metastatik hastalık için LT4 kesilerek oluşturulan endojen stimülasyonun tercih edilen yöntem olmaya devam ettiğini yayınlamıştır. 2015 yılına gelindiğinde ATA kılavuzu, prospektif randomize klinik çalışma sonuçlarına dayanarak (34,37,38,39,40,41), düşük riskli DTK ile lenf nodu metastazı sınırlı (Nx/N1a) orta riskli DTK hastalarında rTSH ile yapılacak remnant ablasyon veya adjuvan tedavinin kabul edilebilir bir seçenek olduğunu, düşük olmayan başarı oranları, kısa süreli üstün yaşam kalitesi, uzun dönem sonuçlarda anlamlı farklılık olmaması nedeniyle, güçlü öneri ile tavsiye etmiştir. Uzak metastaz olmaksızın, multiple klinik lenf nodu metastazı olan orta riskli DTK hastalarında rTSH eşliğinde RAİ tedavisi alternatif bir yöntem olarak düşük öneri ile tavsiye edilmiştir. Yüksek riskli DTK hastalarında yeterli kanıt olmaması nedeniyle tavsiye bulunmazken, hangi risk grubunda olursa olsun TSH stimülasyonunun mevcut komorbid durumu alevlendirebileceği düşünülen hallerde (ciddi medikal veya psikiyatrik durumlar) ve tiroid hormonu kesilmesi ile endojen TSH yanıtının elde edilemediği durumlarda, rTSH eşliğinde RAİ tedavisi güçlü öneri ile tavsiye edilmiştir (2). Bununla birlikte tümör yükü fazla olan ve hava yolu gibi yaşamsal anatomik yapılarla yakın ilişkili lezyonları olan olgularda, rTSH stimülasyonuna bağlı hızlı doku genişlemesine ikincil gelişebilecek ciddi yan etkiler açısından uyanık olunmalıdır (42,43).

Düşük riskli DTK ve düşük risk özellikleri taşıyan orta riskli DTK hastalarında, rTSH eşliğinde yapılan RAİ remnant ablasyon sonuçlarını araştıran randomize 5 klinik çalışma, ablasyon başarı oranları yanında remnant ablasyon sürecindeki yaşam kalitesi değişikliklerini incelemiştir (34,37,39,40,41). Ablasyon dönemi için bakıldığında,

tiroid hormonu kesilmesine bağlı hipotiroidi semptomları yaşam kalitesini belirgin düzeyde kötüleştirirken, 3 ay veya daha uzun süreli yaşam kaliteleri açısından iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır (39,40,41). Özetle, bakiye doku ablasyonu için rTSH kullanımı, geleneksel tiroid hormonu kesilmesi ile karşılaştırıldığında, benzer ablasyon başarı oranları ve kısa dönem yaşam kalitesinde iyilik ile ilişkilidir (2).

Uzun dönem sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalar nispeten sınırlıdır. Bununla birlikte mevcut çalışmalar için genel sonuç, düşük-orta riskli DTK hastalarında rTSH eşliğinde uygulanan RAİ dozunun, tiroid hormonu kesilmesi ile karşılaştırıldığında, uzun dönem takipte hastalık saptanması açısından belirgin farklılık oluşturmadığıdır (44,45,46,47,48). Yakın zamanda yayınlanan randomize, Faz-III, çok merkezli araştırmaya, 752 düşük risk DTK hastası dahil edilmiştir. Hastalar 30 ve 100 mCi RAİ dozlarının herbiri için rTSH ve endojen stimülasyon kollarına randomize edilmiştir. Median 5,4 yıllık takipte hastaların %98'inde hastalık kanıtı saptanmamıştır. Hastalık rekürrensini ablasyonda kullanılan hazırlık stratejisi ile ilişkili olmadığı ve düşük riskli DTK hastalarında postoperatif ablasyon için rTSH sonrası 30 mCi RAİ kullanılabileceği doğrulanmıştır (49). Fransa'dan yayınlanan çok merkezli retrospektif bir başka çalışmaya, T1-3, N1, M0 olan 404 DTK hastası dahil edilmiştir (50). Gruplar yaş (<45/>45), lenf nodu sayısı (<5/>5) ve stage'e (pT1-2/pT3) göre eşleştirilmiştir. İki yüz beş hastada rTSH kullanılırken, 199 hastada tiroid hormonu kesilerek ortalama 3,27±1,00 GBq RAİ tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 6-18. aylar arasında yapılan ilk değerlendirmede ve 3 yıl sonra yapılan değerlendirmede elde edilen hastalısız yaşam oranları, rTSH eşliğinde yapılan hazırlığın tiroid hormonu kesilmesinden daha başarısız olmadığını göstermiştir (50).

Düşük-orta riskli DTK hastalarına, rTSH ile uygulanan ablasyon ya da adjuvant tedavi sonuçları tiroid hormonu kesilerek yapılan tedavilerden daha başarısız değildir. Bilindiği gibi rTSH ile kan hücrelerinin aldığı radyasyon dozu tiroid hormonu kesilmesine göre daha düşüktür. Bu da RAİ'ye bağlı olası sekonder malignite ve sialadenit gibi komplikasyonların gelişme riskini azaltmaya yönelik bir potansiyel taşımaktadır.

### DTK Takibinde Kullanımı

Birçok olgunun erken aşamada tespit edilmesi ve başlangıç tedavi prosedürlerinin tam olarak uygulanması persistan ya da rekürren hastalık oranlarını

da azaltmıştır. Hastanın rekürrens riskinin çok düşük olup olmadığını değerlendirmek için, başlangıç tedavisi sonrası 9-12. aylarda yeniden evreleme yapmak önemlidir. Daha önce TT ve RAİ ablasyonu uygulanmış olan düşük riskli hastalarda yeniden evreleme, rTSH stimülasyonu altında Tg ölçümü ve boyun USG kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Eğer stimüle Tg <1 ng/mL ve boyun USG negatifse, takipler supresyon altında Tg takibi ve düzenli aralıklarla boyun USG ile yapılmaktadır. Bu hastalarda tiroksin dozu azaltılabilir ve şüpheli bulgu olmadığı sürece rTSH stimülasyon testinin tekrar edilmesine gerek yoktur (9,51,52,53). Ancak 9-12. ayda yapılan rTSH stimülasyonunda düşük pozitif Tg düzeylerine sahip hastalar tekrarlayan rTSH testine tabi tutulurken, kurumsal sınırın üzerinde Tg'ye sahip olanlar tedavi edilmelidir (54). Daha duyarlı Tg ölçüm yöntemleri ile fonksiyonel sensitivite 0,5-1,0 ng/mL'den 0,2 ng/mL düzeylerine inmiştir. Bu yöntemler, rTSH ile stimülasyon ihtiyacını ortadan kaldırarak, LT4 supresyonu altında daha fazla oranda persistan veya rekürren hastalığın saptanmasını sağlamaktadır (55,56,57). Persistan veya rekürrens araştırılan DTK hastalarında rTSH stimülasyonu, RAİ tutulumunun ve serum Tg'nin uyarılmasında güvenilir bir araçtır (29). Yapılan çalışmalarda tanısal amaçlı I-131 TVT'nin önemli bir katkı sağlamadığı anlaşıldığından, tek başına stimüle Tg'nin, boyun USG ile birlikte kullanılmasının klinik takiplerde yeterli olacağı bildirilmiştir (10,54,58). Düşük riskli hastalarda, rTSH ile Tg ölçümü ve boyun USG kombinasyonunun duyarlılığı %96-100 arasındadır (54,58). Bununla birlikte takipte rutin boyun USG kullanımı ile ilgili çekinceler de mevcuttur. Kullanıcıya bağlı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilen boyun USG'nin özellikle düşük riskli DTK hastalarında sınırlandırılması gerektiği, TgAb negatif olgularda, stimüle edilmemiş Tg değeri  $\geq 1$  ng/mL ise kullanılmasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (59). Sadece bir kez yapılan rTSH stimülasyonunun zaman içindeki doğruluğunu test etmek için yapılan bir çalışmaya 107 DTK hastası dahil edilmiş, bunların 66'sı yüksek risk grubundan (T3-4 veya N1 veya M1) seçilerek 0,9-5 yıl arasında değişen bir dönemde takip edilmiştir (60). Buna göre rTSH ile stimüle edilen Tg değeri >2 ng/mL olan hastalarda nüks oranı %81 iken, <0,5 ng/mL olan hastalarda %98 oranında tam remisyon saptanmıştır. Buradan hareketle tekrarlayan stimüle Tg ölçümleri nüks riski olan özellikle rTSH-Tg >1 ng/mL saptanan hastalar için uygun görünmektedir. Yüksek duyarlı metod ile ölçülen bazal Tg değerlerini kullanarak rTSH stimülasyonunun kullanımını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada: bazal Tg değeri <0,2 ng/mL olan tüm hastalarda rTSH-Tg



<1 ng/mL ve USG normal saptanmıştır. Bununla birlikte bazal Tg 0,2 ng/mL'ye eşit veya yüksek ise bu hastalar rTSH stimülasyonundan yararlanmışlardır (61).

### **Postoperatif Risk Değerlendirilmesinde Kullanımı**

Günümüzde, TT sonrası rutin RAİ ablasyonu özellikle nüks açısından düşük-orta riskli bir grup hastada tartışılabilir hale gelmiştir (2). Preablatif stimüle serum Tg'nin, sonraki hastaliksiz durumu tahmin etmedeki değerini belirlemek için yapılan, 3.947 DTK hastasını içeren 15 çalışmanın dahil edildiği metaanaliz sonuçları, düşük preablatif serum Tg değerinin olumlu bir risk faktörü olarak düşünülebileceğini göstermiştir (62). Bununla birlikte düşük preablatif Tg'nin gereksiz RAİ tedavilerini önlemek amacıyla kullanılabilmesi için ileri çalışmalar gerektiği bildirilmiştir. Yüz yirmi dokuz düşük-orta riskli DTK hastasını içeren prospektif çalışmada, postoperatif suprese Tg değeri <1 µg/L ve T1-3, N0-N1a olan DTK hastaları dahil edilmiştir (63). Operasyondan 3 ay sonra stimüle Tg ölçümü (rTSH stimülasyonu ya da LT4 kesilerek) ve boyun USG yapılmış, buna göre stimüle Tg değeri negatif olan 84 hastaya RAİ ablasyonu uygulanmazken, sTg değeri 1-5 µg/L arasında olan 40 hastanın 8'ine, sTg değeri >5 µg/L olan 5 hastanın hepsine RAİ tedavisi verilmiş. Takipte RAİ verilen 13 hastada sadece 1'i dışında nüks gelişmediği, geri kalan 116 hastada (%90) gereksiz RAİ'nin önlenildiği bildirilmiştir (63). 2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzuna göre postoperatif serum Tg değerinin (T4 altında veya TSH stimülasyon ile) persistan hastalığın veya rezidü tiroid dokusunun değerlendirilmesi ve ileride potansiyel rekürrens gelişme olasılığını tahmin etmede yardımcı olabileceğini bildirmiştir (2). Bununla birlikte optimal cut-off değeri (T4 altında veya TSH stimülasyonundan sonra) bilinmemektedir.

### **PET Görüntüleme Amaçlı Kullanımı**

F-18 FDG PET/BT, stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL ve I-131 TVT'si negatif olan yüksek riskli hastalarda öncelikle başvurulacak görüntüleme yöntemidir (2). Bunun dışında, invaziv hurthle hücreli karsinomda ve kötü DTK'de başlangıç evrelemede, metastatik hastada prognoz belirlemede ve metastatik veya lokal invaziv hastalıkta sistemik veya lokal tedavileri takiben yanıt değerlendirmede kullanılabilir (2). FDG PET sensitivitesini etkileyen faktörler içerisinde tümör dediferansiyasyonu, tümör yükü ve daha az oranda TSH stimülasyonu sorumlu tutulmuştur (2). Altmış üç hastayı içeren çok

merkezli prospektif bir çalışmada, rTSH stimülasyonu sonrası yapılan FDG PET'de daha fazla sayıda lezyon saptandığı gösterilmiştir (64). Bununla birlikte rTSH stimülasyonunun en az bir tümör odağı olan hastaların saptanmasında sensitiviteyi artırmadığı bildirilmiştir. Yedi çalışmayı içeren bir metaanalizde, TSH stimülasyonu sonrası yapılan FDG PET/BT'nin hastaların sadece %9'unda klinik yaklaşımı değiştirdiği görülmüştür (65). Sonuç olarak, rTSH stimülasyonu FDG PET sensitivitesini hafifçe yükseltir, ancak bu az sayıda hastanın klinik yaklaşımında değişikliğe neden olmuştur ve rTSH stimülasyonunun FDG PET görüntülemenin prognostik değerini artırdığına dair kanıt bulunamamıştır (2).

### **Metastatik Hastalıkta Yüksek Doz RAİ Tedavisi Sırasında Kullanımı**

Günümüzde, metastatik tiroid kanseri tedavisi için rTSH uygulaması ABD ve Avrupa'da onaylı değildir. 2015 yılında yayınlanan ATA Kılavuzu, bu grup hastada rTSH eşliğinde yapılacak RAİ tedavisi için yeterli kanıt olmaması nedeniyle bu uygulamayı tavsiye etmemiştir (2). Bununla birlikte, komorbiditesi olan hastalarda hipotiroidiye bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltmak, hipofiz patolojileri veya tümör yükü nedeniyle endojen TSH cevabı elde edilemeyen olgularda TSH stimülasyonu oluşturmak ve tedavide gecikmenin zararlı olabileceği hastalarda zaman kazanmak için düşük kalitede kanıt ile rTSH uygulamasını önermektedir (2). Uzak metastazı olan DTK hastalarının tedavisinde her iki hazırlık yöntemini karşılaştıran randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birçok merkez randomize olmayan klinik deneyim sonuçlarını yayınlamaktadır (66,67,68,69). Radyoyota duyarlı uzak metastaz içeren 175 DTK hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, ya rTSH hazırlığı (58 hasta), ya LT4 kesilmesi (35 hasta) ya da ilk dozda LT4 kesilip sonrasında rTSH eşliğinde ardışık dozlar (82 hasta) uygulanan hasta grupları arasında, 5,5 yıldan fazla hayatta kalma oranları arasında fark saptanmamış. Multivaryant analizde sadece hasta yaşı sonucu tahmin ederken, başlangıçtaki tümör evresi ve tedaviye hazırlık şeklinin etkili olmadığı bildirilmiştir (66). İkinci retrospektif çalışmada, I-131 duyarlı uzak metastazları olan 15 DTK hastasında tedavi rTSH hazırlığı ile uygulanırken, 41 hastada LT4 kesilmesi sonrası verilmiş. Her iki grup için uzak metastaz alanları benzermiş. Ortalama 6 yıllık takip süresi için, tedavi yanıtı oranları ve yan etkiler açısından fark saptanmamış (67). Her iki çalışma tedaviye hazırlık seçenekleri arasında karşılaştırılabilir yanıtlar önermekle birlikte, retrospektif, az sayıda hasta içeren, kısa takip süreli çalışmalar olmaları

nedeniyle kısıtlıdır. Metastatik DTK'li 4 hastayı içeren küçük bir grupta yapılan karşılaştırmalı çalışmada, rTSH eşliğinde yapılan RAİ tedavisinde metastatik odaklara uygulanan radyasyon dozunun endojen stimülasyona göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (70). Olgu sunumlarının birçoğunda rTSH eşliğinde yapılan tedavi sonrası hastalık stabilizasyonu veya iyileşmeden bahsedilse de bunun tiroid hormon kesilmesi ile karşılaştırılabilir olup olmadığı bilinmemektedir. Aşırı ve uzun süreli TSH uyarısı, tümör büyümesini ve metastatik kitleleri uyurabilir. Vena kava superior veya spinal kord komşuluğunda veya beyinde yerleşimli metastatik odakların uyarılması ciddi nörolojik sorunlara yol açabilir. Bu bölgelerde yerleşimli metastazların tedavisinde, tümörde gelişebilecek akut ödem ve buna bağlı semptom riskini azaltmak için geçici süre yüksek doz steroid tedavisi önerilir. Deksametazon, rTSH enjeksiyonundan 6-12 saat önce ve LT4 kesilmesinden 10-12 gün sonra, her 8 saatte 2-4 mg dozda başlanıp, tedavi sonrası 1 hafta içinde azalan dozlarda sonlandırılır (71). Kritik bölgelerde yerleşimli metastazı olan hastalarda, azalmış rTSH dozu veya serum TSH düzeyi takibi ile endojen TSH stimülasyon süresinin optimumda tutulması sağlanabilir. Serum TSH düzeyi 30-50 mU/L iken ampirik veya dozimetrik aktiviteler ile tatmin edici sonuçlar alınabilir. LT4 kesilerek hazırlık yapılan olgularda, TSH'nin uzun süre yüksek kalmasını engellemek için, RAİ dozu uygulandığında LT4'e başlanabilir (2).

### **Toksik/Non-toksik Multinodüler Guatrda RAİ Tedavisi Sırasında Kullanımı**

Son zamanlarda radyoyot tedavisi, toksik olmayan büyük multinodüler guatrlı hastalarda cerrahiye kıyasla daha yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu hastalara rTSH uygulanması radyoyot uptake'ini artırarak, RAİ tedavi sonuçlarını iyileştirebilir (72).

### **Sonuç**

DTK tedavi ve takibinde TSH stimülasyonu önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla uygulanan endojen TSH stimülasyonu hem birçok sistemde olumsuz etkiler yapmakta hem de kişilerin yaşam kalitesini kötüleştirmektedir. Günümüzde rTSH enjeksiyonu ile bu sorunun üstesinden gelinebilmektedir. Gerek ablatif ya da adjuvant amaçlı RAİ uygulamalarında gerekse takipte serum Tg ölçümlerinde başarılı bir yöntemdir. Metastatik ya da yüksek riskli hastalarda RAİ tedavisine hazırlıkta kullanımı onaylı olmamakla birlikte, hipotiroidi semptomlarının mevcut komorbiditeyi alevlendireceği

düşünülen olgular ile yeterli endojen TSH stimülasyonu sağlanamayan olgularda kullanımı önerilmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
2. 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.
3. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015;136:2187-2195.
4. Haugen BR. Initial treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:139-145.
5. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
6. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:538-551.
7. Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie* 1999;81:463-467.
8. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-87.
9. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:587-595.
10. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-3673.
11. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-3407.
12. Sunny SS, Hephzibah J, Mathew D, Bondu JD, Shanthly N, Oommen R. Stimulated Serum Thyroglobulin Levels versus Unstimulated Serum Thyroglobulin in the Follow-up of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Nucl Med* 2018;17:41-45.

13. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
14. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
17. Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2007;156:531-538.
18. Davids T, Witterick IJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Three-week thyroxine withdrawal: a thyroid-specific quality of life study. *Laryngoscope* 2006;116:250-253.
19. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1672-1680.
20. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and 131I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid* 2005;15:371-376.
21. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008;49:1776-1782.
22. Huber GK, Fong P, Concepcion ES, Davies TF. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1328-1331.
23. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991;128:341-348.
24. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2836-2839.
25. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1660-1664.
26. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1009-1021.
27. Luster M. Acta Oncologica Lecture. Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol* 2006;45:1018-1030.
28. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-896.
29. Haugen BR, Pacini F, Reinert C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-3885.
30. Matrone A, Gambale C, Piaggi P, et al. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Re-stratification and Decision to Perform 131I Ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:893-902.
31. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-95.
32. Kuker R, Szejnberg M, Gulec S. I-124 Imaging and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:66-73.
33. Azorín Belda MJ, Martínez Caballero A, Figueroa Ardila GC, et al. Recombinant human thyrotropin stimulation prior to 131I therapy in toxic multinodular goitre with low radioactive iodine uptake. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:7-12.
34. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926-932.
35. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3542-3546.
36. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
37. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:173-179.
38. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160:431-436.

39. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685.
40. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673.
41. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:115-123.
42. Dowling E, Kasperbauer J, Morris J, Bayan S. Acute airway compromise after recombinant human TSH administration: A case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2020;130:2725-2727.
43. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5148-5151.
44. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4171-4179.
45. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GF. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* 2013;2013:769473.
46. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012;22:1007-1015.
47. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Long-term follow-up of at least five years after recombinant human thyrotropin compared to levothyroxine withdrawal for thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Thyroid* 2012;22:332-333.
48. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2012;481568.
49. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:618-626.
50. Leenhardt L, Leboulleux S, Bournaud C, et al. Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyrNod). *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1020-1028.
51. Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008;18:1049-1053.
52. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487-2495.
53. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:76-81.
54. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247.
55. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1352-1359.
56. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1001-1004.
57. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourech V, Smallridge RC. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2714-2723.
58. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
59. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial Neck Ultrasound Is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities Than Clinically Significant Disease in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract* 2015;21:1372-1379.
60. 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;90:5047-5057.
61. Sandua A, Macias M, Perdomo C, et al. Utility of recombinant human TSH stimulation test in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer depending on basal thyroglobulin results. *Adv Lab Med* 2020; <https://doi.org/10.1515/almed-2019-0017>
62. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid* 2019;29:7-26.



63. 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.
64. Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine* 2015;50:130-137.
65. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-1316.
66. Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:177-183.
67. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2105-2111.
68. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012;22:310-317.
69. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001;144:5-11.
70. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-3645.
71. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:519-523.
72. Mojsak MN, Abdelrazek S, Szumowski P, et al. Single, very low dose (0.03 mg) of recombinant human thyrotropin (rhTSH) effectively increases radioiodine uptake in the I-131 treatment of large nontoxic multinodular goiter. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016;19:3-11.