

Diferansiye tiroid karsinomlarının izleminde iyot-131 sintigrafisi negatif, Tg pozitif hastalara yaklaşım

Approach to thyroglobulin-positive, iodine-131 whole body scan-negative differentiated thyroid cancer patients

Işık Adalet

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, İstanbul

Özet

Diferansiye tiroid kanserleri, tiroidin en sık görülen malign tümörleridir. Uzun dönem sağkalımlarının iyi olmasına karşın, hastalarda tümör nüksü riski vardır. İlk ameliyattan sonra hastaların %5-20'sinde lokal veya bölgesel nüks saptanır. Tiroid kanserlerinin izlem sürecinde nüksler ortaya çıktığı için, metastazların belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında bazal veya uyarılmış tiroglobulin ölçümü ile ¹³¹I ile tüm vücut sintigrafisi de bulunmaktadır. Bu yöntemlerin hiçbiri mükemmel değildir. Tüm vücut sintigrafisi ile tiroglobülin ölçümü bazı hastalarda birbiri ile uyumlu olurken, bazılarında uyumsuzluk gösterir. Yalancı negatif tüm vücut sintigrafisi veya yalancı pozitif tiroglobülin sonuçları, metastazların belirlenme duyarlılığının azalmasına neden olur. Bu yazıda yalancı negatif tüm vücut sintigrafisi veya yalancı pozitif tiroglobülin sonuçlarının nedenlerini sunduk.

Anahtar sözcükler: ¹³¹I tüm vücut sintigrafisi, tiroglobülin, diferansiye tiroid kanseri

Abstract

Differentiated thyroid carcinoma is the most common malignant tumor of thyroid. Although long-term survival is common, patients are at risk of tumor recurrence. About 5-20% of patients develop local or regional recurrences after initial surgery. Because recurrence is a frequent finding during the follow-up of thyroid cancer, many methods have been proposed to identify metastasis after surgery. The different methods available for this follow-up include basal and stimulated thyroglobulin (Tg) measurement and ¹³¹I whole body scan (WBS). None of these tools are perfect. WBS and Tg are usually concordant but in some instances may be discordant. False negative WBS or false positive Tg cause to decrease the diagnostic accuracy of metastasis. Here we report the causes of false negative whole body scan or false positive Tg results.

Keywords: ¹³¹I whole body scan, thyroglobulin, differentiated thyroid carcinoma

Giriş

Diferansiye tiroid karsinomlu bir hastanın takibi sırasında başlıca amaç nüks ve metastazı mümkün olduğu kadar erken yakalamak ve gerekli tedaviyi uygulamaktır. Nüks ve metastazlar büyüdüğünde tedavi başarısı düşecek ve mortalite yükselecektir.¹ Lokal nükslerin çoğu ilk üç yıl içinde meydana gelir. Ancak bir grup hastada lokal nüks veya uzak metastaz gelişimi ileri yıllarda hatta 20 yıl sonra ortaya çıkabilir.²

Diferansiye tiroid karsinomunda %5-20 oranında lokal veya bölgesel nüks görülür. Lokal veya bölgesel

nüks, yetersiz cerrahi girişim sonucu kalan bakiye doku ve lenf bezlerinde hastalığın nüks etmesi veya devam etmesi sonucu meydana gelir. Diferansiye tiroid karsinomunda uzak metastaz oranı %10-18 arasındadır.³ Papiller tiroid karsinomlu hastaların %3-5'inde tanı sırasında uzak metastaz vardır. Bu hastaların takibi sırasında %10'unda uzak metastaz görülürken, foliküler tiroid karsinomlu hastalarda bu oran %20 civarındadır.⁴ Bu derlemede, diferansiye tiroid karsinomlarının izleminde İyot-131 sintigrafisi negatif, tiroglobülin (Tg) pozitif hastalara yaklaşım gözden geçirilecektir.

Yazışma Adresi | Correspondence: Işık Adalet
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı,
Çapa, İstanbul e-mail: adaleti@istanbul.edu.tr
Başvuru tarihi | Submitted on: 13.01.2010
Kabul tarihi | Accepted on: 31.03.2010

Serum Tg değerleri ile izlem

Ablasyonu tamamlanmış ve TSH süpresyon tedavisi uygulanan bir hastada Tg seviyesinin 1 ng/mL'nin altında olması güvenilir bir kriter değildir. Tiroksin tedavisi kesildikten sonra ölçülen Tg değerinin yüksek bulunması tümör varlığını düşündürür ve oldukça yüksek değerler tümör volümünün fazla olduğunun göstergesidir.¹ Bu yüzden Tg seviyesinin doğru bir şekilde ölçülmesi ve yorumlanması büyük önem taşır. Diferansiye tiroid kansinonlarının takibi sırasında hastaların bir kısmında İyot-131 tüm vücut sintigrafisinde patolojik bir tutulum olmadığı halde serum Tg düzeyi yüksek bulunabilir. Ablasyonu gerçekleşmiş hastalarda takip sırasında yapılan kontrollerde serum Tg düzeyinin yükselmesi tümör dokusunun varlığını, yani lokal nüks veya uzak metastazı düşündürür. Tümör dokusunu lokalize etmek ve uygun tedaviyi planlamak için palpasyon, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve İyot-131 sintigrafisinden yararlanır. Takip sırasında Tg değeri yüksek bulunan hastalarda tümör dokusunun lokalizasyonu amacıyla yapılan İyot-131 sintigrafilerinin %15-20'sinde patolojik aktivite tutulumu gösterilememektedir.^{5,6} Bu hastalarda metastatik tutulum genellikle servikal, mediastinal lenf bezleri ve akciğerlerdir.

Serum Tg düzeyi yüksek (bazal serum Tg >1 ng/mL veya Thyroid-stimulating hormone (TSH) stimülasyonu sonrası >2 ng/mL) ve İyot-131 sintigrafisinin negatif olması durumunda aşağıdaki nedenler araştırılmalıdır.

Gerçek pozitif Tg ve yalancı negatif İyot-131 sintigrafisi olan hastalar

Diferansiye tiroid kansinonlu hastaların nüks ve metastazlarının lokalizasyonunda İyot-131 sintigrafisinin duyarlılığı %45-75 arasındadır. Sintigrafinin duyarlılığını etkileyen faktörler şunlardır.

1. Serum TSH düzeyi yeteri kadar yükselmemiş olabilir. Serum TSH düzeyinin <30 µU/L olduğu durumlarda yeterli TSH stimülasyonu gerçekleşmediği için İyot-131 tutulumu düşük olacağından sintigrafinin duyarlılığı azalmaktadır.⁷ Metastatik dokuda iyot tutulumu TSH stimülasyonuna bağımlıdır ve radyoaktif iyodun tümör dokusunda tutulması için gerekli minimum serum TSH seviyesi 30 µU/L civarındadır.
2. Metastazlar çok küçük boyutta olabilir ve bu nedenle verilen radyoaktif iyot miktarının tanı dozunda olması (2-5 mCi) sintigrafinin negatif kalmasına sebep olabilir. Verilen doz yükseldikçe küçük lezyonların lokalize edilmesi kolaylaşır ve sintigrafinin duyarlılığı artar.⁸ Bu hastalarda ampirik yüksek doz verilmesinin bir sebebi de tedavi sonrası sintigrafisinde bilinmeyen lezyonların ortaya çıkarılmasıdır. Radyoaktif iyot miktarı artınca sintigrafinin duyarlılığı artacağından bilinmeyen birçok metastatik odak görüntülenir. Ma ve ark.⁹ tarafından yayın-

lanan literatür araştırmasında 13 makaledeki Tg pozitif, İyot sintigrafisi negatif bulunan ve ampirik yüksek doz verilen toplam 314 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Toplam 314 hastanın 194'ünde yani %62'sinde (makalelerde %25-94 aralığında değişen oranlardadır) tedavi sonrası sintigrafide tiroid yatağı, mediasten, akciğer, kemik ve lenf bezleri gibi bölgelerde patolojik tutulum saptanmıştır.

3. Gama kameranın kalite kontrolü ve kayıt parametreleri incelenmeli, alınan sayım ve çekim süresi kontrol edilmelidir. Planar görüntülemenin duyarlılığını ve özgünlüğünü artırmak için tomografik sintigrafi (SPECT) görüntülerinin alınması önerilmektedir. Ayrıca son yıllarda hibrit gama kameraların kullanıma girmesi ile SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme mümkün olmaktadır. Tiroid kanserli hastalarda SPECT/BT görüntüleme ile tedavi planında %25-41 oranında değişiklik olduğu bildirilmiştir.¹⁰
4. Hasta iyot kontaminasyonu açısından araştırılmalıdır. Radyografik kontrast ajanların ve iyot içeren ilaçların yol açtığı kontaminasyon, lezyonlarda radyoaktif iyot tutulumuna engel olacağından sintigrafinin negatif kalmasına neden olur. İyot iştirilmesinden önce en az iki hafta ve görüntüleme boyunca düşük iyotlu diyet uygulanmalıdır. İyot kontaminasyonundan şüpheleniliyorsa amiodaron, betadin ve kontrast kullanımı sorgulanmalı ve idrar iyodu ölçülmelidir.⁹
5. Diferansiye tiroid kansinonlu hastaların yaklaşık %30'unun zaman içinde dediferansiye olduğu gözlenir. Bu hastalarda iyodu konsantre etme kapasitesinin kaybolmasına rağmen Tg sentezi devam etmektedir.
6. Tiroid peroksidaz (TPO) ve sodyum iyot transport (NIS) enzimlerinde zaman içinde mutasyon gelişebilir ve meydana gelen defekt iyot yakalama ve organifikasyon mekanizmasının kaybolmasına neden olur. Böylece dokunun Tg sentezinin normal olarak devam etmesine rağmen iyot yakalama kapasitesi azalır veya kaybolur.

Yalancı pozitif Tg ve gerçek negatif İyot-131 sintigrafisi olan hastalar

Diferansiye tiroid kansinonlu hastalarda Tg üretimi aşağıdaki faktörlere bağlıdır: (a) Tümör dokusunun endojen veya eksojen TSH stimülasyonuna cevap verme kapasitesi, (b) Tümör dokusunun immünolojik olarak aktif Tg'i sentezleme ve salgılama kabiliyeti, (c) Bakiye tiroid dokusunun miktarı, (d) Tümör dokusunun boyutu.¹¹ İyot-131 sintigrafisi negatif, serum Tg'si yüksek bulunan hastalarda yukarıda açıklanan sebeplerle sintigrafinin yalancı negatif olmasının yanı sıra, Tg yüksekliği yalancı pozitif olabilir. Yalancı pozitif Tg yüksekliğine yol açan nedenler aşağıda sıralanmıştır:

1. Dolaşımdaki antikorlarla etkileşim. Diferansiye tiroid kansinomlu hastaların %20'sinde anti-Tg antikor problemiyle karşılaşılır. Cerrahi girişim ve radyoaktif iyot ablasyonu sonrasında tam remisyona giren bir hastada anti-Tg antikorları azalır ve zamanla kaybolur. Bu durum bazen 2-3 yılı bulabilir. Bu nedenle takipteki bir hastada anti-Tg antikorlarının kaybolmaması veya tekrar pozitifleşmesi hastalığın devam ettiğini veya nüks ettiğini düşündürür.³ Serumda anti-Tg antikorlarının varlığında dolaşımdaki Tg, serbest ve antikorlarla bağlı olmak üzere iki formda bulunur ve yapılan Tg ölçümleri güvenilir değildir. Ölçüm metodu olarak immünometrik (İMA) yöntem kullanıldıysa düşük değerler elde edilir ve yalancı negatif sonuçlar alınır. Teknik olarak radyoimmünassay (RIA) kullanıldıysa, antikorlarla etkileşim sonucunda yalancı olarak yüksek Tg değerleri elde edilebilir. Bu nedenle Tg ile birlikte anti-Tg antikoru ölçümü yapılmalı ve antikoru yüksek hastaların ölçümlerinin hangi yöntem ile yapıldığı araştırılmalıdır.
2. Tek bir serum Tg ölçümü yerine seri ölçümler tercih edilmelidir. Bazen Tg değerleri aylar-yıllar içinde kendiliğinden düşüş göstermektedir.^{12,13} Ayrıca mümkünse seri Tg kontrolleri aynı laboratuvar ve aynı ölçüm metodu ile tekrarlanmalıdır.
3. Tiroidit gibi selim özellikler gösteren ve kanser hücreleri içermeyen bakiye tiroid dokusu tarafından üretilmiş olan Tg, yalancı pozitif olarak değerlendirilebilir. Ölçülen yüksek değer nadiren Tg üreten tiroid dışı bir dokudan da kaynaklanabilir.

Nüks veya metastatik dokunun lokalizasyonunda kullanılan yöntemler

Yalancı negatif ve yalancı pozitiflikler araştırıldıktan sonra nüks veya metastatik dokunun lokalize edilmesi ve uygun tedavinin planlanması için anatomik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra aşağıda açıklanan sintigrafik görüntülemeler yapılır.

(1) Yüksek doz radyoaktif iyot tedavi sonrası sintigrafi: Diferansiye tiroid kansinomlu bir hastanın takibi sırasında Tg yüksek, İyot-131 sintigrafisi negatif bulunduğu cerrahi olarak çıkarılabilecek bir tümör dokusu gösterilemiyor ise ampirik yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir.^{3,14} Ampirik radyoaktif iyot tedavisinin iki amacı vardır: (a) Tg yüksekliğine neden olan mikrometastatik dokunun tedavi edilmesi, (b) Ampirik tedavi sonrası 6.-10. günlerde hastanın vücudundaki radyoaktivitenin görüntülenmesi ile bilinmeyen tümör dokusunun lokalize edilmesi. Tedavi sonrası sintigrafi adı verilen bu görüntüleme ile iki sonuç ortaya çıkar. Servikal bölge, mediasten, akciğerler ve kemikte daha önce bilinmeyen bir aktivite tutulumu görülebilir. Bu aktivite tutulumuna neden olan doku uygunsa cer-

rahi girişim ile çıkarılır. Bunun dışında diğer bir sonuç ise, tedavi sonrası sintigrafi ile tedavi öncesinde olduğu gibi herhangi bir patolojik aktivite tutulumu görülmeyebilir. Ancak bazı hastalarda herhangi bir doku lokalize edilememesine rağmen ampirik tedaviden sonra Tg'nin düştüğü gösterilmiştir.

(2) Florodeoksiglikoz (FDG) - pozitron emisyon tomografisi (PET) BT ile görüntüleme: Ampirik yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi sonrası yapılan sintigrafinin negatif kalması durumunda nüks veya metastatik dokunun lokalizasyonu için son yıllarda FDG-PET/BT önerilmektedir.¹⁴ Özellikle tiroksin tedavisi altında yapılan Tg ölçümü >10-20 ng/mL üstünde ise FDG-PET/BT yapılmalıdır. Bunun sonucunda lokalize edilen lezyonlar cerrahi uygunluğu açısından değerlendirilir veya diğer tedavi yöntemlerine başvurulur. Yeni yayınlanan bir makalede ablasyon sonrası takipte Tg yüksekliği saptandığında (eşik Tg değeri: tiroksin tedavisi altında >2ng/mL veya, rTSH ile >5 ng/mL veya, tiroksin kesildikten sonra >10 ng/mL ise) İyot-131 sintigrafisi ile birlikte FDG-PET/BT yapıldığı bildirilmektedir.¹⁵ Başka bir yaklaşımda da, Tg yüksek, İyot-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda herhangi bir tedavi kararı verilmeden önce diğer görüntüleme yöntemlerine başvurulması şeklindedir. Bu aşamada FDG-PET/BT yapılabilir.¹⁶ Diferansiye tiroid kansinomlarında FDG-PET/BT uygulaması için genel olarak kabul edilen endikasyon, İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg değeri >10 ng/mL olan hastalardır. Eşik Tg değeri için kullanılan 10 ng/mL sınırı için stimüle veya suprese durumu ayrıca belirtilmemektedir.¹⁷

Seçilen hasta grubunun özelliklerine bağlı olarak (Tg ve TSH düzeyi, tümör diferensiyasyonu) FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %70-90 arasındadır. Yapılan çalışmalarda serum Tg seviyesi ile FDG-PET/BT pozitifliği arasında korelasyon bulunmuştur. Tg değeri 10-15 ng/mL üzerine çıktığında duyarlılık artmaktadır. Diğer bir konu TSH stimülasyonu ile FDG-PET/BT pozitifliği arasındaki ilişkidir. Bu konuda aksine sonuçlar olmasına rağmen TSH stimülasyonunun (endojen ve eksojen) PET pozitifliğini arttırdığı kabul edilmektedir. TSH stimülasyonu ile daha fazla sayıda lezyon lokalize edilmektedir.¹⁸

FDG-PET ile elde edilen diğer bir sonuç tümör diferensiyasyonu ile ilgili bilgi edinilmesidir. Radyoaktif iyot tutulumu düşük olan tiroid kanserlerinde glukoz metabolizması artmıştır ve FDG-PET ile yoğun tutulum görülür. Tersine, radyoaktif iyot tutulumu fazla olan iyi diferansiye tümörlerde FDG-PET ile tutulum görülmez. Buna bağlı olarak FDG-PET görüntülemenin prognoz hakkında yol gösterici olduğu bulunmuştur. Yoğun FDG tutulumu kötü prognoz göstergesidir. **(3) Diğer sintigrafik yöntemler:** Diferansiye tiroid kansinomlarında FDG-PET/BT'nin kullanıma girmesinden önce Tg yüksek, İyot-131 sintigrafisi negatif hasta

grubunda diğer sintigrafik yöntemler uygulanmaktaydı. Talyum-201, Teknesyum-99m Sestamibi ve Teknesyum-Tetrofosmin sintigrafileri bu amaçla kullanılan tetkiklerdir. Bu radyofarmasötiklerin avantajı TSH'dan bağımsız oldukları için tiroksin tedavisinden etkilenmemeleridir. Günümüzde tiroid karsinomları için FDG-PET/BT'nin bulunmadığı merkezlerde kullanılmaları önerilmektedir.¹⁹

Kaynaklar

1. Mazzaferri EL. Overview of management of differentiated thyroid carcinoma in patients with negative whole body radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. In Amdur RJ, Mazzaferri EL, eds. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005: 303-311.
2. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Jost L. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008;19 (Supp 2):99-101.
3. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Elsevier Saunders, fifth edition, 2006:2147-2180.
4. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1892-1899.
5. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine-131 total body scans in the follow up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. Am J Med 1981;71:806-810.
6. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28:1888-1891.
7. Mazzaferri EL. Threatening high thyroglobulins with radioiodine. A magic bullet or a shot in the dark? J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1485-1487.
8. Waxman A, Ramanna L, Chapman N, et al. The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation. J Nucl Med 1981;22:861-865.
9. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and I131 whole body scanning. J Nucl Med 2005;46:1473-1480.
10. Wong KT, Choi FP, Lee YY, Ahuja AT. Current role of radionuclide imaging in differentiated thyroid cancer. Cancer Imaging 2008;8:159-162.
11. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement: utility in clinical practice. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:429-467.
12. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131-I whole body scan: comparison of patients treated with high 131-I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4092-4097.
13. Baudin E, Cao CD, Cailleux AF, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4110-4115.
14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:109-142.
15. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid patient. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1519-1525.
16. McDougall R. Differentiated thyroid cancer. In: McDougall R. Management of thyroid cancer and related nodular disease. Springer, 2006;168-286.
17. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:753-778.
18. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Positron emission Tomography (PET) of thyroid cancer. In Amdur RJ, Mazzaferri EL, eds. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005;95-100.
19. 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.