Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Determining A Thyroglobulin Cut-Off Value to Predict Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma

A. Gholami (MD)[1], N. Rezaei [2], H. Gholinia (MSc)[3], S. H. Mousavie Anijdan (PhD)[*4]

1.Department of Radiology and Radiotherapy, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Clinical Research Development Center, Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
3.Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
4.Department of Radiation Technology, Faculty of Allied Medical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

*Corresponding Author: S. H. Mousavie Anijdan (PhD)
Address: Department of Radiation Technology, Faculty of Allied Medical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
Tel: +98 (11) 32190105. **E-mail:** shmosavia@gmail.com

Article Type
Research Paper

Received:
Jul 7th 2024
Revised:
Sep 8th 2024
Accepted:
Oct 12nd 2024

ABSTRACT

Background and Objective: Serum thyroglobulin (Tg) is a biochemical marker for the diagnosis of persistent or recurrent differentiated thyroid carcinoma (DTC) after total thyroidectomy. The purpose of this study is to determine the thyroglobulin cut-off value in distant metastases in patients with DTC.

Methods: Of patients with DTC who referred to the nuclear medicine department for radioactive iodine therapy after total thyroidectomy from 2008 to 2023, 424 patients were enrolled to this cross-sectional study. For follow-up of high-risk patients with distant metastases, only patients with postoperative stimulated thyroglobulin (ps-Tg) above 10 ng/ml with negative anti-thyroglobulin antibodies were selected.

Findings: Of these 424 patients, 335 (79%) were female and 89 (21%) were male. Based on the location of involvement, metastases were seen in lungs, bones and brain in the order of prevalence. According to ROC analysis, the optimal ps-Tg cut-off value 41.5 ng/ml predicted the presence of distant metastases with the highest sensitivity (90%) and specificity (88.5%) with an area under the curve of 0.959.

Conclusion: The results demonstrated that the serum level of Ps-Tg can be considered as a suitable and reliable indicator in showing the recurrence risk and distant metastasis. This value may be the only indicator to be used for this purpose.

Keywords: *Differentiated Thyroid Carcinoma, Radioactive Iodine Therapy, Stimulated Serum Thyroglobulin Level, Distant Metastasis.*

Cite this article: Gholami A, Rezaei N, Gholinia H, Mousavie Anijdan SH. Determining A Thyroglobulin Cut-Off Value to Predict Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e36.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

تعیین عدد برش تیروگلوبولین در متاستازهای دوردست در بیماران با کارسینوم تمایز یافته تیروئید

امیر غلامی (MD)[۱]، نیما رضایی[۲]، همت قلی نیا (MSc)[۳]، سید حسین موسوی انیجدان (PhD)[۴*]

۱. گروه رادیولوژی و پرتودرمانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. واحد توسعه تحقیقات بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. گروه تکنولوژی پرتوها، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۳/۴/۱۷
اصلاح:
۱۴۰۳/۶/۱۸
پذیرش:
۱۴۰۳/۷/۲۱

چکیده

سابقه و هدف: تیروگلوبولین سرم (Thyroglobulin= Tg) یک نشانگر بیوشیمیایی برای تشخیص کارسینوم تمایز یافته تیروئید (Differentiated Thyroid Cancer= DTC) پایدار یا عودکننده پس از تیروئیدکتومی کامل است. هدف از انجام این مطالعه تعیین عدد برش تیروگلوبولین در متاستازهای دوردست در بیماران با DTC است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، از بیماران مبتلا به DTC که در سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۴۰۲ به بخش پزشکی هسته‌ای برای درمان با ید رادیواکتیو پس از تیروئیدکتومی کامل مراجعه کردند، تعداد ۴۲۴ بیمار وارد مطالعه شدند. برای پیگیری بیماران پرخطر با متاستازهای دوردست، تنها بیماران با سطح سرمی تیروگلوبولین تحریک شده پس از عمل جراحی (Postoperative Stimulated Thyroglobulin=ps-Tg) بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با آنتی بادی‌های آنتی تیروگلوبولین منفی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از این تعداد ۴۲۴ بیمار، ۳۳۵ (۷۹٪) نفر زن و ۸۹ (۲۱٪) نفر مرد بودند. بر اساس محل درگیری، متاستازها به ترتیب شیوع در ریه‌ها، استخوان‌ها و مغز دیده شدند. با تجزیه و تحلیل ROC، عدد برش بهینه ps-Tg برابر ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با بالاترین حساسیت (۹۰٪) و ویژگی (۸۸/۵٪) با سطح زیر منحنی ۰/۹۵۹ برای پیش بینی وجود متاستازهای دوردست به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که سطح سرمی ps-Tg را می‌توان به عنوان یک نشانگر مناسب و قابل اعتماد در نشان دادن خطرات مختلف عود و متاستاز دوردست در نظر گرفت و ممکن است تنها شاخصی باشد که برای این هدف استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم تمایز یافته تیروئید، درمان با ید رادیواکتیو، سطح سرمی تیروگلوبولین تحریک شده، متاستاز دوردست.

استناد: امیر غلامی، نیما رضایی، همت قلی نیا، سید حسین موسوی انیجدان. تعیین عدد برش تیروگلوبولین در متاستازهای دوردست در بیماران با کارسینوم تمایز یافته تیروئید. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۳۶.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه نیما رضایی دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره ۷۲۴۱۳۵۵۶۹ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر سید حسین موسوی انیجدان
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پیراپزشکی، گروه تکنولوژی پرتوها. تلفن: ۳۲۱۹۰۱۰۵-۰۱۱ رایانامه: shmosavia@gmail.com

مقدمه

سرطان تیروئید یک نئوپلازی نادر است که حدود ۱٪ از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد. با این حال، شایع‌ترین توده در میان نئوپلاسم‌های بدخیم غدد درون ریز است. داده‌های آماری نشان دهنده افزایش بروز سرطان تیروئید در دهه‌های اخیر است (۱). در طول ۱۰ سال گذشته، میزان بروز سرطان تیروئید هر سال به طور متوسط ۳/۱٪ در ایالات متحده افزایش یافته است (۲). منطق Radioiodine Remnant Ablation (RRA) شامل سه هدف عمده است: (الف) هدف درمانی مربوط به تابش هر میکروفوکوس نئوپلاستیکی که می‌تواند در حدود ۵۰٪ تیروئید باقیمانده وجود داشته باشد، به ویژه در مورد کارسینوم پاپیلاری تیروئید (PTC)، (ب) هدف تشخیصی به دلیل امکان انجام یک اسکن کل بدن پس از RRA برای شناسایی مکان‌های اضافی بیماری که قبل از RRA شناسایی نشده‌اند (۵-۳) و (ج) هدف تسهیل کننده، زیرا نابود سازی بافت طبیعی باقیمانده تیروئید که معمولاً تیروگلوبولین (Thyroglobulin=Tg) تولید می‌کند، اندازه گیری Tg سرم را بسیار حساس‌تر می‌کند و بیماری‌های عود کننده یا مداوم را پیش بینی می‌کند.

نیمه عمر Tg سرم ۱ تا ۳ روز است. زمان لازم برای افت سطح Tg پس از جراحی، کمابیش ۳ تا ۴ هفته پس از آن رخ می‌دهد (۷و۶). پس از درمان با ید رادیواکتیو (I^{131})، چندین ماه طول می‌کشد تا Tg از گردش خون ناپدید شود. مقدار Tg سرم پس از جراحی یک عامل مهم پیش آگهی است که می‌تواند مدیریت بیمار را به ویژه در فرآیند تصمیم گیری برای درمان ابلیشن با ید رادیواکتیو فراهم کند و همچنین ابلیشن موفقیت آمیز باقیمانده تیروئید را پیش بینی کند. مقادیر Tg سرم بعد از عمل بیش از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نشان دهنده احتمال بیماری مداوم یا عود کننده، وجود متاستازهای دوردست، ناموفق بودن ابلیشن I^{131} و مرگ و میر است، بنابراین ارزیابی و درمان بیشتر را به دنبال دارد. با این حال، سطح Tg به خودی خود تنها معیار برای ابلیشن موفقیت آمیز نیست و سطح خطر بیمار نیز باید در نظر گرفته شود (۸-۶).

شایع‌ترین مکان‌های متاستازهای دوردست، ریه‌ها و استخوان‌ها هستند. تشخیص زودهنگام این متاستازها برای درمان کافی و پاسخ بهتر به درمان ضروری است. متاستازهای دوردست در تعداد کمی از بیماران مبتلا به DTC دیده می‌شود، اما با این حال بیشترین مرگ و میر مربوط به بیماری را به خود اختصاص می‌دهد. با این حال، علاوه بر سیستم مرحله بندی، وضعیت بیماری در دوره پس از عمل نیز در تصمیم گیری برای درمان پیشنهادی اهمیت دارد. به عنوان بخشی از این ارزیابی، اندازه گیری تیروگلوبولین تحریک شده پس از عمل (Postoperative Stimulated Thyroglobulin=ps-Tg) اهمیت بسزایی دارد (۱۲-۹).

چندین مطالعه ارتباط بین افزایش خطر عود و بیماری پایدار پس از برداشتن کامل تیروئید و RRA و مقادیر بالای ps-Tg را نشان داده‌اند. علاوه بر این، ps-Tg اغلب به عنوان یک پیش بینی کننده مستقل بیماری پایدار یا عود کننده در نظر گرفته می‌شود. مقادیر بالای ps-Tg در دوره پس از عمل جراحی ممکن است با بقای بدتر همراه باشد و چنانچه این مقادیر بیشتر از ۱۰-۵ نانوگرم در میلی‌لیتر باشد با افزایش احتمال متاستازهای دوردست مرتبط است (۱۳و۱۱). با این حال مقدار ps-Tg مرتبط با متاستازهای دور در زمان ارزیابی پس از عمل به درستی تعریف نشده است و مطالعات کمی ارزش پیش‌بینی کننده ps-Tg مرتبط با متاستاز دوردست را ارزیابی کرده‌اند (۱۷-۱۳و۱۱). از آنجایی که تشخیص متاستازهای دوردست در بالین اهمیت بالایی برای تصمیم‌گیری در درمان دارد، هرگونه داده‌های اضافه‌تر در مورد اصلاح شاخص‌های پیش آگهی خطر پس از عمل بیمار مانند ps-Tg ابزار ارزشمندی برای بهبود نتیجه بیمار خواهد بود. بنابراین این مطالعه با هدف تعیین عدد برش ps-Tg که متاستازهای دوردست و در نتیجه بیماران پرخطر را با دقت بیشتری شناسایی کند، انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1403.100، بر روی ۴۲۴ بیمار DTC که از سال ۱۳۸۷ تا ۱۴۰۲ تحت عمل تیروئیدکتومی کامل با یا بدون دایسکشن گردن قرار گرفته بودند و برای انجام اسکن کل بدن پس از درمان (Post-Therapy Whole-Body Scan=ptWBS)، با یا بدون ابلیشن با ید رادیواکتیو (Radioactive Iodine=RAI)، به بخش پزشکی هسته‌ای مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی بابل ارجاع داده شده بودند، انجام شد. بیمارانی که سطوح آنتی بادی Tg بالای ۱۰۰ IU/ml (TgAb>۱۰۰) و بیمارانی که اطلاعات ناقصی در مورد سطوح ps-Tg یا TgAb داشته باشند از مطالعه حذف شدند. همچنین بیماران با ابتلا به سایر تومورهای بدخیم یا تیروئیدیت هاشیموتو (به دلیل سطح بالای TgAb)، مصرف داروها یا غذاهای حاوی ید که بر جذب یا متابولیسم ید تأثیر می‌گذارند طی ۴ هفته قبل از درمان با RAI و موارد بارداری یا شیردهی نیز از مطالعه خارج گردیدند.

طبق TNM و شیوه نامه انجمن تیروئید آمریکا (American Thyroid Association=ATA)، بیماران بر اساس سطح ریسک اولیه به ۳ گروه: ریسک پایین، متوسط و بالا تقسیم شدند. بیماران دُز I^{131} را از ۳۰ تا ۲۰۰ میلی کوری با توجه به سطح ریسک اولیه و طبقه بندی خطر عود ATA دریافت

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

کردند. جهت درمان با ید رادیواکتیو، بیماران تحت قطع مصرف لووتیروکسین و رژیم غذایی کم ید برای حداقل ۲ تا ۴ هفته، تا زمانی که سطح سرمی TSH بیش از ۳۰ میکرو واحد/لیتر بود، قرار گرفتند. سطوح ps-Tg، TgAb و TSH قبل از اولین ابلیشن باقیمانده با I^{131} پس از قطع قرص تیروکسین اندازه‌گیری شد. زمانی که سطح TSH افزایش یافته بود ps-Tg سرم، با استفاده از روش ایمونواسی حساس کمی لومینسانس (Immulite Tg Roche Diagnostics Germany) تعیین شد. برای جلوگیری از تفسیر نادرست اندازه‌گیری Tg، همه بیماران از نظر آنتی بادی‌های ضد Tg در گردش با استفاده از روش ایمونواسی الکتروکمی لومینسانس (Roche Diagnostics GmbH) تعیین شد. ویژگی‌های بیمار شامل سن، جنس، بافت شناسی، متاستاز دوردست، جذب باقی مانده در ptWBS، TSH، ps-Tg و TgAb گردآوری شد. سونوگرافی کالر داپلر گردن در تمام بیماران قبل از RRA انجام شد. یک اسکن کل بدن پس از ید درمانی با استفاده از یک دستگاه دوربین گاما تک سر با میدان دید بزرگ (Gamma Camera single head SIEMENS Orbiter 75 ZLC) مجهز به کولیماتور انرژی بالا و وضوح بالا انجام شد.

از آنجایی که هدف بیماران پرخطر با متاستازهای دوردست بود، تنها بیمارانی انتخاب شدند که مقادیر ps-Tg بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با آنتی بادی‌های آنتی تیروگلوبولین منفی داشتند. با توجه به اینکه مطالعات پیشین ارتباط بین مقادیر ps-Tg بالای۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و بقای کلی پایین، بقای بدون بیماری کمتر و در برخی از تحلیل‌های چند متغیره، خطر بالاتر ابتلا بیماری مداوم یا عود کننده را نشان داده‌اند، از این پارامتر برای شروع انتخاب بیمار بهره برده شد. وجود ضایعات متاستاتیک دوردست تایید شده توسط پاتولوژی، وجود ضایعات کانونی یا منتشر درptWBS با یا بدون یافته‌های مثبت در سایر روش‌های تصویربرداری تکمیلی، یافته‌های منفی در ptWBS اما وجود ضایعات ساختاری در سی تی اسکن، MRI، اسکن استخوان، یا FDG PET/CT به عنوان متاستاز دوردست در نظر گرفته شدند.

عدد برش ps-Tg با استفاده از تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملکرد سیستم (ROC) به دست آمد. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و با شاخص‌های توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار، فراوانی و درصد و با آزمون‌های کای دو و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون Mann-Whitney یا Student's t-test استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد ۴۲۴ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳۳۵ (۷۹٪) نفر زن و ۸۹ (۲۱٪) نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران شرکت کننده در این پژوهش، ۱۴/۲±۴۳/۴ (از ۱۷ تا ۸۱) سال بود. باقیمانده تیروئید در ptWBS تنها در ۱۱ (۲/۶٪) نفر دیده نشد و در ۴۱۳ (۹۷/۴٪) بیمار وجود داشت.

بررسی بافت شناسی نشان داد که الگوی پاپیلاری در ۳۸۷ (۹۱/۱٪) بیمار دیده شد که واریانت کلاسیک، شایع‌ترین زیرگروه بود. با توجه به درمان اولیه، ۸۲٪ از بیماران، تیروئیدکتومی کامل بدون دایسکشن گردن انجام دادند. دُز مصرفی ید رادیواکتیو به گونه ۳۰، ۱۰۰، ۱۲۵، ۱۵۰، ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌کوری متغیر بوده است که تقریباً نیمی از بیماران دُز ۱۵۰ میلی‌کوری دریافت کردند. میانگین زمان بین جراحی تا تجویز نخستین دُز ۴/۵ ماه بوده است. از تعداد ۸۹ نفر مرد، متاستاز دوردست در ۱۲ مورد (۱۳/۵٪) و از ۳۳۵ نفر زن، ۲۸ مورد (۸/۴٪) دیده شد که این اختلاف معنی‌دار نبود.

به طور کلی بر اساس محل درگیری، متاستازهای دوردست به ترتیب شیوع در ریه‌ها، استخوان‌ها و مغز دیده شدند. متاستازهای دوردست در۴۰ بیمار (۹/۵٪) دیده شد که ۲۵ (۶۲/۵٪) بیمار متاستاز ریه، ۸ (۲۰٪) بیمار متاستاز استخوان، ۴ (۱۰٪) بیمار متاستاز همزمان ریه و استخوان، ۲ (۵٪) بیمار متاستاز مغزی و ۱ (۲/۵٪) بیمار متاستاز همزمان مغز و ریه داشتند (جدول ۱).

جدول ۱. محل متاستازهای دوردست به ترتیب شیوع در بیماران مورد مطالعه (n=۴۰)

محل درگیری	تعداد(درصد)	میانه Tg	Tg Mean±SD
ریه	۲۵(۶۲/۵)	۹۱	۱۰۹/۸۴±۶۸/۹۷
استخوان	۸(۲۰)	۴۰۴	۴۵۶/۰۰±۳۶۶/۷۹
ریه- استخوان	۴(۱۰)	۵۱۷/۵	۵۷۵/۲۵±۱۶۵/۷۱
مغز	۲(۵)	۲۱۷/۵	۲۱۷/۵۰±۳۶/۰۶
ریه- مغز	۱(۲/۵)	۲۴۸	۲۴۸/۰۰

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

میانگین سطح ps-Tg در جمعیت مورد مطالعه ۱۰۷/۵±۴۷/۲۴ نانوگرم در میلی‌لیتر (از گستره ۱۰ تا ۱۱۴۳) بود که این مقادیر در گروه بدون متاستاز دوردست ۴۹/۸۵±۲۷/۷۳ و در گروه با متاستاز دوردست ۲۴۷/۳۳±۲۳۴/۴۵ می‌باشد که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار بوده است (p<۰/۰۰۱). بیشترین مقدار ps-Tg در گروه با متاستاز دوردست همزمان استخوان و ریه بود (۱۶۵/۷۱±۵۷۵/۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر). متاستازهای همزمان ریه–استخوان و استخوان به تنهایی به ترتیب بیشترین مقادیر ps-Tg را به نمایش گذاشتند.

ارتباط معنی‌داری بین سن بیماران و شیوع متاستاز دوردست دیده شد. در افراد بالای ۴۰ سال تعداد ۲۹ نفر درگیری متاستاز دوردست (۱۳/۱٪) داشتند که این مقدار در افراد پایین ۴۰ سال، ۱۱ نفر (۵/۴٪) بوده است (p<۰/۰۰۸) (جدول ۲).

جدول ۲. ارتباط بین سن، جنس و سطح سرمی ps-Tg با متاستازهای دوردست

متغیر	بدون متاستاز دوردست تعداد(درصد)	با متاستاز دوردست تعداد(درصد)	p-value
جنس			
مرد	۷۷(۸۶/۵)	۱۲(۱۳/۵)	۰/۱۵۴
زن	۳۰۷(۹۱/۶)	۲۸(۸/۴)	
سن (سال)			
پایین ۴۰	۱۹۲(۹۴/۶)	۱۱(۵/۴)	<۰/۰۰۸
بالای ۴۰	۱۹۲(۸۶/۹)	۲۹(۱۳/۱)	
تیروگلوبولین تحریک شده (Mean±SD)	۲۷/۷۳±۴۹/۸۵	۲۳۴/۴۵±۴۹/۸۵	<۰/۰۰۱
(میانگین رتبه‌ها)	(۱۹۴/۱۹)	(۳۸۸/۶۱)	

یک تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره برای بررسی این موضوع که آیا ps-Tg یک عامل پیش‌بینی کننده متاستاز دوردست مستقل در بیماران DTC می‌باشد، انجام شد. متغیرهای جنس، سن، نوع بافت شناسی و سطح سرمی ps-Tg مورد ارزیابی قرار گرفتند. متغیر ps-Tg با رد کردن سایر عوامل خطر، عامل پیش بینی کننده مستقل قدرتمند برای متاستاز احتمالی بود (p=۰/۰۰۱) (جدول ۳).

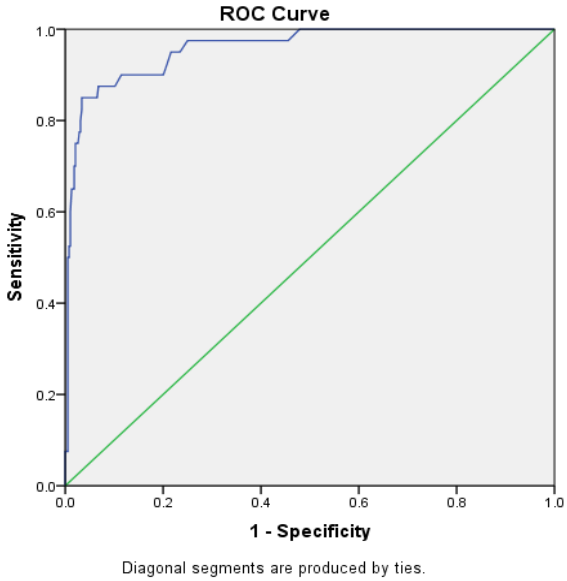
از آنجایی که الگوی متاستاز کارسینوم تمایز یافته پاپیلاری و فولیکولی تیروئید متفاوت است، تجزیه و تحلیل این زیرگروه‌ها نیز انجام شد. افرادی که دارای پاتولوژی FTC بودند شانس متاستاز در آن‌ها نسبت به گروه با PTC بیشتر بود (p=۰/۰۶۸).

جدول ۳. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک متاستازهای دوردست با توجه به عوامل پاتولوژی- بالینی

متغیر	OR	OR (CI ٪۹۵)	p-value
پاتولوژی (PTC/FTC)	۲/۸۶	۰/۹۲–۸/۸۲	۰/۰۶۸
سن (بالای ۴۰/ پایین ۴۰)	۱/۶۴	۰/۶۶–۴/۰۴	۰/۲۷۹
جنس (مرد/ زن)	۰/۸۲	۰/۳–۲/۱۹	۰/۶۹۲
Tg (<۴۱/۵ />۴۱/۵)	۶۰/۵۵	۲۰/۳۹–۱۷۹/۸۳	<۰/۰۰۱

برای ارزیابی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین عدد برش ps-Tg جهت شناسایی وجود متاستازهای دوردست، از منحنی ROC برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد (نمودار ۱). بر این اساس عدد برش بهینه ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با بالاترین حساسیت (۹۰٪) و ویژگی (۸۸/۵٪) با سطح زیر منحنی ۰/۹۵۹ برای پیش بینی وجود متاستازهای دوردست به دست آمد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]



نمودار ۱. نمودار ROC برای تمایز بین وجود متاستازهای دوردست و گروه‌های بدون متاستاز دوردست. سطح زیر نمودارROC: عدد برش Ps-Tg، ٤١/٥ نانوگرم در میلی‌لیتر، حساسیت ۹۰٪ (۹۹٪-۸۱)، ویژگی ۸۸/۵٪ (۹۹٪-۸۱)، PPV=٤٥٪ (٥٦٪-٣٤) و ۹۹٪=NPV (۱۰۰٪-۹۸).

بحث و نتیجه گیری

طبق شیوه نامه ATA، سطح سرمی ps-Tg می‌تواند پیش بینی کننده بیماری پایدار و یا متاستاز دوردست پس از جراحی باشد، اما مقدار عدد برش بهینه برای تصمیم گیری درمانی با دُز مناسب ید رادیواکتیو هنوز به خوبی مشخص نشده است (۶). چندین مطالعه استفاده بالینی از اندازه‌گیری سطح سرمی تیروگلوبولین را به عنوان ابزاری درخور جهت طبقه بندی سطح ریسک اولیه برای درمان مناسب و پیش بینی سیر بیماری نشان داده‌اند (۱۱و۸و۵).

از آنجا که سطح سرمی ps-Tg یک فاکتور پیش آگهی مهم است که می‌تواند در فرآیند تصمیم گیری برای RRA کمک کننده باشد و همچنین ابلیشن موفقیت آمیز باقیمانده تیروئید را نیز پیش بینی کند، در چند مطالعه اخیر سعی شده است که عدد برش برای سطح سرمی ps-Tg جهت پیش بینی وجود متاستاز دوردست ارائه شود (۱۱و۸).

در چند مطالعه اخیر، ps-Tg را به عنوان یکی از عوامل ارزیابی مجدد بعد از عمل جراحی در نظر گرفتند به نحوی که سطح ps-Tg را با سیستم طبقه بندی سطح ریسک اولیه مرتبط می‌کند. در یک متاآنالیز نشان داده شد که سطح سرمی ps-Tg یک ابزار آسان، در دسترس و ارزان با ارزش پیش بینی منفی بالا (Negative Predictive Value= NPV) در مورد وضعیت عاری از بیماری در آینده است. سطح پایین ps-Tg می‌تواند به عنوان یک عامل پیش آگهی مطلوب برای بیماران مبتلا به DTC در نظر گرفته شود (۱۸). در برخی از مطالعات، ارتباطی بین مقادیر بالای ps-Tg و بقای کلی ضعیف و پیش آگهی نامطلوب (۲۰و۱۹و۱۱) وجود داشت. همچنین مطالعات دیگر تفاوت قابل توجهی در غلظت ps-Tg در بیماران با یا بدون متاستاز دوردست را نشان دادند (۲۲و۲۱و۱۷).

در مطالعه‌ای توسط Li و همکاران با استفاده از تجزیه و تحلیلROC نقطه برش ۵۲/۷۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با حساسیت ۸۷/۹۰٪ و ویژگی ۹۱/۷۰٪ را برای پیش بینی متاستازهای دوردست پیشنهاد کردند (۱۶). در مطالعه مشابه دیگر، Yang و همکاران دریافتند که عدد برش ۴۷/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌تواند یک شاخص پیش بینی کننده خوب برای شناسایی متاستازهای دوردست باشد. علاوه بر این، یک ویژگی بالا (۹۳/۷٪) و OR بسیار بالا (۴۲/۵) در رابطه با این عدد برش مشخص شد به نحوی که متاستازهای دوردست را در همه بیماران متمایز می کرد. آن‌ها همچنین بیان کردند چنانچه این عدد برش قبل از درمان با ید رادیواکتیو اندازه‌گیری شود، می‌تواند در حدود ۱۰٪ بیماران که هیچ شواهدی از متاستاز دوردست در ارزیابی قبل از ابلیشن نداشتند، از درمان با دُز کم ید جلوگیری کند (۱۵). در مطالعه ما عدد برش ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با حساسیت ۹۰٪، ویژگی ۸۸/۵٪ و OR بسیار بالا (۶۰/۵۵) بسیار مشابه با مطالعه Yang و همکاران بوده (۱۵) که یافته‌های این دو مطالعه ممکن است یک عدد برش قطعی ویژه را برای شناسایی بیشتر متاستاز دوردست در بیماران پرخطر در غیاب شواهد متاستاتیک قبل از ابلیشن ارائه دهد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

در مطالعه Couto و همکاران عدد برش ۱۱۷/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با NPV بالا (۹۳/۷٪) متاستاز دوردست را شناسایی کردند (۱۱). این عدد برش برای متاستازهای ریه و استخوان بود. بنابراین، شبیه مطالعه ما سطح بالایی از ps-Tg برای متاستازهای دوردست در این مطالعه مشاهده شد. سطح بالاتر ps-Tg در این مطالعه شاید به دلیل سطوح مختلف TSH در زمان آزمایش باشد که ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند بافت باقیمانده تیروئید و زمان‌های مختلف بین تیروئیدکتومی و اندازه گیری تیروگلوبولین قرار گیرد. از طرفی این اختلاف سطوح عدد برش بین مطالعه ما و Couto و همکاران (۱۱) شاید مربوط به این واقعیت باشد که موارد کمتری با متاستازهای ریه و استخوان در مطالعه ما وجود داشت. بنابراین، مطالعات بیشتر با تعداد بیشتری متاستاز استخوان و ریه برای تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

در مطالعه Kim و همکاران که برای تعیین ارزش پیش بینی کننده Tg قبل از جراحی برای شناسایی متاستازهای دوردست انجام شد، در تجزیه و تحلیل ROC، عدد برش بهینه ۶۳/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر با سطح زیر منحنی ROC ۰/۹۱۴ و حساسیت ۸۴/۲٪ و ویژگی ۹۰/۶٪ به دست آمد. در تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره، OR برای عدد برش ۶۳/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان پیش بینی کننده متاستاز دوردست، ۲۴/۶۲ بود و اندازه اثر به طور قابل توجهی بیشتر از سایر متغیرها همانند سن، اندازه تومور، پاتولوژی و نوع جراحی بود. آن‌ها بیان کردند که Tg سرم قبل از عمل جراحی ممکن است یک شاخص قوی از متاستاز دوردست از DTC باشد (۲۳).

در مطالعه ما اگرچه بر روی بیماران بعد از جراحی بود ولی نتایج تقریباً مشابه حاصل شد. در تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره، افرادی که سطح ps-Tg بالاتر از ۴۱/۵ داشتند، شانس متاستاز دوردست در آن‌ها به شدت افزایش یافت. افرادی که دارای پاتولوژی FTC بودند شانس متاستاز در آن‌ها نسبت به گروه با PTC بیشتر بود که این میزان قابل تامل می‌باشد. اما سایر متغیرها (جنس و سن)، ارتباط معنی‌داری با پیش بینی متاستازهای دوردست نشان ندادند.

یافته‌های ما نشان داد که سطح ps-Tg بالاتر نشان دهنده مرحله پیشرفته‌تر بیماری و احتمال بالاتر خطر متاستاز دوردست می‌باشد. در مطالعه ما عدد برش ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر برای ps-Tg حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص بیماران مبتلا به متاستاز دوردست از بیماران بدون متاستاز دارد. علاوه بر این، ویژگی بالا (۸۸/۵٪) و OR بسیار بالا (۶۰/۵۵) در رابطه با عدد برش شناسایی شده است به نحوی که می‌تواند متاستازهای دوردست را در اکثر بیماران متمایز کند. همچنین ps-Tg ممکن است تنها شاخص موجود برای شناسایی متاستازهای دوردست باشد، چنانچه Tg سرم بعد از عمل بسیار بالا باشد، می‌بایستی بیماران را در مورد احتمال متاستاز دوردست مطلع کرد و مطالعات تصویربرداری مناسب را درخواست کرد، که می‌تواند از درمان با دُز کم ید جلوگیری کند.

در مطالعه حاضر، نتایج ما نشان داد که سطح بالاتر ps-Tg با دقت بیشتری، خطر بالای عود را پیش‌بینی می‌کند. عدد برش ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با ارزش اخباری منفی بالا، NPV=۹۹٪ (۱۰۰٪-۹۸٪) می‌تواند به طور قابل اعتمادی وجود متاستاز دوردست را در بیماران مبتلا به DTC رد کند.

محدودیت مطالعه ما طراحی گذشته نگر آن بود. همچنین، اگرچه مطالعه ما شامل تعداد نسبتاً زیادی از بیماران با DTC بود، ولی به دلیل شیوع کم متاستاز دوردست در بیماران DTC، تعداد نمونه‌هایی که وارد مطالعه شدند، به نسبت ناکافی بود. همچنین بیماران از یک بیمارستان آموزشی انتخاب شده بودند، بنابراین احتمال سوگیری انتخاب نمونه‌ها وجود داشت و از طرفی دُز ید درمانی نه تنها تحت تأثیر دیدگاه پزشک بود، بلکه تا حدودی تحت تأثیر انتخاب بیمار برای درمان سرپایی یا بستری بود. از محدودیت‌های دیگر این بود که عود و بقا پس از ابلیشن مورد بررسی قرار نگرفت. پیگیری طولانی مدت برای تعیین اثر درمان ابلیشن ضروری است، لذا یک مطالعه آینده نگر چند مرکزی برای تایید یافته‌های مطالعه ما پیشنهاد می‌گردد. در مطالعه ما، عدد برش ۴۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر برای ps-Tg به عنوان عدد برش بهینه با بیشترین دقت برای استفاده عملی در بالین پیشنهاد می‌شود. این مطالعه نشان داد که سطح سرمی ps-Tg در پیش بینی وجود متاستاز دوردست در بیماران DTC کمک کننده می‌باشد.

شاخص Ps-Tg را می‌توان به عنوان یک نشانگر مناسب و قابل اعتماد در نشان دادن خطرات مختلف عود و متاستاز دوردست در نظر گرفت و ممکن است تنها پارامتری باشد که برای این هدف استفاده شود. علاوه بر این، می‌تواند تغییرات سودمندی را در فرآیند تصمیم گیری‌های درمانی با ید رادیواکتیو فراهم کند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت حمایت از تحقیق، همچنین همکاران بخش پزشکی هسته‌ای به ویژه خانم احمدی آغوزی که در فرآیند اجرای مطالعه به ما کمک کرده‌اند، قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

References

1.Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49.

2.Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. Head Neck. 2010;32(5):568-71.

3.Hay ID, Kaggal S, Thompson GB. Radioiodine remnant ablation in stage I adult papillary thyroid carcinoma: does it improve postoperative outcome?. Eur Thyroid J. 2022;11(4):e220084.

4.Piemonte M. TNM--classificazione dei Tumori maligni (VI Edizione--2002). Innovazioni nella classificazione dei tumori della testa e del collo [TNM -- classification of malignant tumors (VI edition -- 2002). Innovations in the classification of head and neck neoplasms]. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2003;23(2):132-5. [In Italian]

5.Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(4):614-20.

6.Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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):1-133.

7.Albano D, Panarotto MB, Durmo R, Rodella C, Bertagna F, Giubbini R. Clinical and prognostic role of detection timing of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2019;63(1):79-86.

8.Paudel J. Establishing a Cutoff Serum Thyroglobulin Value for the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer. World J Nucl Med. 2023;22(3):208-16.

9.Jun S, Lee JJ, Park SH, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Prediction of treatment response to ^{131}I therapy by diffuse hepatic uptake intensity on post-therapy whole-body scan in patients with distant metastases of differentiated thyroid cancer. Ann Nucl Med. 2015;29(7):603-12.

10.Elmaraghi C, Shaaban M, Reda C. Prognostic value of postoperative stimulated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. Ann Endocrinol (Paris). 2023;84(1):32-6.

11.Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. Braz J Med Biol Res. 2020;53(11):e9781.

12.Gholami A, Alipour A, Gholinia H, Mousavie Anijdan SH. Prevalence of Distant Metastases in Whole-Body Scan after Iodine Therapy in Low- and Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancers. J Babol Univ Med Sci. 2024;26:e36. [In Persian]

13.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(4):436-42.

14.Rossi M, Mele C, Rossetto Giaccherino R, Meomartino L, Brero D, Marsan G, et al. Post-Surgical Indications to Radioiodine Treatment and Potential Risk Factors for Post-Treatment Recurrence in Patients with Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. J Pers Med. 2023;13(5):775.

15.Yang X, Liang J, Li TJ, Yang K, Liang DQ, Yu Z, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer. Chin Med J (Engl). 2015;128(8):1058-64.

16.Li T, Lin Y, Liang J, Li X, Qiu L, Wang S, et al. The value of pre-ablation stimulated thyroglobulin in predicting distant metastasis of papillary thyroid cancer. Chin J Nucl Med Mol Imaging. 2012;32(3):189-91. [In Chinese]

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]

17.Liu L, Huang F, Liu B, Huang R. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(7):751-6.

18.Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, 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(8):2754-63.

19.Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. Clin Nucl Med. 2013;38(1):18-24.

20.Pelttari H, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Schalin-Jäntti C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. Eur J Endocrinol. 2010;163(5):757-63.

21.Lin Y, Li T, Liang J, Li X, Qiu L, Wang S, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer. Clin Nucl Med. 2011;36(12):1102-5.

22.Prabhu M, Samson S, Reddy A, Venkataramanarao SH, Chandrasekhar NH, Pillai V, 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(2):93-8.

23.Kim H, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al. Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. Sci Rep. 2017;7(1):16955.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.36]