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

Comparison of Basal Versus Stimulated Serum Thyroglobulin Levels to Assess Treatment Response in Papillary Thyroid Carcinoma

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

1.Department of Radiology and Radiotherapy, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
3.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:
Nov 10th 2024
Revised:
Dec 25th 2024
Accepted:
Jan 20th 2025

ABSTRACT

Background and Objective: Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) is the most common differentiated thyroid carcinoma. Persistent or recurrent disease occurs in approximately 20% of patients after treatment. Measurement of serum thyroglobulin (Tg) levels is one of the most important methods used for residual or recurrent disease management. The present study was conducted to investigate the role and significance of comparing two methods of measuring basal thyroglobulin (BTg) and stimulated thyroglobulin (STg) to assess treatment response and patient follow-up.

Methods: In this cross-sectional study, patients with papillary thyroid carcinoma undergoing treatment were classified into three categories: excellent response (ER), indeterminate response (IR), and biochemical incomplete response (BIR) based on imaging tests and Tg levels. The primary outcome measure was the change in treatment response one year after initial treatment, which was achieved by comparing STg with BTg assessments.

Findings: A total of 126 patients, including 96 women and 30 men, were assessed. One year after initial treatment, 28 patients (22.2%) showed a change in their classification when the treatment response based on BTg was compared with STg. Sixteen patients (12.7%) had a worse response, and their classification changed from the ER group to other groups. After measuring STg, structural recurrence was identified in 5 patients during the follow-up period. Based on STg, the highest recurrence was in the BIR group, followed by the IR group, which was statistically significant compared to the ER group (p=0.001).

Conclusion: The results of this study demonstrated that compared to BTg, STg measurement better defines treatment response in low- or intermediate-risk patients when classified as indeterminate (IR and BIR). However, when BTg provides excellent response, STg measurement is not required.

Keywords: *Differentiated Thyroid Carcinoma, Radioactive Iodine Therapy, Basal Thyroglobulin, Stimulated Thyroglobulin, Total Thyroidectomy*.

Cite this article: Gholami A, Gholinia H, Mousavie Anijdan SH. Comparison of Basal Versus Stimulated Serum Thyroglobulin Levels to Assess Treatment Response in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e71.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

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

مقایسه سطح سرمی تیروگلوبولین بازال با تحریکی برای ارزیابی پاسخ به درمان در کارسینوم پاپیلاری تیروئید

امیر غلامی (MD)[1]، همت قلی نیا (MSc)[2]، سید حسین موسوی انیجدان (PhD)[3]*

۱. گروه رادیولوژی و پرتودرمانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. گروه تکنولوژی پرتوها، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۳/۸/۲۰
اصلاح:
۱۴۰۳/۱۰/۵
پذیرش:
۱۴۰۳/۱۱/۱

چکیده

سابقه و هدف: کارسینوم پاپیلاری تیروئید (Papillary Thyroid Carcinoma= PTC) شایع‌ترین تومور کارسینوم تمایز یافته تیروئید می‌باشد. بیماری پایدار یا عود کننده کمابیش در ۲۰٪ بیماران بعد از درمان رخ می‌دهد. اندازه گیری سطح تیروگلوبولین (Tg) سرم یکی از مهم‌ترین روش‌های مورد استفاده برای بیماری باقیمانده یا عود کننده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش و اهمیت مقایسه دو روش اندازه‌گیری تیروگلوبولین پایه (BTg) و تیروگلوبولین تحریک شده (STg) در ارزیابی پاسخ به درمان و پیگیری بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید تحت درمان بر اساس آزمون‌های تصویربرداری و اندازه‌گیری سطح Tg، به سه دسته پاسخ عالی (ER)، نامشخص (IR) و ناقص بیوشیمیایی (BIR) طبقه‌بندی شدند. نتیجه اصلی اندازه‌گیری شده، تغییر در پاسخ به درمان یک سال پس از درمان اولیه می‌باشد که با مقایسه ارزیابی‌های STg با BTg انجام شد.

یافته‌ها: تعداد ۱۲۶ بیمار شامل ۹۶ نفر زن و ۳۰ نفر مرد بررسی شدند. یک سال پس از درمان اولیه ۲۸ بیمار (۲۲/۲٪) هنگامی که پاسخ به درمان بر مبنای STg با BTg مقایسه شد، تغییر درگروه بندی را نشان دادند. شانزده بیمار (۱۲/۷٪) پاسخ درمانی بدتری داشتند، به نحوی که از گروه ER به گروه‌های دیگر طبقه بندی شدند. پس از اندازه گیری STg، در طول دوره پیگیری، عود ساختاری در ۵ بیمار شناسایی شد. بر مبنای STg بیشترین عود در گروه BIR و بعد از آن در گروه IR بوده که در مقایسه با گروه ER به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که اندازه گیری STg نسبت به BTg در بیماران کم‌خطر یا متوسط، پاسخ درمانی را زمانی که به عنوان نامشخص (IR و BIR) طبقه‌بندی می‌کند، بهتر تعریف می‌کند. با این حال زمانی که BTg پاسخ را عالی ارائه می‌دهد، اندازه گیری STg، نیاز نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم تمایز یافته تیروئید، درمان با ید رادیواکتیو، تیروگلوبولین پایه، تیروگلوبولین تحریک شده، عمل جراحی تیروئیدکتومی کامل.

استناد: امیر غلامی، همت قلی نیا، سید حسین موسوی انیجدان. مقایسه سطح سرمی تیروگلوبولین بازال با تحریکی برای ارزیابی پاسخ به درمان در کارسینوم پاپیلاری تیروئید. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۷۱.

▣ این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی به شماره ۷۲۴۱۳۶۰۸۶ 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

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

مقدمه

بیماران مبتلا به کارسینوم تمایز یافته تیروئید (Differentiated Thyroid Cancer= DTC) به طور کلی پیش آگهی بسیار خوبی دارند و میزان مرگ و میر کلی در ۱۰ سال کمتر از ۴٪ است (۱). شایع‌ترین تومور از این نوع، کارسینوم پاپیلاری تیروئید (Papillary Thyroid Carcinoma= PTC) است که به طور کلی رفتار کمتر تهاجمی و نرخ مرگ و میر پایین را نشان می‌دهد. رایج‌ترین درمان برای PTC، عمل جراحی تیروئیدکتومی کامل (Total Thyroidectomy= TT) به دنبال درمان با ید ۱۳۱- رادیواکتیو (Radioactive Iodine= RAI) است (۲). با این حال، بیماری پایدار یا عود کننده که عمدتاً موضعی است، کمابیش در ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد. از آنجایی که DTC می‌تواند در هر زمانی برای سال‌ها پس از درمان اولیه عود کند، پیگیری طولانی مدت ضروری است. پیگیری باید توسط روشی با ارزش پیش بینی منفی بالا (Negative Predictive Value= NPV) هدایت شود تا بیمارانی را که خطر ناچیزی برای عود دارند از انجام تحقیقات غیر ضروری مستثنی کرده و افرادی با خطر بالاتر که مستحق پیگیری نزدیک‌تر هستند را شناسایی کند. تیروگلوبولین (Thyroglobulin=Tg) یک پروتئین تولید شده توسط سلول‌های تیروئید است که به عنوان یک نشانگر زیستی مهم در پیگیری بیماران پس از درمان PTC مورد استفاده قرار می‌گیرد. پس از TT و درمان با RAI، سطوح Tg باید بسیار پایین یا غیر قابل اندازه‌گیری باشد. افزایش سطح Tg پس از درمان، ممکن است نشان دهنده عود بیماری باشد (۳). اندازه گیری سطح Tg سرم یکی از مهم‌ترین روش‌های مورد استفاده برای نظارت بر بیماران برای بیماری باقیمانده یا عود کننده است. تیروگلوبولین حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص سرطان تیروئید، به ویژه پس از TT و تخریب باقیمانده (Radioiodine Remnant Ablation= RRA) دارد که ارزیابی آن را می‌توان با TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) نرمال/پایین به عنوان تیروگلوبولین پایه (Basal Thyroglobulin= BTg) یا با TSH بالا به عنوان تیروگلوبولین تحریک شده (Stimulating Thyroglobulin= STg)، به دست آمده به صورت درون زا یا با استفاده از TSH نوترکیب انسانی، انجام داد. همزمان با اندازه گیری Tg، باید همیشه سطح آنتی بادی ضد تیروگلوبولین (Antithyroglobulin Antibody=TgAb) را بررسی کرد، زیرا این ممکن است بر روش اندازه گیری آن تداخل داشته باشد (۶-۳).

در حالی که اکثر موارد PTC دارای نتایج مثبتی هستند، برخی از بیماران دچار پیشرفت بیماری می‌شوند. سیستم‌های طبقه بندی سنتی مانند ATA (American Thyroid Association) و American Joint Committee on Cancer – AJCC (TNM) ارزیابی ریسک اولیه را ارائه می‌دهند اما توانایی سازگاری با تغییرات در طول زمان را ندارند. برای رفع این مشکل، یک سیستم طبقه بندی پویای جدید بر اساس پاسخ به درمان اولیه، بیماران را بر اساس عواملی مانند نتایج تصویربرداری و سطح تیروگلوبولین طبقه بندی می‌کند (۷). در حالی که Tg برای ارزیابی پاسخ به درمان بسیار مهم است، شیوه نامه‌های کنونی ترجیح خاصی برای اندازه گیری Tg در شرایط BTg یا STg ارائه نمی‌دهند، احتمالاً به این دلیل که فرض می‌شود هر دو روش نتایج قابل مقایسه‌ای را ارائه می‌دهند (۸).

برخی مطالعات مختلف نشان داده‌اند که STg حساسیت بیشتری در تشخیص بیماری باقیمانده یا عود نسبت به BTg دارد (۹). با این حال، اندازه‌گیری STg ممکن است همراه با برخی مشکلات همانند، نیاز به قطع هورمون تیروئید و عوارض جانبی ناشی از هیپوتیروئیدی باشد. از طرفی، BTg معمولاً به راحتی و بدون نیاز به مراحل اضافی، قابل انجام است و برای برخی بیماران ممکن است کافی باشد (۱۱و۱۰). هدف از این مطالعه، بررسی نقش و اهمیت اندازه‌گیری Tg در ارزیابی پاسخ به درمان و پیگیری بیماران مبتلا به PTC و مقایسه دو روش اندازه‌گیری BTg و STg می‌باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی تک مرکزی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1403.274 انجام شد. سوابق پزشکی همه بیماران مبتلا به DTC که تحت عمل جراحی TT با یا بدون دیسکسیون لنف گردن قرار گرفته‌اند و در بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان شهید بهشتی تحت درمان با RAI قرار گرفته‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، سوابق سونوگرافی تیروئید و گردن، سطح سرمی TSH، Tg، TgAb و جزئیات درمانی با لووتیروکسین گزارش‌های جراحی و نتایج آسیب شناسی بافت، همراه با اطلاعات مربوط به درمان با RAI، یافته‌های پرتونگاری و نتایج درمان جمع آوری و ثبت شدند. بیماران با سن ۱۷ سال و بالاتر که سابقه TT با یا بدون دیسکسیون غدد لنفاوی گردن، که حداکثر ۱۲ هفته پیش از درمان با RAI برای درمان باقیمانده تیروئید انجام شده بودند، وارد مطالعه شدند. بافت شناسی PTC، در دسترس بودن اطلاعات مربوط به سطح سرمی Tg، TSH و TgAb حداقل به مدت یک سال پیگیری گردیدند.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

بیمارانی که با شیوه نامه ATA به عنوان پرخطر طبقه بندی شده بودند و یا مثبت بودن TgAb در هر زمان طی دوره پیگیری مبتلایان به TgAb از مطالعه خارج شدند. ابتلا به سایر تومورهای بدخیم (سرطان) یا تیروئیدیت هاشیموتو (به دلیل سطح بالای TgAb)، مصرف داروهای حاوی ید، داروها یا غذاهایی که بر جذب یا متابولیسم ید تأثیر می‌گذارند، طی ۴ هفته پیش از درمان با RAI، تزریق ماده حاجب یددار طی ۳ ماه پیش از درمان با RAI و بارداری یا شیردهی و همچنین بیماران مبتلا به بیماری ساختاری را که با سونوگرافی یا سایر روش‌های تصویربرداری در پیگیری یک ساله شناسایی شده بودند، از این مطالعه حذف شدند.

با انجام سونوگرافی گردن پس از عمل با استفاده از پروب‌های چند فرکانس و داپلر رنگی برای ردیابی متاستاز غدد لنفاوی پس از تیروئیدکتومی، بیماران در ابتدا بر اساس خطر عود طبق ATA و بر اساس خطر مرگ و میر طبق AJCC (TNM) طبقه بندی شدند. اگرچه این شیوه نامه‌ها برای پیش‌بینی عود و مرگ و میر مفید هستند، اما تنها بیمار را در لحظه اولیه ارزیابی می‌کنند و تغییرات رخ داده در طول پیگیری یا پاسخ به مداخلات را در نظر نمی‌گیرند. در این شیوه نامه، بیماران بر اساس نتایج آزمون‌های تصویربرداری و اندازه‌گیری غلظت TgAb سرم، اما عمدتاً بر اساس غلظت Tg، به چهار دسته پاسخ عالی، ناقص بیوشیمیایی، ناقص ساختاری و نامشخص طبقه‌بندی می‌شوند. سطح Tg، TgAb و همچنین سطح TSH به صورت گذشته‌نگر در زمان‌های مختلف (۳، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ماه) پس از تکمیل RAI مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مطابق با شیوه نامه‌های کنونی ATA، ۱۲ ماه پس از RAI سطح STg اندازه‌گیری شد. برای دستیابی به این هدف، بیماران یک دوره قطع مصرف لووتیروکسین به مدت ۴ هفته را برای القای سطح TSH درون‌زا بالاتر از ۳۰ mU/L که یک معیار استاندارد برای روش‌های تشخیصی ید رادیواکتیو است، تجربه می‌کنند. متغیر اصلی مورد ارزیابی، پاسخ درمانی به دست آمده یک سال پس از درمان اولیه بود که به عنوان عالی (Excellent Response= ER)، ناقص بیوشیمیایی (Biochemical incomplete= BIR) یا نامشخص (Indeterminate response= IR) طبقه بندی شد (جدول ۱) و با استفاده از BTg و STg انجام شد. آزمایش‌های اضافی که به طور معمول برای ارزیابی پاسخ به درمان انجام شدند، شامل سونوگرافی و اسکن کل بدن با ید-۱۳۱ بودند.

نتیجه اصلی اندازه‌گیری شده، تغییر در پاسخ به درمان یک سال پس از درمان اولیه می‌باشد که با مقایسه ارزیابی‌های تیروگلوبولین تحریک‌شده (STg) با تیروگلوبولین پایه (BTg) انجام می‌شود. ارزیابی STg یک ماه پس از ارزیابی BTg و با تحریک TSH درون‌زا پس از دوره قطع مصرف لووتیروکسین به مدت ۳۰ روز انجام شد. نتایج بالینی بیمار بر اساس وضعیت نهایی آن‌ها (پاسخ عالی، ناقص بیوشیمیایی، ناقص ساختاری یا نامشخص) و زمان بقا بدون بیماری ارزیابی شد.

جدول ۱. نتایج بیماران بر اساس معیارهای پاسخ انجمن تیروئید آمریکا

تعریف	دسته
تصویربرداری منفی و یا Tg ساپرس شده کمتر از ۰/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا Tg تحریک شده کمتر از ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر	پاسخ عالی (ER)
تصویربرداری منفی و Tg ساپرس شده بیشتر یا مساوی ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا Tg تحریک شده بیشتر یا مساوی ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا افزایش سطح آنتی‌بادی ضد Tg	پاسخ ناقص بیوشیمیایی (BIR)
شواهد ساختاری یا عملکردی بیماری با هر سطح Tg با یا بدون آنتی‌بادی ضد Tg	پاسخ ناقص ساختاری (SIR)
یافته‌های غیر اختصاصی در مطالعات تصویربرداری، جذب ضعیف در بستر تیروئید در اسکن ید-۱۳۱، Tg ساپرس شده قابل تشخیص اما کمتر از ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر و یا Tg تحریک شده قابل تشخیص اما کمتر از۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا آنتی‌بادی‌های ضد Tg پایدار یا کاهش یافته در غیاب بیماری ساختاری یا عملکردی	پاسخ نامشخص (IR)

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. آمار توصیفی برای خلاصه داده‌ها، با میانگین و انحراف استاندارد برای متغیرهای پیوسته و فراوانی برای متغیرهای کیفی استفاده گردید. به دلیل ماهیت گذشته‌نگر مطالعه، محاسبات بر اساس داده‌های موجود و نه کل حجم نمونه انجام شد. ابتدا نرمالیته داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت و به دلیل عدم تبعیت داده‌ها از توزیع نرمال، آزمون کروسکال والیس استفاده شد. همچنین جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

یافته ها

تعداد ۱۲۶ بیمار مبتلا به PTC با تیروئیدکتومی کامل و تحت درمان با RAI، وارد مطالعه شدند. در این بیماران هیچ گونه بیماری باقی مانده در سونوگرافی گردن شناسایی نشد و Tg-Ab بین ۹ تا ۱۲ ماه پس از درمان اولیه همچنان منفی بود. طبقه بندی سطح ریسک اولیه این بیماران طبق شیوه نامه ATA در سال ۲۰۱۵ انجام شد. تعداد ۹۲ بیمار (۷۳٪) در گروه کم خطر و تعداد ۳۴ بیمار در گروه خطر متوسط (۲۷٪) قرار گرفتند. بیمارانی که به عنوان پرخطر طبقه بندی شده بودند، از مطالعه خارج شدند.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۱۵±۴۲/۶ (از ۱۷ تا ۷۹) سال بود. در مجموع ۹۶ بیمار زن (۷۶/۲٪) و ۳۰ بیمار مرد (۲۳/۸٪) بودند. باقی مانده تیروئید در اسکن کل بدن پس از درمان (post-therapy Whole-Body Scan=ptWBS)، تنها در ۶ (۴/۸٪) نفر دیده نشد و در ۱۲۰ (۹۵/۲٪) بیمار وجود داشت. دُز مصرفی ید رادیواکتیو به صورت ۳۰، ۱۰۰، ۱۲۵ و۱۵۰ میلی‌کوری متغیر بوده است که اکثر بیماران (۶۹٪) دُز ۳۰ میلی‌کوری دریافت کردند. میانگین زمان بین جراحی تا تجویز نخستین دُز ۴/۵ ماه بوده است (جدول ۲).

یک سال پس از درمان اولیه (TT و RAI)، با در نظر گرفتن سطح سرمی BTg، تعداد ۱۰۱ (۸۰/۲٪) نفر در گروه ER، ۱۷ بیمار (۱۳/۵٪) در گروه IR و ۸ بیمار (۶/۳٪) در گروه BIR قرار گرفتند. با در نظر گرفتن سطح سرمی STg، تعداد ۹۱ (۷۲/۲٪) نفر در گروه ER، ۱۹ نفر (۱۵/۱٪) در گروه IR و ۱۶ نفر (۱۲/۷٪) در گروه BIR قرار گرفتند. تعداد ۲۸ بیمار (۲۲/۲٪) هنگامی که پاسخ به درمان بر مبنای STg با BTg مقایسه شد، تغییر درگروه بندی را نشان دادند. همچنین تعداد ۱۶ بیمار (۱۲/۷٪) پاسخ درمانی بدتری را نشان دادند، به نحوی که از گروه ER به گروه‌های دیگر طبقه بندی شدند. از این تعداد ۹ بیمار به گروه IR و ۷ بیمار به گروه BIR جابجا شدند. همچنین از تعداد ۱۷ بیماری که در گروه IR قرار گرفته بودند تعداد ۹ بیمار تغییر در گروه بندی را نشان دادند؛ به گونه‌ای که ۵ بیمار به گروه ER و ۴ بیمار به گروه BIR منتقل شدند. از تعداد ۸ بیمار گروه BIR، تعداد ۳ بیمار به گروه‌های دیگر طبقه بندی شدند (۲ بیمار به گروه IR و یک بیمار به گروه ER). در نتیجه تعداد ۶ بیمار (۴/۷٪) با استفاده از STg، بهبودی در پاسخ درمانی نشان دادند که تعداد ۵ نفر از گروه IR و ۱ بیمار از گروه BIR به گروه ER منتقل شدند و به عنوان پاسخ عالی طبقه بندی شدند.

میانگین سطح سرمی Tg، TSH و TgAb در شرایط پایه و تحریک شده و کل بیماران در جدول ۳ نشان داده شده است. همچنین فراوانی بیماران در گروه بندی پاسخ به درمان پس از اندازه گیری سطح سرمی BTg و STg در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۲. ویژگی‌های بیماران مورد بررسی در مطالعه

ویژگی‌های بیماران	تعداد(درصد)
جنس	
مرد	۳۰(۲۳/۸)
زن	۹۶(۷۶/۲)
سن (سال)	
کل	۱۵±۴۲/۵
سن (سال)	
پایین ۴۵	۷۳(۵۷/۹)
بالای ۴۵	۵۳(۴۲/۱)
سطح ریسک اولیه بر اساسATA	
کم	۹۲(۷۳)
متوسط	۳۴(۲۷)
دُز ید دریافتی (میلی‌کوری)	
کمتر از ۱۰۰	۸۷(۶۹)
بیشتر مساوی ۱۰۰	۳۹(۳۱)

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

جدول ۳. میانگین سطح سرمی BTg و STg و دیگر آزمون های تشخیصی بیماران

متغیر	ER Mean±SD	IR Mean±SD	BIR Mean±SD	کل Mean±SD	p-value*
تیروگلوبولین پایه (BTg)	۰/۱±۰/۰۵	۰/۵۶±۰/۲۲	۳/۷±۲/۵	۰/۳۹±۱/۰۷	<۰/۰۰۱
هورمون محرک تیروئید پایه (BTSH)	۰/۹۸±۰/۹۶	۱/۰۸±۱/۰۱	۱/۱±۰/۷	۱±۰/۹۵	۰/۷۴۵
آنتی بادی تیروگلوبولین پایه (BTgAb)	۲۱/۵۶±۱۸/۱	۲۲/۵۶±۱۹/۳	۱۴/۲±۱۸/۶	۲۱/۲±۱۸/۳	۰/۲۸۷
تیروگلوبولین تحریک شده (STg)	۱/۶±۴/۳	۵/۱۶±۵/۸۴	۱۱/۳±۶/۷	۲/۷۳±۵/۳۳	<۰/۰۰۱
هورمون محرک تیروئید تحریک شده (STSH)	۶۲/۳±۲۲/۸	۵۹/۹±۲۱/۲۱	۶۱/۷۱±۲۲/۳۴	۶۱/۹±۲۲/۴	۰/۰۷۳
آنتی بادی تیروگلوبولین تحریک شده (STgAb)	۲۹/۵±۱۷	۳۰±۲۰/۹	۱۵/۵±۱۲/۹	۲۸/۷±۱۷/۵۵	۰/۰۳۸

*آزمون کروسکال والیس

جدول ٤. مقایسه بین بیماران در گروه بندی پاسخ به درمان و سطح سرمی BTg و STg

گروه بندی‌ها	S-ER تعداد(درصد)	S-IR تعداد(درصد)	S-BIR تعداد(درصد)	مجموع	p-value*
B-ER	۸۵(۸۴/۲)	۹(۸/۹)	۷(۶/۹)	۱۰۱	<۰/۰۰۱
B-IR	۵(۲۹/۴)	۸(۴۷/۱)	۴(۲۳/۵)	۱۷	<۰/۰۰۱
B-BIR	۱(۱۲/۵)	۲(۲۵)	۵(۶۲/۵)	۸	<۰/۰۰۱
مجموع	۹۱	۱۹	۱۶	۱۲۶	<۰/۰۰۱

*آزمون کای دو

پس از اندازه گیری STg، بیماران به مدت ۲۴-۱۲ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند. بیماری ساختاری در ۵ بیمار شناسایی شد که همگی با متاستازهای گردنی مراجعه کردند که توسط سونوگرافی تشخیص داده شدند (جدول ۵). در هیچ موردی متاستاز دوردست دیده نشد. پس از عمل جراحی مجدد، ۴ بیمار فاقد بیماری بودند، به گونه‌ای که BTg کمتر از ۰/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بوده و سونوگرافی نرمال داشتند. یک بیمار همچنان BTg قابل تشخیص کمتر از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر داشت ولی در سونوگرافی یافته غیرطبیعی مشاهده نشد.

جدول ۵. فراوانی عود بیماری با در نظر گرفتن پاسخ به درمان مبتنی بر سطح سرمی BTg و STg

عود بر مبنای BTg	عود بر مبنای STg S-ER	S-IR	S-BIR	مجموع
B-ER (۱ بیمار از ۱۰۱)	۰ بیمار از ۸۵	۱ بیمار از ۹	۰ بیمار از ۷	۱۰۱
B-IR (۲ بیمار از ۱۷)	۰ بیمار از ۵	۱ بیمار از ۸	۱ بیمار از ۴	۱۷
B-BIR (۲ بیمار از ۸)	۰ بیمار از ۱	۰ بیمار از ۲	۲ بیمار از ۵	۸
مجموع (۵ بیمار از ۱۲۶)	۰ بیمار از ۹۱	۲ بیمار از ۱۹	۳ بیمار از ۱۶	۱۲۶

یک مورد عود در بین بیماران گروه ER بر اساس BTg مشاهده شد که پاسخ آن پس از STg به گروه IR تغییر کرد، در حالی که هیچ عودی در بیمارانی که در گروه ER باقی مانده بودند مشاهده نشد، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. در بیماران گروه IR و BIR براساس BTg، نیز هیچ موردی از عود در بین افرادی که پاسخ آن‌ها پس از STg به گروه ER تغییر یافت، مشاهده نشد، در حالی که ۱۱/۸٪ و ۲۵٪ از افرادی که در گروه اولیه خودشان باقی مانده بودند یا پاسخ آن‌ها به گروه‌های IR و BIR تغییر پیدا کرده بود، به ترتیب دارای بیماری ساختاری شدند. بر مبنای STg بیشترین عود در گروه BIR (۱۸/۸٪) و بعد از آن در گروه IR (۱۰/۵٪) بوده که در مقایسه با گروه ER (بدون عود)، با توجه به نتیجه آزمون کای دو، به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱).

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، حدود ۲۲٪ از بیماران PTC، پاسخ درمانی آن‌ها، یک سال پس از درمان اولیه با استفاده از STg در مقایسه با BTg تغییر کرده است، که نشان می‌دهد پیش‌بینی کننده بهتری برای پاسخ عالی به درمان است. اگرچه یکی از جنبه‌های اصلی ارزیابی شده برای پاسخ به درمان بیماران با PTC، اندازه گیری سطح سرمی Tg سرم است، اما این که اندازه گیری همزمان با قرص لووتیروکسین (BTg) باشد یا بعد از قطع آن، پس از افزایش سطح TSH (STg) هنوز بحث برانگیز است. هرچند که در سال‌های اخیر، با پیدایش روش‌های اندازه گیری Tg با حساسیت بالا، استفاده از STg را زیر سوال برده است، با این حال این موضوع هنوز به طور کامل روشن نشده است.

در مطالعه ما، در ۲۸ بیمار (۲۲/۲٪) با استفاده از STg تغییر در پاسخ درمانی پس از درمان با TT و RAI مشاهده شد که در ۷۱/۴٪ با پاسخ بدتر همراه بود. این یافته با نتایج Barreto و همکاران مطابقت دارد. آن‌ها مشاهده کردند که STg در حدود ۲۰٪ موارد با تغییر در پاسخ به درمان مرتبط است و در حدود ۶۰٪ از بیماران این پاسخ، بدتر شد (۵).

اگرچه مطالعه ما همخوانی نسبی با نتایج Rosario و همکاران دارد، به گونه‌ای که در مطالعه آن‌ها، STg در حدود ۲۴٪ موارد با تغییر پاسخ درمانی، مرتبط بود ولی بر خلاف مطالعه ما اکثریت بیماران آن‌ها، پاسخ درمانی بهتر را نشان دادند و تنها در حدود ۳۰٪ از آن بیماران، پاسخ درمانی بدتری داشتند (۱۲). مهم است تاکید شود که با استفاده از STg اکثر موارد با پاسخ‌های بدتر از گروه ER بودند که بیشتر آن‌ها به گروه IR جابجا شدند. لذا حتی افزایش اندک سطح Tg (از کمتر از ۰/۲ نانوگرم در میلی‌لیتر تا ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر) می‌تواند اهمیت بالینی قابل بحثی داشته باشد. همچنین در مطالعه ما، بیشترین تغییر در پاسخ درمانی از گروه IR بوده که تقریباً ۵۳٪ بیماران این گروه، تغییر در پاسخ درمانی را نشان دادند، به نحوی که ۵۵/۵٪ پاسخ درمانی بهتر داشتند و به گروه ER انتقال پیدا کردند که دلایل این یافته هنوز باید روشن شود. در موافقت با این یافته در مطالعه Rosario و همکاران نشان داده شد که در بین ۱۰۸ بیمار با پاسخ نامشخص (گروه IR) بر اساس BTg، تغییر به دسته پاسخ عالی (ER) پس از STg در ۴۴٪ مشاهده شد (۱۲).

در مطالعه کنونی، حدود ۲۸/۶٪ از بیماران با استفاده از STg، بهبود در پاسخ درمانی داشتند. در مطالعات مشابه، Brassard و همکاران نشان دادند که ۴۱٪ از ۱۱۷ بیمار گروه IR، STg کمتر از۱/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر داشتند (۱۳). همچنین در مطالعه Malandrino و همکاران و Trimboli و همکاران به ترتیب ۳۶٪ و ۳۹٪ از بیماران گروه IR دارای STg≤ ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند (۱۵و۱۴).

با استفاده از BTg برای تعریف پاسخ به درمان، میزان عود برای گروه ER (۰/۹٪) در مقایسه با گروه IR و BIR (۱۶٪) به طور قابل توجهی کمتر بود. همچنین با استفاده از STg نیز (صفر در برابر ۱۴/۵٪)، این تفاوت نیز معنی‌دار بود. هیچ تفاوت معنی‌داری در فراوانی عود بین گروه‌های ER (۰/۹٪ در برابر ۰٪) یا گروه‌های IR و BIR (۱۶٪ در برابر ۱۴/۵٪) با استفاده از BTg یا STg دیده نشد. نتیجه مشابهی نیز در مطالعه Rosario و همکاران بیان شد. در مطالعه آن‌ها اختلاف معنی‌داری در میزان عود بین گروه‌های ER و IR بر مبنای BTg و STg مشاهده شد در حالی که این اختلاف در بین گروه‌های ER با همدیگر و بین گروه‌های IR با همدیگر دیده نشد. همانند مطالعه آن‌ها در مطالعه ما نیز، خطر عود در بیمارانی که پاسخ آن‌ها از گروه IR و BIR به ER بر مبنای STg تغییر کرده‌اند، وجود نداشت (۱۲).

نتایج مشابهی توسط Brassard و همکاران گزارش شده است که تنها در ۲٪ بیماران با STg کمتر از۱/۴ نانوگرم در میلی لیتر، عود را نشان دادند (۱۳). همچنین در مطالعه Malandrino و همکاران و Trimboli و همکاران هیچ عود کوتاه مدتی را در بیماران با BTg بیشتر از ۰/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر و STg کمتر از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش نکردند (۱۵و۱۴). فراوانی عود در بیماران گروه IR و BIR تنها بر اساس BTg، ۱۶٪ و بر اساس هر دو مورد BTg و STg، ۲۰٪ بود. در توافق با مطالعه ما، دو مطالعه اخیر توسط Rosario و همکاران و Malandrino و همکاران عود بیوشیمیایی یا ساختاری را به ترتیب در ۱۱٪ و ۹٪ از بیمارانی که در ابتدا به عنوان پاسخ نامشخص (IR) بر اساس BTg و STg طبقه بندی شده بودند، نشان دادند (۱۶و۱۲).

در توافق با سایر مطالعات در این زمینه، به نظر می‌رسد به دست آوردن STg در بیماران با پاسخ نامشخص اولیه (گروه IR و BIR)، بر اساس BTg راه حل منطقی باشد. با این تغییر در گروه بندی، ممکن است این بیماران دیگر نیازی به تکرار سونوگرافی نداشته باشند و فواصل انجام ماکرهای آزمایشگاهی را هم می‌توان افزایش داد و همچنین نیازی به ساپرس نمودن TSH در این گروه از بیماران نباشد (۱۷و۱۲). از طرفی برخی از بیماران گروه IR پس از STg به گروه BIR تغییر پیدا کردند، یافته‌ای که به نفع پاسخ درمانی بدتر می‌باشد و نیاز به پیگیری‌های تشخیصی بیشتر و ساپرس نمودن شدیدتر TSH دارد (۱۸و۱۷).

این مطالعه نشان داد که STg نسبت به BTg در بیماران با سطح ریسک اولیه کم‌خطر یا متوسط (بر اساس ATA)، پاسخ درمانی را زمانی که به عنوان نامشخص (گروه IR و BIR) طبقه‌بندی می‌کند، بهتر تعریف می‌کند. با این حال، زمانی که BTg پاسخ را عالی (گروه ER) ارائه می‌دهد، اندازه گیری STg، نیاز نمی‌باشد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت از تحقیق، همچنین از همکاران بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان شهید بهشتی بابل، به ویژه خانم الهام احمدی آغوزی که در فرآیند اجرای طرح کمک کرده‌اند، قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

References

1.Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(5):440-4.

2.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.

3.Giovanella L, D'Aurizio F, Petranović Ovčariček P, Görges R. Diagnostic, Theranostic and Prognostic Value of Thyroglobulin in Thyroid Cancer. J Clin Med. 2024;13(9):2463.

4.Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel R, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57:240-64.

5.Barreto L, Ferreira DCG, Corrente JE, Soares CSP, Oliveira CC, Terra SA, et al. Basal or stimulated thyroglobulin in evaluating response to treatment in papillary thyroid carcinoma? A retrospective cohort study. Hormones (Athens). 2024;23(1):97-106.

6.Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid. 2010;20(12):1341-9.

7.Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Fouilhoux G, Aubert B, et al. Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3462-72.

8.Zhao Y, Mu Z, Liang D, Zhang T, Zhang X, Sun D, et al. Prognostic value of postoperative anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1354426.

9.Pabst KM, Seifert R, Hirmas N, Broecker-Preuss M, Weber M, Peter Fendler W, et al. Predictive value of highly sensitive basal versus stimulated thyroglobulin measurement in long-term follow-up of thyroid cancer. Endocr Connect. 2023;12(2):e220312.

10.Giovanella L, D'Aurizio F, Algeciras-Schimnich A, Görges R, Petranovic Ovcaricek P, Tuttle RM, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibody: an updated clinical and laboratory expert consensus. Eur J Endocrinol. 2023;189(2):R11-27.

11.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(1):41-5.

12.Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Definition of the Response to Initial Therapy with Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Basal or Stimulated Thyroglobulin? Horm Metab Res. 2019;51(10):634-8.

13.Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, 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(5):1352-9.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]

14.Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1703-9.

15.Trimboli P, Imperiali M, Piccardo A, CampennÌ A, Giordani I, Ruggeri RM, et al. Multicentre clinical evaluation of the new highly sensitive Elecsys® thyroglobulin II assay in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(2):295-302.

16.Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F. Surveillance of patients with differentiated thyroid cancer and indeterminate response: a longitudinal study on basal thyroglobulin trend. J Endocrinol Invest. 2019;42(10):1223-30.

17.Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. J Endocrinol Invest. 2018;41(7):849-76.

18.Jaeger F, Eidt LB, Guidolin K, Landenberger GM, Bündchen C, Golbert L, et al. Is Stimulated Thyroglobulin Before Radioiodine Therapy a Useful Tool in Predicting Response to Initial Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? Horm Metab Res. 2024;56(9):641-8.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.71]