

مقایسه و بررسی ارزش تیروگلوبولین و اسکن تمام بدن با ید-۱۳۱ در بیماران مبتلا به کارسینوم دیفرانسیه غده تیروئید

دکتر ارسلان وکیلی - دکتر ارمغان فرد اصفهانی - دکتر حسین محدثی
دکتر محمد افتخاری - دکتر محسن ساغری

موسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

این مطالعه گذشته‌نگر جهت تعیین ارزش سطح سرمی تیروگلوبولین و بررسی ارتباط آن با اسکن ید-۱۳۱ در بیماران کارسینوم دیفرانسیه تیروئید موسسه پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی از سال ۷۰-۶۶ انجام گرفته است. نتایج اسکن کل بدن با ۱۳۱-ا و مقدار تیروگلوبولین سرم در ۲۰۴ بیمار مقایسه گردید. تمام بیماران عمل جراحی تیروئیدکتومی (Total) یا (Near total) داشتند و تحت درمان با ۱۳۱-ا قرار گرفته بودند. از ۲۰۴ بیمار، ۱۳۶ مورد فاقد عود موضعی و متاستاز و ۶۸ مورد دارای عود و یا متاستاز بودند که در ۴۲ مورد نتایج TG و اسکن در تشخیص بیماری با هم تطابق داشتند. در ۱۴ مورد عود و یا متاستاز تنها توسط اسکن تشخیص داده شده بود و در ۱۲ مورد دیگر TG مثبت و اسکن منفی بود که توسط سایر روش‌های پاراکلینیک مانند اسکن TL-۲۰۱، رادیوگرافی قفسه سینه، بیوپسی و تکرار اسکن کل بدن با ۱۳۱-ا در دوره پی‌گیری ۵ ساله بیمار، عود موضعی یا متاستاز دور دست نهایتاً تشخیص داده شد. اندازه‌گیری TG سرم در تشخیص عود و متاستاز دارای حساسیت ۷۹/۴٪، ویژگی ۹۰/۴٪ و دقت ۸۶/۸٪ و در مقایسه اسکن کل بدن با ۱۳۱-ا دارای حساسیت ۸۲/۳٪ و دقت ۹۴/۱٪ در تشخیص عود و متاستاز بود.

مقدمه

۱-۱۳۱ می‌باشد (۲).
TG یک گلیکوپروتئین یددار با ساختمان پیچیده است که توسط سلول‌های فولیکولی تیروئید ساخته می‌شود.
TG فرم ذخیره هورمون تیروئید است، هیدرولیز آن سبب آزاد شدن T3 و T4 می‌شود. مقادیر اندک TG در طی فرآیند ترشح هورمون به داخل جریان خون آزاد می‌شود. به همین علت سطوح پایین TG در افراد نرمال قابل کشف می‌باشد.
بیشترین کاربرد TG در پیگیری طولانی مدت بیماران کارسینوم تمایز یافته تیروئید (DTC) می‌باشد. TG سرم در پی‌گیری بیماران DTC که تنها به وسیله لوبکتومی (Lobectomy) بدون Ablation ید رادیواکتیو درمان شده‌اند مفید نیست (۲).
به دنبال برداشتن تومور در صورتی که بیماری متاستاتیک وجود نداشته باشد، مقدار TG به میزان قابل ملاحظه‌ای

کارسینوم تیروئید ۹۰٪ کل بدخیمی‌های دستگاه غدد درون ریز و ۱/۵٪ کل بدخیمی‌ها و ۰/۴٪ کل علل مرگ بدلیل کانسرها را شامل می‌شود.
کارسینوماهای تمایز یافته تیروئید Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) شامل کارسینوم پاپیلری، کارسینوم فولیکولر و Mixed Papillary & Follicular تقریباً ۹۰٪ کل کارسینوماهای اولیه تیروئید را تشکیل می‌دهند (۱).
از آنجایی که در اکثر موارد بروز این کانسرها در افراد جوان با پیش‌آگهی خوب همراه است و تشخیص و درمان صحیح و پی‌گیری مناسب باعث افزایش طول عمر بیماران به نحو مطلوبی می‌شود، لذا پیگیری صحیح این بیماران اهمیت زیادی دارد.
امروزه روش‌های مرسوم پی‌گیری این بیماران اندازه‌گیری تیروگلوبولین (TG) سرم و اسکن کل بدن با

کاهش می‌یابد. افزایش TG در زمان درمان سرکوب کننده (Suppressive) نشانگر باقی ماندن بیماری موضعی، عود یا متاستاز است. از طرف دیگر، اگر در طی مهار TSH، تیروگلوبولین، سطح سرمی غیر قابل اندازه‌گیری داشته باشد، نمی‌تواند نشاندهنده فقدان بافت توموری باشد. حساسترین اندازه‌گیری TG در زمانیست که بیمار هورمون تیروئید دریافت نمی‌کند و TSH افزایش یافته است (۳).

در نسبت کمی از تومورهای تیروئید، ترشح TG وابسته به TSH بوده و تا وقتی که درمان سایرسو برداشته نشود، سطح سرمی TG نمی‌تواند افزایش یابد (۲، ۳).

امروزه ثابت شده روش‌های اندازه‌گیری TG با حساسیت $0.2-5 \text{ ng/ml}$ یک ابزار مناسب در پیگیری کانسره‌های DT می‌باشند. در تفسیر TG دانستن این مطلب که نمونه در زمان درمان سایرسو گرفته شده یا خیر لازم می‌باشد زیرا در زمان درمان سایرسو به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از سطح آن پس از قطع درمان می‌باشد (۲، ۳).

مقدار طبیعی TG رنج 25 ng/ml تا $1 <$ (38 pmol/L تا $1/5 <$) با مقدار متوسط $5-10 \text{ ng/ml}$ دارد (۲). در سرم فرد نرمال در یک مطالعه $(10-15) \text{ ng/ml} <$ و در مطالعه دیگر $(21-1/6) \text{ ng/ml} <$ گزارش شده است. علت این تفاوت در نتایج ناشناخته بوده، اما ممکن است به Specificity روش اندازه‌گیری مربوط باشد. مقدار کمتر از 1 ng/ml در حالی که بیمار روی درمان سایرسو قرار دارد و مقدار کمتر از 10 ng/ml در زمان قطع درمان، نشان دهنده موفقیت درمان Ablative می‌باشد. در برخی مراجع مقدار طبیعی TG (40 ng/ml) و بعد از تیروئیدکتومی توتال $On T4 < 5 \text{ ng/ml}$ و $Off T4 < 10 \text{ ng/ml}$ ذکر شده است (۱، ۷).

بعد از تیروئیدکتومی توتال و درمان با $1-131 \text{ I}$ ، TG می‌بایست کمتر از 10 ng/ml باشد، مقادیر بالاتر می‌تواند نمایانگر نسج باقیمانده قابل ملاحظه، عود و یا متاستاز باشد. در یک مطالعه روی بیماران DTC که تیروئیدکتومی شده بودند، مواردی که TG غیر قابل اندازه‌گیری داشتند ($1 \text{ ng/ml} <$) هیچگونه متاستاز مشاهده نشد. در حالی که TG قابل اندازه‌گیری حتی در مقادیر کم مانند ($4/2 \text{ ng/ml}$)

گهگاه با متاستاز همراه بوده است (۴).

تصویر برداری کل بدن با 131 I -ابتدا $10-6$ هفته بعد از عمل تیروئیدکتومی و ۲ هفته بعد از قطع درمان T3 آگزوزن انجام می‌شود. این روش برای سال‌های متمادی اساس پیگیری بیماران (DTC) بوده است (۳). توصیه معمول، انجام اسکن کل بدن ابتدا ۹-۶ ماه بعد از ابلیشن، سپس تقریباً ۱۸ ماه بعد و پس از آن فواصل ۳ و ۵ ساله است (۲).

روش بررسی

این مطالعه به طریقه گذشته‌نگر و از نوع تحقیق مرحله‌ای (Process Research) انجام شده است. بیماران مبتلا به کانسر دیفرانسیه تیروئید که بعد از عمل جراحی تیروئیدکتومی، جهت درمان Ablative و پی‌گیری بیماری خود بین سال‌های ۷۰-۶۶ به مؤسسه پزشکی هسته‌ای بیمارستان شریعتی مراجعه نمودند جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می‌دهند. از میان این بیماران، ۲۰۴ مورد که نتایج اسکن کل بدن با 131 I - و مقدار TG اندازه‌گیری شده به طور همزمان در پرونده آنان وجود داشت جهت مطالعه انتخاب شدند و اسکن و TG آنها با هم مقایسه گردید. تمام بیماران عمل جراحی تیروئیدکتومی Total یا Near Total داشتند. اندازه‌گیری TG به روش Radioimmunoassay و در زمان قطع درمان سایرسو با تحریک کافی ($TSH > 50 \mu\text{U/ml}$) انجام گرفته و مقادیر بالاتر از 10 ng/ml ($TG > 10 \text{ ng/ml}$) غیر طبیعی فرض شده است. به طور همزمان اسکن کل بدن با 131 I - بدنال تجویز خوراکی ۵ میلی‌کوری 131 I - انجام شده و تصاویر اسکن ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد، از کل بدن گرفته شده است. هرگونه جذب غیر طبیعی ماده رادیواکتیو در بدن به عنوان اسکن مثبت در نظر گرفته شد و در مواردی که جذب غیر طبیعی وجود نداشت به عنوان اسکن منفی در نظر گرفته شد و در موارد مشکوک تصویر برداری در ۹۶ ساعت بعد انجام گرفته و نتیجه نهایی تفسیر شد.

منفی بود.

از ۲۵ موردی که TG مثبت و اسکن ۱۳۱- منفی داشتند تا پایان دوره پی‌گیری:

- ۷ مورد در بیوپسی غدد لنفاوی متاستاز نشان دادند.
- ۱ مورد در اسکن تالیوم و ۱ مورد در C.X.R متاستازهای متعدد نشان دادند.

- در یک بیمار با دریافت ۲۰۰ میلی‌کوری ۱۳۱-، TG کاهش پیدا کرد و به زیر ۱۰ ng/ml رسید.

- در یک بیمار بعد از دریافت دوز درمانی ۱۳۱-، اسکن سال بعد متاستاز در ناحیه کلایویکول و گردن را نشان داد و یک بیمار بدون دریافت دوز درمانی ۱۳۱- در اسکن سال بعد عود موضعی را نشان داد.

- در ۷ بیمار بدون دریافت ۱۳۱- تیروگلوبولین کاهش قابل توجه پیدا کرد که در ۵ نفر به زیر ۱۰ ng/ml و در ۲ بیمار بالای ۱۰ ng/ml باقی ماند.

- در ۵ بیمار TG همچنان بالا باقی ماند که در یک بیمار با توجه به اسکن مشکوک، ۲۰۰ میلی‌کوری ید داده شد ولی همچنان بالا باقی ماند و در یک بیمار دیگر اسکن تالیوم منفی و TG بالا بود و در ۳ بیمار دیگر اسکن TL انجام نشد.

- در یک بیمار مقادیر TG متناوباً بالا و پایین گزارش شده بود و قضاوت در مورد TG گمراه کننده بود.

پس به طور خلاصه ۲۵ موردی که دارای TG مثبت و اسکن کل بدن منفی بودند، ۱۲ مورد (۴۸٪) در مدت پیگیری (Follow-up) بیماری را نشان دادند و در ۱۳ مورد (۵۲٪) تا پایان دوره پیگیری (Follow-up) عود و متاستاز مشاهده نشد.

از ۲۰۴ مورد اسکن انجام شده، ۱۴۸ مورد منفی و ۵۶ مورد مثبت بود. از ۱۴۸ مورد منفی، در ۱۳۶ مورد (۹۱/۹٪) بیماری وجود نداشت و در ۱۲ مورد (۸/۱٪) با استفاده از سایر روش‌ها، بیماری متاستاتیک و یا عود کننده مشاهده شد.

با بررسی یافته‌های تحقیق شده و تحلیل آنها، نتایج زیر بدست آمد:

معیارهای عود موضعی یا متاستاز و روش‌های تشخیص آنها

۱- اسکن با ۱۳۱-: در صورتی که در بررسی تمام بدن با ۱۳۱- کانون یا کانون‌هایی در بدن ۱۳۱- را جذب کرده و در اسکن دیده شوند.

۲- در مواردی که سطح سرمی TG در حال مصرف دارویی لووتیروکسین بیش از ۵ ng/ml و پس از قطع دارو بیش از ۱۰ ng/ml باشد عود یا متاستاز را مطرح می‌کند.

۳- از سایر روش‌های تشخیصی مانند CT اسکن، اولتراسون، MRI و رادیوگرافی نیز در مواردی می‌توان میزان تهاجم متاستاز به نسوج اطراف را مشخص نمود.

۴- استفاده از تالیوم ۲۰۱ برای اسکن بدن بدون این که بیمار داروی لووتیروکسین را قطع کند سال‌ها است که مد نظر قرار گرفته و مقالات متعددی در تأیید یا رد آن نگاشته شده است.

۵- در سال‌های اخیر از ماده‌ای بنام MIBI که با TC99m نشان‌دار شده است جهت تشخیص متاستازهای غده تیروئید استفاده شده است که البته برای متاستازهای تمایز یافته تیروئید اختصاصی نمی‌باشد (۱).

نتایج

تعداد بیماران مورد مطالعه ۲۰۴ نفر شامل ۱۴۴ زن (۷۰/۶ درصد) و ۶۰ مرد (۲۹/۴ درصد) و نسبت ۲/۴ = زن/مرد بود. محدوده سنی بیماران (۷۲-۱۲) سال و میانگین سن ۳۹/۴ سال بود. از ۲۰۴ مورد کانسر دیفرانسیه تیروئید، کانسر پاپیلر ۱۴۰ مورد (۶۸/۶٪)، کانسر فولیکولر ۴۶ مورد (۲۲/۵٪) و کانسر Mixed-Papillary-Follicular ۱۸ مورد (۸/۹٪) را شامل می‌شد.

از ۲۰۴ مورد TG اندازه‌گیری شده در ۱۳۷ مورد $TG < 10$ بود که در ۱۲۳ مورد (۸۹/۸٪) بیماری عود کننده و متاستاتیک وجود نداشت ولیکن در ۱۴ مورد (۱۰/۲٪) اسکن ۱۳۱- از نظر بیماری مثبت بود. از ۶۷ مورد که $TG > 10$ بود، در ۴۲ مورد (۶۲/۷٪) به طور همزمان اسکن مثبت بود و در ۲۵ مورد دیگر (۳۷/۳٪) اسکن

جدول شماره یک

Diagnostic Test	Sensitivity	Specificity	Accuracy	P.P.v	N.P.V
TG	۷۹/۴	۹۰/۴	۸۶/۸	۸۰/۶	۸۹/۸
WBS	۸۲/۳	۱۰۰	۹۴/۱	۱۰۰	۹۱/۸

نتایج یافته‌های تست‌های تشخیصی TG و اسکن کل بدن با ۱۳۱- در بیماران کارسینوم دیفرانسیه تیروئید درمان شده با جراحی و Ablation در ۱۳۱- موسسه پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی در طی سال‌های ۷۰-۶۶.

در مطالعه Lubin ۹۶/۶٪ موارد $TG < 10 \text{ ng/ml}$ فاقد بیماری (off T4) و ۹۲٪ موارد $TG > 10$ واجد بیماری (off T4) بودند (۱).

در مطالعه Ozata ۹۵٪ مواردی که $TG < 5$ فاقد بیماری (on T4) و ۷۵٪ موارد $TG > 10$ واجد بیماری بودند (off T4) (۹).

علت آمارهای متفاوت در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از عوامل ذیل باشند:

(۱) اندازه‌گیری TG در زمان تحریک و یا مهار TSH منجر به مقادیر متفاوت در میزان TG سرم می‌شود.

(۲) در مطالعه‌ها، غربالگری بیماران از نظر وجود آنتی بادی‌های ضد TG صورت نگرفته است.

(۳) حساسیت روش‌های آزمایشگاهی، در اندازه‌گیری TG در مطالعات مختلف، متفاوت می‌باشد.

(۴) انتخاب سطوح جداکننده (Cut Off Level) مختلف باعث تغییر حساسیت روش اندازه‌گیری TG در تشخیص

عود و متاستاز بیماری می‌گردد و هرچه این سطوح بالاتر انتخاب شود، موارد مخفی (منفی کاری) بیشتر شده و حساسیت روش کاهش و ویژگی آن افزایش می‌یابد. در مطالعات Lubin و Black ۵۰٪ مواردی که با استفاده از اندازه‌گیری TG به عنوان مثبت کاذب تلقی شدند، در پایان دوره پی‌گیری (Follow up) بیماری متاستاتیک را نشان دادند. در مطالعه ما ۱۲ مورد (۴۸٪) از ۲۵ موردی که TG مثبت و W.B.S منفی داشتند، تا پایان دوره پی‌گیری (Follow up)، با استفاده از سایر روش‌های پاراکلینیک، نهایتاً عود و یا متاستاز بیماری را نشان دادند. به عبارت

اندازه‌گیری TG سرم حساسیت ۷۹/۴ درصد، ویژگی ۹۰/۴ درصد و دقت ۸۶/۸ درصد و انجام اسکن کل بدن با ۱۳۱-، حساسیت ۸۲/۳ درصد و دقت ۹۴/۱ درصد را در تشخیص عود متاستاز بیماری نشان دادند.

ذکر این نکته لازم می‌باشد که با توجه به این که در این مطالعه اسکن کل بدن با ۱۳۱- جزء معیارهای (Criteria) تشخیص بیماری در نظر گرفته شده، دارای ویژگی و P.P.V (۱۰۰٪) خواهد بود. در صورتی که حدود اطمینان (Confidence Interval) با احتمال ۹۵٪ (سطح اشتباه ۵٪) برای حساسیت اسکن و TG محاسبه شود، حدود اطمینان (C.I) تیروگلوبولین در فاصله ۸۹٪ و ۶۹/۸٪ و حدود اطمینان (C.I) اسکن در فاصله ۹۱/۳٪ و ۷۳/۲٪ قرار خواهد گرفت.

بحث

استفاده از اندازه‌گیری سطح سرمی TG به عنوان یک روش تشخیصی جهت کشف عود و متاستاز در بیماران با کارسینوم افتراق یافته تیروئید سال‌هاست که شناخته شده است. انتخاب سطوح جداکننده (cut off level) متفاوت تیروگلوبولین موجب تعیین حساسیت‌های متفاوت TG در تشخیص بیماری می‌شود.

در مطالعه Gierlli ۹۱/۶٪ مواردی که $TG < 2 \text{ ng/ml}$ داشتند فاقد بیماری بودند (با مصرف T4) (۱).

در مطالعه Black ۹۵/۹٪ مواردی که $TG < 5 \text{ ng/ml}$ داشتند فاقد بیماری (on T4) و ۸۴٪ مواردی که $TG > 5 \text{ ng/ml}$ داشتند واجد بیماری بودند (on T4) (۷).

تشخیص بیماری، ثابت نکند، باید هر دو روش در پیگیری بیماران استفاده شود.

منابع

1. Sandler MP, Coleman RE, Wackers F.TH, Patton JA, Gottshalk A, Hoffer PB. Diagnostic nucl Medicine, 3rd. edition, USA: Williams & Wilkins; 1996: 959-984
2. Degroot Leslie J. Endocrinology. Third Edd. Saunders. 1995.
3. Wilson JB, Foster DW, Williams text book of endocrinology, 8th edd., USA: WB Sauders; 1992
4. Henry J.B. clinical diagnosis & Management by laboratory methods. 19th edd. saunders. 1992.
5. Green span Fs. Basic & clinical endocrinology. Third edd. Appleton & iange. 1991.
6. Bravermen LE. Utigar RD The Thyroid a fundamental & clinical Text 6th edd Lippincott company. 1991.
7. Black EG. sheppard MC. Hoffenberg R. Serial serum TG in the management of differentiated thyroid cancer. clin Endocrinol; 27(1) : 115-20
8. Dadparvar S. Krishna L. Micaily B. et al. The role of I-131 & TI-201 imaging & serum TG in the management of differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1993; 71(11) : 3767-73
9. Ozata M. Suzuki S. Miyamoto T. etal. serum TG in the follow up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J-clin-Endocrinol-Metab 1994; 79(1): 98-105

دیگر در هر ۳ مطالعه در ۵۰٪ موارد، TG نقش پیشگویی کننده (Predective) داشته است.

در مطالعه Lubin اندازه‌گیری TG حساسیت (۸۰٪)، ویژگی (۹۰٪) و دقت (۹۶/۵٪) و در مطالعه Dadparvar حساسیت (۳۰٪)، ویژگی (۱۰۰٪) و دقت (۷۸٪) و در مطالعه ما حساسیت (۷۹/۴٪)، ویژگی (۹۰/۴٪) و دقت (۳۰٪) داشته است. علت حساسیت پایین TG در مطالعه Dadparvar انتخاب سطح تعیین کننده ۶۰ نانوگرم در میلی لیتر می‌باشد که موجب گردیده از حساسیت روش کاسته شود و بر ویژگی آن افزوده شود.

در مطالعه Dadparvar انجام اسکن ۱۳۱-۱ دارای حساسیت (۸۰٪)، ویژگی (۹۶٪) و دقت (۸۹٪) و در مطالعه ما دارای حساسیت (۸۲/۳٪) و دقت (۹۴/۱٪) بوده است به دلیل این که اسکن ۱۳۱-۱ به عنوان استاندارد طلائی در مطالعه ما بوده است. بنابراین ویژگی ۱۰۰٪ برای آن در نظر گرفته می‌شود (۸).

در مطالعه ما از ۶۸ مورد عود و یا متاستاز، ۴۲ مورد (۶۱/۸٪) W.B.S و TG با هم مثبت بود و ۱۴ مورد (۲۰/۶٪) تنها W.B.S مثبت و در ۱۲ مورد (۱۷/۶٪) تنها TG مثبت بوده است. بنابراین استفاده از هر دو روش با هم منجر به تشخیص و جدا سازی بیشتر موارد بیماری شده و از به کارگیری هر کدام از روش‌ها به تنهایی سودمندتر است. با توجه به مطالعه انجام شده، توجه به نکات زیر جهت پیگیری بیماران کارسینوم دیفرانسیه تیروئید از سوی ما توصیه می‌گردد.

۱) تمام بیماران مبتلا به کارسینوم دیفرانسیه تیروئید از نظر وجود آنتی بادی ضد TG غربالگری شوند. چون در صورت مثبت شدن این آنتی بادی، پیگیری بیماران از طریق TG غیرممکن خواهد بود.

۲) اندازه‌گیریهای متوالی TG در بیماران کشور ما حتی المقدور فقط توسط یک آزمایشگاه انجام شود.

۳) با توجه به وضعیت پیگیری بیماران کشور ما (عدم غربالگری آنتی بادی و نیز اندازه‌گیری TG در آزمایشگاه‌های مختلف) تا زمانی که مطالعات کافی برتری هر کدام از روش‌های TG و اسکن، ۱۳۱-۱ را در