مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (27) العدد (1) 2005
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (27) No (1) 2005

دور التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود-131 المشع ومعايرة الغلوبولين الدرقي وعوامل الخطر في متابعة المرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز

الدكتور بسام سعد *

(قبل للنشر في 2005/3/31)

□ الملخّص □

تمت مراجعة نتائج التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود-131 ونتائج معايرة الغلوبولين الدرقي عند 85 مريضاً مصابا بسرطان الغدة الدرقي المتمايز ومع متابعتهم بعد العلاج . لوحظ أثناء المتابعة حدوث النكس عند 11 حالة ، 7 حالات (3 حالات : الغلوبولين الدرقي طبيعي ، 4 حالات: الغوبولين الدرقي مرتفع) شخصت بواسطة التفريسة الومضانية و4 حالات كان مستوى الغلوبولين الدرقي مرتفعاً والتفريسة الومضانية سلبية وشخص النكس بمساعدة التصوير الشعاعي أو الأمواج فوق الصوتية . من بين 24 حالة أجريت لهم التفريسة الومضانية باستطباب اشتباه نكس وجدت 5 حالات ناكسة ، في حين وجدت حالتان فقط من بين 61 حالة أجريت بشكل روتيني . لوحظ أن 10 مرضى من أصل 11 من الذين حصل عندهم النكس كانوا من المجموعة العالية الخطورة . عند اعتبار الحد الأعلى الطبيعي للغلوبولين الدرقي 10ng/ml وجدت 3 حالات سلبية كاذبة من بين المرضى المصابين بالنكس ، وانخفض العدد إلى حالة واحدة إذا أعتبر الحد الأعلى 5ng/ml . أما في المرضى الذين لم يحدث عندهم النكس فقد وجدت 7 حالات إيجابية كاذبة (حد أعلى طبيعي 10ng/ml) ازدادت إلى 12 حالة (حد أعلى طبيعي 5ng/ml) . وتشير هذه النتائج إلى أن التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود -131 المشع ومعايرة الغلوبولين الدرقي ضروريتان معاً عند المرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز ذوي الخطورة العالية ، ولا توجد ضرورة لإجراء هذين الاختبارين بشكل روتيني عند جميع المرضى .

*مدرس في قسم الأورام ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا.

مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (27) العدد (1) 2005
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (27) No (1) 2005

The Role of Iodine-131 Whole Body Scan, Thyroglobulin and Risk Factors in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer

Dr. Bassam Saad *

(Accepted 31/3/2005)

□ ABSTRACT □

Results of radioactive Iodine-131 whole body scan and measurements of Thyroglobulin (Tg) in the follow-up of 85 patients with differentiated thyroid cancer were analyzed in retrospective study . During follow-up , cancer recurrence was observed in 11 patients , 7 cases (3 negative Tg , 4 positive Tg) were diagnosed with I-131 whole body scan , and 4 cases (positive Tg , negative scan) were diagnosed with X-ray and ultrasound .out of 24 scans performed for suspected recurrence, metastasis were localized in 5 cases . Out of 61 routinely performed scans and Tg measurements 2 cases had new pathologies . 10 out of 11 tumor recurrence were observed in high-risk group , one recurrence occurred in low –risk group. When the cut-off value of (Tg) was 10 ng/ml , 3 cases with recurrence had low Tg values (false negative Tg) , and when the cut-off was 5 ng/ml we found only one case with false negative Tg . In the patients without recurrence we found 7 cases with false positive Tg (cut-off : 10 ng/ml) and increased to 12 cases (cut-off : 5 ng/ml) . These results indicate that Iodine-131 whole body scan and Tg measurement are necessary together in high-risk patients and no need as routinely test of all cases.

***Lecturer At Oncology Department, Faculty Of Medicine , Tishreen University , Lattakia , Syria**

مقدمة:

يعتبر سرطان الغدة الدرقية المتمايز من أكثر السرطانات الغدية شيوعاً ، وزادت نسب حدوثه في العقود الأخيرة في العديد من مناطق العالم حوالي 50% [1] ، مع ميل لتغيير خصائصه ، حيث لوحظت زيادة في نسبة حدوث النوع الحليمي Papillary thyroid carcinom بشكل خاص في حين تراجعت نسب حدوث النوع الجريبي Folicular carcinom والنوع اللامصنع Anaplastic carcinom [2]. ورغم أن نسبة الوفيات من سرطان الدرق خلال 10 سنوات تبلغ 10% فإن معدل حدوث النكس خلال المتابعة الطويلة يبلغ 20–40% [3] وهي نسبة عالية ، وهذا يستدعي ضرورة المتابعة المستمرة لهؤلاء المرضى .

تعتبر التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود –131 المشع Iodine-13 whole body scan ومعايرة الغلوبولين الدرقي Thyroglobulin الوسيلتين التشخيصيتين الرئيسيتين المستخدمتين في مراقبة المرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز لرصد حدوث النكس أو النقائل البعيدة [4] ، واللتين يجب إجراؤهما تحت ظروف التنبيه الأعظمي بواسطة الهرمون المنبه للدرق TSH ، إما داخلياً حيث يوقف المريض عن العلاج المعاوض بالتيروكسين L-Thyroxin لمدة أربعة أسابيع على الأقل ، أو يعطى هذا الهرمون بشكله المصنع Recombinant Human Thyrotropin hormone (rh TSH) دون الحاجة لإيقاف التيروكسين [5]. بالإضافة إلى وجود طرق أخرى مثل استخدام العقار المشع Technetium99m MIBI [6] و العقار المشع F-18 FDG [7] والتي يمكن استخدامها في بعض الحالات الخاصة .

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى مراجعة نتائج فحوص التفريسة الومضانية ومعايرة الغلوبولين الدرقي التي أجريت لمرضى السرطان الدرقي المتمايز الذين راجعوا وحدة الطب النووي في مشفى الأسد الجامعي خلال الفترة الواقعة بين 1991–1997 لتقييم دور التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود–131 ومعايرة الغلوبولين الدرقي في متابعة مرضى سرطان الغدة الدرقية المتمايز ضمن منظور عوامل الخطر المنذرة بحدوث النكس عندهم .

طريقة البحث:

مجموعة المرضى:

توفر للدراسة نتائج فحوص 85 مريضاً مصابين بسرطان الغدة الدرقي المتمايز (65 مريضة و20 مريضاً) تراوحت أعمارهم بين 20 – 75 عاماً . جميع المرضى كانوا قد تعرضوا لعلاج جراحي جذري تم فيه استئصال تام أو تحت تام للدرق أعقبه علاج شعاعي باليود–131 المشع لاستئصال النسيج الدرقي المتبقي بعد العمل الجراحي . توزع نوع الإصابة في مجموعة المرضى يظهر في الجدول – 1 .

جدول –1 توزع نوع السرطان الدرقي المتمايز في مجموعة المرضى

نوع السرطان	عدد المرضى
سرطان حليمي .Papillary ca	57
سرطان جريبي .Follicular ca	28

أما توزع مجموعة المرضى حسب مرحلة المرض Stage فكان 60 مريضاً في المرحلة(I)أو (II)و 21 مريضاً بمرحلة (III) أو (IV) . وبقي أربعة مرضى لم نتمكن من تصنيفهم بسبب قلة المعلومات.

تم اعتبار المرضى المصابين بسرطان الدرق الحليمي المصنفون من الدرجة (I) أو (II) مجموعة الخطورة المنخفضة من ناحية حدوث النكس ، أما المرضى المصابون بسرطان الدرق الجريبي والمصنفين من الدرجة (III) أو (IV) فاعتبروا مجموعة الخطورة العالية . جدول –2 .

جدول –2 نتائج الفحص النسيجي وتصنيف المرحلة عند 81 مريضاً أمكن تصنيفهم .

تصنيف المرحلة	السرطان الحليمي	السرطان الجريبي
I أو II	*41	**19
III أو IV	**15	**6

*خطر منخفض: 41 مريض (51%)

**خطر عالي: 40 مريض (49%)

التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود –131 المشع:

أجريت التفريسة عند جميع المرضى دون اعتبار لدرجة الخطورة ، وبشكل عام بعد مرور ستة أشهر إلى عام على إتمام المعالجة ، كفحص مراقبة روتيني عند 61 مريضاً ، وباستطباب اشتباه نكس عند 24 مريضاً .

قبل إجراء التفريسة الومضانية أوقف العلاج المثبط بالتيروكسين مدة أربعة أسابيع للحصول على مستوى تنبيه داخلي جيد بالحاثة المنبهة للدرق (TSH) . أجريت التفريسة الومضانية بواسطة الكاميرا الغامية بعد 24 ، 48 ، 72 ساعة من إعطاء المريض جرعة من اليود –131 المشع قدرها 3 ميلي كوري عن طريق الفم .

معايرة الغلوبولين الدرقي

أجريت في مخابر عديدة ولم نستطع تحديد الطريقة التي تمت بها المعايرة ، ولكن من الأرجح أن معظمها اعتمد على طريقة المعايرة المناعية الأنزيمية .

اعتبرنا قيمتان أعظميتان للحد الطبيعي هما 5 و 10 نانوغرام / مل للمقارنة بينهما .

النتائج:

النكس:

وجدت علامات النكس عند 11 مريضاً ، 7 مرضى تم تشخيصهم بواسطة التفريسة الومضانية و 3 مرضى شخصوا بواسطة التصوير الشعاعي مع زيادة في مستوى الغلوبولين الدرقي وسلبية التفريسة الومضانية، وعند مريض واحد كان مستوى الغلوبولين الدرقي مرتفعاً و التفريسة الومضانية سلبية ، وأظهر فحص الناحية الرقبية بالأمواج فوق الصوتية وجود نكس موضعي ثبت بالخزعة الجراحية . جدول-3 . بلغت نسبة النكس عند مجموعة الخطورة المنخفضة (41 مريضاً) 2% وعند مجموعة الخطورة العالية (40 مريضاً) 25% .

جدول – 3 نتائج فحوص المرضى المصابين بحدوث النكس

رقم الحالة	تصنيف–المرحلة	نسيجياً	التفريسة	الغلوبولين Ng/ml	موضع النكس
1	I أو II	حليمي	+	2 >	العقد الرقبية
2	I أو II	جريبي	+	5	الرئتين
3	I أو II	جريبي	+	8.5	الرئتين
4	I أو II	جريبي	–	2450	الرئتين
5	I أو II	جريبي	–	47	الرئتين
6	III أو IV	جريبي	+	1850	الرئتين
7	III أو IV	جريبي	+	132	العظام
8	III أو IV	حليمي	+	66	العظام
9	III أو IV	حليمي	–	2655	العظام
10	III أو IV	حليمي	+	116	موضعي
11	III أو IV	جريبي	–	25	موضعي

نتائج التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود –131 :

وجدت 7 حالات نكس (إيجابية حقيقية) و4 حالات سلبية كاذبة . جدول –4

جدول–4 نتائج التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود–131

عدد الفحوص	سلبية حقيقية	إيجابية حقيقية	سلبية كاذبة	إيجابية كاذبة
85	74	7	4	–

النسبة المئوية (سلبية حقيقية + إيجابية حقيقية) = 95%

النسبة المئوية (سلبية كاذبة + إيجابية كاذبة) = 5%

نتائج التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود–131 مع معايرة الغلوبولين الدرقي :

أجريت باستطباب اشتباه نكس عند 24 مريضاً ، كشفت 5 حالات ناكسة ، أي بنسبة 21 % من مجموع الحالات المشتبه بها . في حين وجد عند إجرائها كفحص مراقبة دوري عند 61 مريضاً حالتان فقط لديهما نكس موضعي ، أي نسبة 3.3% من مجموع الفحوص المجراة .

نتائج معايرة الغلوبولين الدرقي:

وجدعند اعتبار الحد الأعلى الطبيعي 10 ng/ml ، 3 حالات اعتبرت فيهما نتيجة المعايرة سلبية كاذبة ، وعند اعتبار الحد الأدنى الطبيعي 5 ng/ml تنخفض عدد الحالات السلبية الكاذبة إلى حالة واحدة ، هذا بالنسبة للحالات المصابة بالنكس . أما الحالات التي لم يشاهد فيها نكس للمرض (74 حالة) فكان هناك (7 حالات) إيجابية كاذبة عند اعتبار الحد الأعلى الطبيعي 10ng/ml ويرتفع هذا العدد ليصبح (12 حالة) عند الحد 5 ng/ml ، جدول –5 .

جدول –5 نتائج معايرة الغلوبولين الدرقي عند مجموعة الدراسة

الحد الأعلى الطبيعي	إيجابي حقيقي	سلبي حقيقي	إيجابي كاذب	سلبي كاذب
5 ng/ml *	10 مرضى	62 مريضا	12 مريضا	1 مريض واحد
10 ng/ml **	7 مرضى	68 مريضا	7 مريضا	3 مرضى

% (إيجابي حقيقي + سلبي حقيقي) = 84% * ، 88%**

% (سلبي كاذب + إيجابي كاذب) = 16%* ، 12%**

المناقشة:

إن المراقبة الدورية للمرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز ضرورية رغم مظاهر الشفاء التام التي يظهر بها المريض بعد تطبيق المعالجة الجراحية والإشعاعية باليود–131 . حيث أظهرت الدراسات التي تابعت المرضى لمدد طويلة حدوث النكس عند 20–40% من الحالات [3,4] .تشاهد النسب العالية من النكس عادة عند المرضى ذوي عوامل الخطورة العالية والتي أهمها عمر المريض (العقدين الأولين من العمر وبعد سن الستين) ومرحلة الورم وقت اكتشافه(المرحلة III و IV) وبنسبة أقل النوع النسيجي للورم ونوعية العلاج البدئي المقدم للمريض [5] . تعتبر التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود –131 ومعايرة الغلوبولين الدرقي ركنين أساسيين في مراقبة المرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز . وقد تنوعت أراء المؤلفين من حيث تطبيق هذين الاختبارين عند جميع المرض بلا استثناء في فحوص المراقبة الروتينية . فمنهم من اقترح الاستغناء عن التفريسة الومضانية والاعتماد فقط على معايرة الغلوبولين الدرقي كدالة ورمية للمراقبة الدورية [8] وهناك من اقترح الآستغناء عن التفريسة الومضانية فقط عند المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الغلوبولين الدرقي أو مستويات منخفضة غير قابلة للمعايرة منه [9,10] . في دراستنا، اعتمدنا تقسيم مجموعة الدراسة إلى مجموعتين اعتماداً على احتمال حدوث النكس ، مجموعة ذات خطورة عالية شملت المرضى الذين كانوا في مرحلة متقدمة من الورم الحليمي وجميع المرضى المصابين بالنوع الجريبي سواء أكانوا في مرحلة مبكرة أم متقدمة ، نظراً لأن هذا النوع

يميل للنكس أكثر من الحليمي [1] ، ولم نلحظ في التصنيف عوامل الخطر الأخرى المعروفة بسبب صغر عينة الدراسة النسبي .

وجدنا أن نسب النكس الحاصلة في مجموعة المرضى ذوي الخطورة المنخفضة كانت قليلة بحيث أن فحوص المراقبة لم تكشف سوى حدوث مايقارب 3% من حالات النكس ، في حين بلغت هذه النسبة 25% في مجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية ، هذه النسب تتشابه مع ما ذكر في الدراسات المختلفة [3,4,5] .

بالنسبة للتفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود–131 لاحظنا كما لاحظ بعض المؤلفين [3 ,12] وجود حالات سلبية كاذبة ، مما يعني أن استخدام هذه الوسيلة التشخيصية وحدها في متابعة المرضى أمر محفوف بالمخاطر . والأمر الآخر أن تطبيقها بشكل روتيني على المرضى ذوي الخطورة المنخفضة يسبب معاناة كبيرة للمرضى نتيجة التوقف عن تناول التيروكسين في مقابل احتمال ضعيف لوجود النكس . كذلك الأمر مع معايرة الغلوبولين الدرقي ، فقد وجدت حالات من السلبية أو الإيجابية الكاذبة وهذا ما وجده أيضاً مؤلفون آخرون [11] مما يجعل الاعتماد عليها وحدها في المراقبة غير ممكن .

إن استخدام الوسيلتين المذكورتين معاً يمكن كل منهما من تغطية نقاط ضعف الأخرى [12] . ويكون مردودهما التشخيصي أكبر إذا طبقت على المرضى ذوي الخطورة العالية ، حيث نسب النكس المتوقعة عالية ، في دراستنا 25% . وهنا لا بد من المراقبة الروتينية لرصد النكس مبكراً ، أما في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة حيث نسب النكس تكون منخفضة فإن اللجوء إليهما واجب عند وجود شك سريري بالنكس .

التوصيات والمقترحات:

من هذه الدراسة ومن مراجعة آراء المؤلفين نستخلص ما يلي :

- ضرورة استخدام التفريسة الومضانية لكامل الجسم باليود –131 مقرونة مع معايرة الغلوبولين الدرقي تحت ظروف التنبيه الأعظمي بالهرمون المنبه للدرق TSH عند الحاجة لمتابعة المريض المصاب بسرطان الغدة الدرقية المتمايز .
- عند المرضى ذوي الخطورة العالية لابد من إجراء المراقبة الدورية بسبب نسب النكس العالية عندهم .
- عند المرضى ذوي الخطورة المنخفضة يمكن الاكتفاء بتطبيق الطرق المذكورة عند وجود شك سريري بالنكس أو بفترات متباعدة .

المراجع:

.....

1. Mazzaferri E L , and Massoll N 2002 - *Managment of papillary and follicular differentiated thyroid cancer : new paradigms using recombinant human thyrotropin* . Endocrine-Related Cancer, 9(3) : 227-247.
2. Rossi R L , Majlis S and Rossi M , 2000 - *Thyroid cancer* . Surgical Clinics of North America , 80 (2) :571-580 .
3. Mazzaferri E L and Kloos R T , 2002 – *Is diagnostic iodine -131 scanning with recombinant TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation.* J Clin Endocrinol Metab , 87(4) : 1490-1498 .
4. Schlumberger M J 1998 – *Papillary and follicular thyroid carcinoma* . N Engl J Med , 338 (5) : 297-306
5. Mazzaferri E L ,,1999 – *NCCN thyroid carcinoma practice guidelines* . Oncology , 13(IIA) : 391-442 .
6. Rubello D, Mazzarotto R, Casara D, 2000 – *The role of technetium -99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery* . Eur J Nucl Med, 27(4) : 431-440 .
7. Muros MA , Llamas-Elvira J M, Ramirez-Navarro A et al. 2000 – *Utility of Fluoine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels* . Am J Surg , 179 (6) : 457-461 .
8. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. 2002 – *Diagnostic 131-Iodine whole body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment* . J Clin Endocrinol Metab , 87(4):1499-1501 .
9. Cailleux A F, Baudin E, Travagli J P et al. 2000 – *Is diagnostic Iodine scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer ?* J Clin Endocrinol Metab , 85(1) : 175-178 .
10. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al. 2001 – *Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma* . J Clin Endocrinol Metab , 86(12): 5686-5690 .
11. Spencer CA, Takeuchi M , Kazarosyan M, et al 1998- *Serum Thyroglobulin antibodies: prevalence , influence on serum thyroglobulin measurment and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab , 83(4) : 1121-1127.
12. Torlontano M , Crocetti U , Aloiso LD , et al 2003 – *Serum thyroglobulin and 131-Iodine whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer* . European J of Endocrinol , 14 (B) : 19-24 .