

ارزیابی ارتباط مارکرهای هماتولوژیک با سرطان تیروئید در بیماران با توده تیروئیدی

رحیم محمودلو^۱، پریسا حسین‌زاده^۲، فرزانه حسینی^۳، لعلیا هوشمند^۴*

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۸/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: برخی شواهد علمی نشان‌دهنده ارتباط میان بیماری‌های تیروئیدی و پارامترهای خونی هستند. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط مارکرهای هماتولوژیک با سرطان تیروئید در بیماران با توده تیروئیدی مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) انجام شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه مقطعی تحلیلی، ۱۱۴ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید از نوع Follicular thyroid carcinoma (FTC) و Papillary thyroid carcinoma (PTC)، و ۱۲۸ نفر دارای ندول خوش‌خیم تیروئید به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. پارامترهای هماتولوژیک شامل میزان هموگلوبین، تعداد پلاکت، میانگین حجم پلاکتی، تعداد لنفوسیت، تعداد نوتروفیل قبل از شروع هرگونه درمان در بیماران اندازه‌گیری شدند. از آزمون Independent t-test و رگرسیون لجستیک جهت مقایسه بین دو گروه و تعیین ارتباط سرطان تیروئید با پارامترهای هماتولوژیک استفاده شد.

یافته‌ها: از نظر جنسیت و سن دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشتند ($p > 0.05$). میانگین هموگلوبین در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($12/85 \pm 1/58$ در مقابل $13/51 \pm 1/79$ و $p = 0/003$). درحالی‌که سایر مارکرها تفاوت معنی‌دار نداشتند ($p > 0/05$). افت هموگلوبین به زیر $12/85$ در بیماران با سرطان تیروئید به‌عنوان نقطه مؤثر شناسایی و خطر هموگلوبین پایین $1/28$ برابر در بیماران با سرطان تیروئیدی بیشتر از گروه کنترل است. سایر مارکرها به‌عنوان مارکر شناسایی نشدند.

بحث و نتیجه‌گیری: سطح هموگلوبین اولیه پایین می‌تواند به‌عنوان یک مارکر تشخیصی اولیه جهت بیماران با سرطان تیروئیدی مطرح باشد و نسبت شانس (Odds Ratio) برای ابتلا به سرطان تیروئید در افراد با هموگلوبین زیر $12/85$ ، $1/28$ برابر بیشتر از افراد با هموگلوبین بالاتر از این مقدار است ($P = 0/004$).

کلیدواژه‌ها: سرطان تیروئید، مارکرهای هماتولوژیک، آنمی، تشخیص زودهنگام

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره یازدهم، ص ۸۸۱-۸۷۳، بهمن ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: ۰۴۴-۳۲۷۸۰۸۰۳

Email: laya.hooshmand58@gmail

مقدمه

کاهش معنی‌دار داشته است که می‌تواند ناشی از به‌کارگیری روش‌های تشخیصی به‌روز در اغلب کشورها داشته باشد، لذا تعداد افرادی که احتمال تبدیل یافته‌های پاتولوژیک به فرم تهاجمی است کاهش یافته است (۲). میزان شیوع سرطان تیروئید از نظر بافت درگیر به این شرح است: حدود ۹۰ درصد کارسینوم تیروئید پاپیلاری (PTC)، ۴ درصد کارسینوم تیروئید فولیکولی (FTC)، ۲ درصد کارسینوم سلول هارتل، ۲ درصد کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) و ۱ درصد کارسینوم آناپلاستیک تیروئید (ATC) (۳-۵). پیش‌آگهی سرطان تیروئید بسته به نوع بافت درگیر متفاوت است،

سرطان تیروئید به‌عنوان سیزدهمین سرطان شایع با حدود ۴۴۰۰۰ تشخیص جدید این سرطان در سال ۲۰۲۲ (۲/۳) درصد از کل سرطان‌ها) و ششمین سرطان رایج در بین زنان در کشور ایالات متحد معرفی شده است؛ که در کشور ایران طبق مطالعه آژنگو، میزان بروز سرطان تیروئید در سال ۱۹۹۰ به میزان ۱/۵۷ درصد (۱/۸۶ - ۱/۳۳: CI95%) بود که به میزان ۱۳۱ درصد (۵۳-۱۹۱) در سال ۲۰۱۹ افزایش یافته است (۱). طبق گزارش جهانی میزان مرگ‌ومیر و شیوع سرطان تیروئید در جهان از ۲۰۱۴ به ۲۰۱۸

^۱ استاد، فوق تخصص جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشجو، متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار، متخصص آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ استادیار، فوق تخصص غدد، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

با توده خوش‌خیم و یا بدخیم تیروئیدی، رابطه مستقیم و معنی‌دار بین نسبت پلاکت‌های بزرگ خون (P-LCR) و توده تیروئیدی بدخیمی وجود دارد، درحالی‌که رابطه معکوس بین نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و NLR با بروز بدخیمی تیروئیدی نشان داده شد (۱۵). اما با توجه به عدم مطالعات کافی در این زمینه، تداوم مطالعات مشابه جهت تسریع روند تشخیص زودهنگام بیماران ضروری است.

با توجه به اهمیت شناسایی رابطه بین یافته‌های آزمایشگاهی با بدخیمی‌ها از جمله سرطان تیروئید، و تشخیص زودهنگام بیماری، مطالعه فعلی با هدف بررسی رابطه پارامترهای هماتولوژیک با نوع توده تیروئیدی، و ارزش تشخیصی این یافته‌ها انجام شد.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی تحلیلی و با هدف مقایسه مارکرهای هماتولوژیک در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و ندول خوش‌خیم تیروئید مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های غدد بیمارستان امام خمینی ارومیه در بازه زمانی ابتدای فروردین تا پایان اسفند سال ۱۴۰۲ پس از تأیید کمیته اخلاق به صورت سرشماری انجام شد.

۱۱۴ بیمار در گروه دارای سرطان تیروئید از نوع FTC (۸ بیمار) و PTC (۹۶ بیمار) و ۱۲۸ بیمار در گروه دارای ندول خوش‌خیم تیروئید وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود برای بیماران: تشخیص قطعی سرطان تیروئید (FTC-PTC) بر اساس نتایج پاتولوژی، عدم گزارش متاستاز (تومور ثانویه)، بیماران با تشخیصی قطعی توده خوش‌خیم تیروئیدی بر اساس نتایج پاتولوژی، دسترسی به اطلاعات پارامترهای خونی بیمار.

معیار خروج از مطالعه: درگیری بیماری عفونی هم‌زمان با پاتولوژی نامشخص، تشخیص قطعی بیماری‌های روماتولوژی، بیماری مرتبط با مغز استخوان، سایر بدخیمی‌ها، و بیماران دریافت‌کننده داروهای مهارکننده سیستم ایمنی و یا داروهای مؤثر بر مارکرهای خونی مانند کورتیکواستروئیدها، داروهای تعدیل‌کننده بیماری‌های روماتولوژی، داروهای شیمی‌درمانی، و سایر.

پس از کسب رضایت آگاهانه از بیماران، اطلاعات لازم از جمله مشخصات دموگرافیک (سن، جنس) و مشخصات آزمایشگاهی و نتیجه پاتولوژی نهایی با بررسی مدارک پزشکی همراه بیماران توسط محقق ثبت و جمع‌آوری شد. مشخصات آزمایشگاهی مدنظر شامل میزان هموگلوبین، تعداد پلاکت، میانگین حجم پلاکتی، تعداد لنفوسیت، تعداد نوتروفیل، MPV، PLR و NLR است. در این مطالعه آزمایش‌های اولین ویزیت قبل از جراحی به عنوان ملاک

اغلب از نوع PTC و یا آن‌هایی که در هنگام تشخیص درگیری تنها محدود به موضع (localized) را داشتند، بسیار خوب است. در گزارش Porter و همکارانش، نرخ بقای نسبی ۵ ساله به‌طور کلی ۹۸/۶ درصد برای موارد با درگیری موضع و ۹۸/۳ درصد برای منطقه‌ای (regional)، و ۵۴/۹ درصد برای موارد متاستاتیک گزارش شده است (۶). دلیل نرخ بقای نسبی بالا برای PTC و FTC در مقایسه با سایر انواع به دلیل رشد آهسته ماهیت این تومورها و درمان‌های مؤثر بالا است. این در حالی است که، ATC ها، به‌عنوان سرطان تیروئید با تمایز ضعیف، و برخی انواع غیرمعمول دیگر بسیار تهاجمی هستند و کمتر قابل درمان هستند. ATC تنها ۱ درصد از تشخیص‌های سرطان تیروئید را به خود اختصاص داده است، اما ۳۰ درصد از مرگ‌های ناشی از سرطان تیروئید را تشکیل می‌دهد (۳).

بر اساس مطالعات پیشرفت به سمت سرطان با اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن همراه است. طبق مطالعه review در سال ۲۰۲۱، بروز التهاب مزمن در بدن با شروع تقسیم سلول‌های سرطانی، پیشرفت و متاستاز آن به سایر نواحی همراه است، ترشح سایتوکاین‌ها در این مراحل هم می‌توانند منجر به مهار رشد سلول‌های سرطانی شوند و از طرف دیگر محرک تشدید یا حتی تضعیف پاسخ به درمان سلول‌های سرطانی شوند لذا امروزه از مارکرهای التهابی جهت تشخیص زودهنگام سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود (۷). بر اساس مطالعات نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، پلاکت به لنفوسیت و لنفوسیت به منوسیت به‌عنوان یک مارکر جهت پیش‌بینی پیامد بدخیمی‌ها استفاده می‌شوند (۸، ۹). مطالعات نشان می‌دهند افزایش نسبت لنفوسیت نوتروفیل (NLR) و مقادیر میانگین حجم پلاکتی (MPV) با بیماری‌های التهابی مرتبط است درحالی‌که در بیماری‌های غیر التهابی مقادیر نسبت N/L در محدوده طبیعی است. افزایش نسبت N/L و افزایش مقادیر MPV به‌طور معنی‌داری با انواع خاصی از سرطان‌ها که به‌عنوان بیماری‌های التهابی در نظر گرفته می‌شوند، مرتبط هستند (۱۰، ۱۱). هورمون‌های تیروئید برای رشد طبیعی، تمایز، تعادل متابولیک و فیزیولوژیکی عملکرد تمام بافت‌ها ضروری هستند. همه سلول‌ها هدف هورمون‌های تیروئید هستند، لذا تغییرات در پارامترهای هماتولوژیک، مانند هموگلوبین، هماتوکریت، حجم متوسط سلولی (MCV)، میانگین هموگلوبین و تعداد گلبول‌های سفید خون با اختلال عملکرد تیروئید مرتبط است (۱۲). در مطالعه pogano نشان داده شده است که مارکرهای التهابی در غده تیروئید در مراحل اولیه و پیشرفته سرطان تیروئید نقش اساسی دارد (۱۳).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که NLR در سطوح قابل‌توجهی در میکروکارسینوم‌های پایلاری و سرطان‌های تیروئید افزایش یافت (۱۴). بر اساس مطالعه Jiane و همکاران، بر روی ۱۱۵۶ بیمار

اندازه‌گیری در نظر گرفته شده است (قبل از شروع هرگونه درمان). درنهایت اطلاعات جمع‌آوری‌شده بین دو گروه مقایسه شدند.

با استفاده از فرمول زیر، بر اساس میانگین هموگلوبین در یک مطالعه قبلی (۲۷) $(g/dl \ 13.5/1.6 \pm 4/8)$ در گروه سرطان تیروئید و اطمینان ۹۵ درصد $(Z_{1-\alpha/2}=1/96)$ و توان آزمون ۹۰ درصد $(Z_{1-\beta}=1/28)$ ، حداقل ۵۰ نفر در هر گروه تعیین شد. بیماران با نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند.

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \times (S_1^2 + S_2^2)}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

روش تحلیل داده‌ها:

متغیرهای کمی به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. برای مقایسه فراوانی یافته‌های کیفی و میانگین پارامترهای خونی در بین دو گروه به ترتیب از آزمون کای-اسکوئر و Independent t-test استفاده شده است. حساسیت، ویژگی و cut off point با استفاده از آنالیز ROC محاسبه شد. ROC گرافیکی است که توانایی تشخیص یک سیستم اندازه‌گیری طبقه‌بندی باینری را نشان می‌دهد. این منحنی از ابزارهای سنجش عملکرد یک روش آزمون به حساب می‌آید که با استفاده از آن می‌توان مفاهیمی مانند نقطه برش (Cutoff)، حساسیت (sensitivity) و ویژگی (specificity) یک آزمون را موردبررسی قرار داد. در آنالیز ROC مقدار عددی (Area under the ROC Curve) عددی بین صفر تا یک است و نشان می‌دهد قدرت تشخیص یا درستی نتایج یک آزمون چقدر است. هر چه AUC به عدد یک نزدیک‌تر باشد قدرت تشخیص آن آزمون بالاتر است. جهت تعیین ارتباط سرطان تیروئید با پارامترهای هماتولوژیک از رگرسیون لجستیک چندمتغیره (با واردکردن تمام متغیرهای مورد اشاره در جدول ۳ در مدل) استفاده شد. آنالیز داده‌ها

با استفاده از نرم‌افزار SPSS20 انجام و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طی یک سال با بررسی ۴۲۰ مورد، درنهایت ۱۱۴ بیمار در گروه دارای سرطان تیروئید (۲۲ مرد) و ۱۲۸ بیمار دارای ندول خوش‌خیم تیروئید به‌عنوان گروه کنترل (۲۵ مرد) آنالیز شدند. میانگین سنی در کل بیماران، $13/3 \pm 47/73$ سال بود. مقایسه مشخصات دموگرافیک بیماران در بین دو گروه نشان داد که فراوانی جنس و میانگین سن بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند ($14/05 \pm 46/94$ سن در گروه بیمار در مقابل $12/61 \pm 48/48$ گروه کنترل) ($P > 0/05$). در گروه بدخیمی، ۸۴/۲۱ درصد از نوع PTC و مابقی FTC بودند.

مقایسه مارکرهای هماتولوژیک در بین دو گروه نشان داد میانگین هموگلوبین بین دو گروه اختلاف معنی‌داری دارد ($1/58 \pm 12/85$ گروه سرطان تیروئید در مقابل $1/79 \pm 13/51$ گروه کنترل و $p = 0/003$). سایر مارکرها اختلاف معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$) (جدول ۱).

در جدول ۲، مقادیر حساسیت، ویژگی، cut off point و AUC برای مارکرهای هماتولوژیک نشان داده شده است. بر اساس نتایج PLT، Neutrophil، NLR و PLR با مقادیر حساسیت و ویژگی متوسط در پیشگویی سرطان تیروئید کمک‌کننده‌اند. قدرت سایر شاخص‌ها ضعیف شناسایی شد.

بر اساس آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیره از بین مارکرهای هماتولوژیک، تنها هموگلوبین ارتباط معکوس معنی‌داری با سرطان تیروئید داشت ($OR = 0/78$ ، $95\% CI: 0/93 - 0/65$ ، $P = 0/004$). سایر مارکرها ارتباط معنی‌داری با سرطان تیروئید نداشتند ($P > 0/05$).

جدول (۱): مقایسه میانگین مارکرهای هماتولوژیک در بین دو گروه

نام متغیر	گروه سرطان تیروئید (n=۱۱۴)	گروه کنترل (n=۱۲۸)	P-value ^۱
Hb	$12/85 \pm 1/58$	$13/51 \pm 1/79$	۰/۰۰۳
PLT	$260758/77 \pm 86211/44$	$252593/75 \pm 74415/88$	۰/۴۳
Lymphocyte	$2423/55 \pm 1027/62$	$2398/07 \pm 788/08$	۰/۸۲
Neutrophil	$5032/61 \pm 2114/73$	$4772/46 \pm 2057/66$	۰/۳۳
MPV	$12/51 \pm 7/02$	$12/19 \pm 6/29$	۰/۷۱
NLR	$2/29 \pm 1/13$	$2/15 \pm 1/46$	۰/۴۵
PLR	$121/26 \pm 52/87$	$121/71 \pm 114/6$	۰/۹۷

^۱ مقایسه میانگین با استفاده از آزمون Independent t-test.

Hb: Hemoglobin; PLT: Platelet Count; MPV: Mean Platelet Volume; NLR: Neutrophil lymphocyte ratio; PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio.

جدول (۲): مقادیر حساسیت، ویژگی، cut off point و AUC برای مارکهای هماتولوژیک

نام متغیر	حساسیت	ویژگی	cut off point	AUC ¹
Hb	٪۵۱	٪۳۲	۱۲/۸۵	۰/۳۸
PLT	٪۶۱	٪۴۵	۲۳۱۵۰۰	۰/۵۴
Lymphocyte	٪۵۸	٪۴۰	۲۱۰۰/۱۵	۰/۴۸
Neutrophil	٪۵۹	٪۴۸	۴۴۰۰/۰۵	۰/۵۵
MPV	٪۵۰	٪۴۵	۹/۷۵	۰/۴۷
NLR	٪۵۷	٪۵۵	۱/۹۰۵	۰/۵۷
PLR	٪۵۷	٪۵۴	۱۰۰/۹۶	۰/۵۶

Hb: Hemoglobin; PLT: Platelet Count; MPV: Mean Platelet Volume; NLR: Neutrophil lymphocyte ratio; PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio.

جدول (۳): تعیین ارتباط مارکهای هماتولوژیک با سرطان تیروئید با استفاده از رگرسیون لجستیک چند متغیره

نام متغیر	OR ²	95% CI	P-value
Hb	۰/۷۸	(۰/۶۵ - ۰/۹۳)	۰/۰۰۴
Plt	۱	(۱-۱)	۰/۹۶
Lymphocyte	۱	(۱-۱/۰۰۱)	۰/۷۵
Neutrophil	۱	(۱-۱)	۰/۷۷
MPV	۱/۰۰۳	(۰/۹۶ - ۱/۰۴)	۰/۸۸
NLR	۱/۰۸	(۰/۸۹ - ۱/۳۰۸)	۰/۴۵
PLR	۰/۹۹	(۰/۹۹ - ۱/۰۰۳)	۰/۶۷

بحث و نتیجه‌گیری

جهت تشخیص اولیه ندول‌های تیروئیدی از روش الترا سوند و آسپیراسیون سوزنی استفاده می‌شود اما به دلیل عدم امکان نمونه‌برداری از کلیه ندول‌ها، تشخیص قطعی با نمونه‌برداری طی جراحی قطعی می‌شود. بنابراین یافتن مارک‌هایی که در پیش‌بینی وضعیت کمک‌کننده باشند مورد بررسی است.

هورمون‌های تیروئید برای رشد طبیعی، تمایز، تعادل متابولیک و فیزیولوژیکی عملکرد تمام بافت‌ها ضروری هستند. همه سلول‌ها هدف هورمون‌های تیروئید هستند و خون‌سازی را در مغز استخوان را تنظیم می‌کنند (۱۶). لذا مطالعه فعلی به منظور بررسی ارتباط بین مارکرهای هماتولوژیک با بدخیمی ندول‌های تیروئیدی طراحی شد. طبق نتایج حاصله آئمی نسبی در بیماران بدخیمی شایع‌تر بوده و Hb کمتر از ۱۲/۸۵ mg/dl در یافته‌های آزمایشگاهی می‌تواند به عنوان پارامتری در پیشگویی احتمال بدخیمی به کار رود. سایر مارکرها تفاوت معنی‌دار در بین دو گروه نداشتند.

طبق منابع علمی تغییرات در پارامترهای هماتولوژیک، مانند هموگلوبین، هماتوکریت، حجم متوسط سلولی (MCV)، میانگین هموگلوبین و تعداد گلبول‌های سفید خون با اختلال عملکرد تیروئید مرتبط است (۱۲). طبق مطالعات متعدد، خطر بروز آئمی در افراد کم‌کاری یا پرکاری تیروئید بیشتر از افراد سالم است و از طرفی افراد با آئمی ناشی از فقر آهن مستعد بروز بیماری‌های تیروئیدی هستند (۱۷، ۱۸). لذا لزوم اجرا مطالعات جدید در راستای بررسی رابطه بین پارامترهای هماتولوژیک و نوع ندول تیروئیدی به منظور تسریع شناسایی بدخیمی - خوش‌خیمی کماکان وجود دارد. در مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح پارامترهای هماتولوژی انجام و بر اساس یافته‌های اولیه سطح پارامترها در بدخیمی تیروئید کمتر از گروه کنترل بود اما این اختلاف از نظر آماری بین دو گروه معنی‌دار نبود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین هموگلوبین در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. سطح لنفوسیت، نوتروفیل، NLR و PLR در بیماران مبتلا به

¹: Area under curve

²: Odds Ratio

سرطان تیروئید بیشتر از گروه کنترل بود، اما این اختلاف از نظر آماری بین دو گروه معنی‌دار نبود.

در مطالعه lee و همکارانش در سال ۲۰۱۸، بر روی ۱۹۲۱ بیمار با تشخیص PTC، سن نقش مهم در تعیین نوع مارکر هماتولوژیک پیش‌بینی کننده PTC دارد، در این مطالعه نسبت PLR بالا با قدرت $3/0.8$ برابر و $P=0.01$ و $CI=0.95$ در افراد با سن کمتر از ۴۵ و NLR بالا با قدرت $3/2.8$ برابر و $P=0.005$ و $CI=0.95$ در افراد بزرگتر از ۴۵ قدرت تشخیصی دارند، لذا توصیه بکارگیری مارکرهای هماتولوژی برای کمک به تشخیص کرده است (۱۹). لذا مشابه مطالعه فعلی، نسبت NLR و PLR در بیماران بدخیمی بالاست و هم‌راستا هستند اما چون گروه کنترل ندارد امکان مقایسه پاسخ بین گروهی در مطالعه lee نبود. از نظر تشخیصی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پارامترهای شمارش پلاکت، نوتروفیل، NLR و PLR بر اساس Area under the curve (AUC) توانایی متوسط در پیشگویی سرطان تیروئید داشتند. بطوریکه برای شمارش پلاکت با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۶۱ درصد و ۴۵ درصد، مقدار بالاتر یا مساوی، ۲۳۲۵۰۰، برای نوتروفیل با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۵۹ درصد و ۴۴ درصد، مقدار بالاتر یا مساوی، ۴۴۰۰/۰۵، برای NLR با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۵۶ درصد و ۵۶ درصد، مقدار بالاتر یا مساوی، ۱/۹۷۵ و برای PLR با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۵۷ درصد و ۵۴ درصد، مقدار بالاتر یا مساوی ۱/۹ به عنوان cut off point تعیین شدند. مطالعه

cheong و همکاران با ارزیابی ۵۳۱ بیمار به بررسی ارزش تشخیصی NLR در توده خوش‌خیم و بدخیم تیروئید و رابطه آن با سائز توده در سال ۲۰۲۱ پرداختند، آن‌ها نشان دادند که NLR رابطه مستقیم با سائز توده بدخیم داشته است و هرچه NLR بزرگتر باشد سائز توده بدخیمی بزرگتر و درگیری غدد لنفاوی مطرح است و همچنین آن‌ها نشان دادند در صورت یکسان‌سازی سائز توده‌ها، افراد با توده خوش‌خیم میزان NLR کمتری نسبت به افراد با بدخیمی دارند (۲۰). درحالی‌که در مطالعه فعلی، NLR در بیم دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت، و ارزش تشخیصی برای افتراق بدخیمی و خوش‌خیمی نداشت. البته در این مطالعه سائز توده‌ها بررسی نشده است و حجم نمونه کمتر دارد، اما تعداد افراد با توده خوش‌خیمی بیشتری را وارد مطالعه کرده است. در مطالعه دیگر توسط سلجوک و همکارانش بر روی ۴۱ بیمار با بدخیمی تیروئیدی و ۳۸ بیمار با ندول‌های خوش‌خیم تیروئیدی، نتایج هم‌راستا با یافته‌های مطالعه فعلی را داشتند و تفاوت معنی‌دار در Hgb، WBC، MPV، NLR و PLR و سایر بین دو گروه با ندول خوش‌خیم و بدخیم نبود (۱۰). مطالعه Sengul و همکاران با بررسی ۱۰۴ بیمار نیز نشان داده شد که NLR و MPV تفاوت معنی‌داری

بین مبتلایان به PTC و بیماری‌های خوش‌خیم تیروئیدی نداشتند (۲۱). یافته‌های این دو مطالعه هم‌راستا با مطالعه فعلی بوده است.

در مطالعه‌ای توسط Aslan و همکاران نشان داده شده که PLR، MPV و NLR هرچند اختلاف معنی‌داری بین بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و افراد سالم نداشتند اما NLR در بیماران با کارسینوم فولیکولار به نسبت دیگر گروه‌ها بالاتر بوده است که همسو با نتایج مطالعه حاضر است (۲۲).

در مطالعه‌ای که توسط Mihson و همکاران انجام شد و ۸۲ بیمار بررسی گردید. از این تعداد ۴۹ نفر توده خوش‌خیم داشتند، ارزش تشخیصی NLR با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۸۴ درصد و ۷۱/۴ درصد و مقدار بالای ۲/۹ و آرش تشخیصی PLR با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۸۷/۹ درصد و ۷۱/۴ درصد مقدار بالای ۱۴۰ گزارش کردند که اعداد گزارش بیشتر از نتایج مطالعه حاضر می‌باشند (۲۳)، علت این مورد تفاوت حجم نمونه می‌تواند باشد. در مطالعه Bostan و همکاران بر روی ۲۰۰ بیمار (۱۲۲ نفر با بدخیمی) با در نظر گرفتن حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۸۱ درصد و ۴۶۶ درصد برای NLR، مقدار ۲/۲۴ به عنوان cut off point تعیین شد (۲۴). لذا تنوع در نتایج مطالعات لزوم بررسی در حجم نمونه بالا را نشان مدهد.

در این مطالعه، بیماران با سرطان تیروئید، به‌طور معنی‌دار سطح Hgb پایین در مقایسه با گروه کنترل داشتند، از نظر لجستیک رابطه معکوس بیم سطح هموگلوبین و نوع توده تیروئید مشاهده شد و cut off $12/85 \text{ mg/dl}$ از Hgb با حساسیت و ویژگی ۵۱ درصد و ۳۲ درصد (قدرت تشخیصی ضعیف) شناسایی شد. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، هرچه سطح Hgb کمتر می‌شود احتمال توده بدخیم تیروئیدی افزایش می‌یابد. بر اساس مطالعات افراد که اختلال عملکرد تیروئیدی دارند در فرایند جذب آهن دچار اختلال می‌شوند، از طرفی به‌طور تقریبی ۲۵ درصد افراد با اختلال عملکرد تیروئید در جذب ویتامین ب ۱۲ و ب ۹ دچار اختلال میشوند (۲۵)، لذا کاهش سطح هموگلوبین در این افراد دور از انتظار نیست، و طبق یافته مطالعه فعلی رابطه مستقیم بین افت سطح هموگلوبین و بدخیمی وجود دارد. در مطالعه بزرگ NAHANS بر روی ۴۵۵۷ بیمار، در سال ۲۰۲۴، بیان شد حدود ۱۲ درصد از بیماران با مشکلات تیروئیدی از هر نوعی آنمی دارند و میانه هموگلوبین در این جمعیت $13/6 \text{ mg/dl}$ است که جنسیت مؤنث و سن بالا از عوامل تشدیدکننده هستند (۲۶). لذا آنمی رابطه مستقیم با اختلال عملکرد تیروئید دارد که هم‌راستا با یافته‌های مطالعه فعلی بوده است. برخلاف یافته‌های مطالعه حاضر و اغلب مطالعات، در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر chen و همکاران بر روی ۴۵۵۷ بیمار، افزایش تعداد RBC ها با نسبت $1/178$ برابر با $P=0.002$ خطر متاستاتیک

بودن PTC را افزایش می‌دهد این فرایند با احتمال آنژیوزنز توسط نویسندگان توجیه شده است. لازم به ذکر است در این مطالعه بیماران با مراحل مختلف PTC بررسی شده و موارد متاستاتیک و شدید نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۲۷).

به‌طور خلاصه می‌توان گفت پارامترهای خونی رایج مستقیماً برای تشخیص اولیه خود سرطان تیروئید استفاده نمی‌شوند. با این حال، این پارامترها ممکن است در زمینه درمان و پیش‌آگهی مرتبط باشند. درحالی‌که پارامترهای هماتولوژیک برای سرطان تیروئید تشخیصی نیستند، می‌توان از آن‌ها برای ارزیابی پیش‌آگهی و نظارت بر پیامدهای درمان در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید استفاده کرد (۲۸، ۲۹).

محدودیت مطالعه

از محدودیت‌های اصلی مطالعه حجم نمونه، تأثیر نوع نژادی، و روش نمونه‌گیری که تنها بیماران یک پزشک در مرکز آموزشی مورد بررسی قرار گرفت، است که منجر به تغییر در نتایج مطالعات می‌شود. همچنین بررسی سائز ندول در مطالعات بارز است که در مطالعه فعلی بررسی نشده است. پیشنهاد می‌شود با توجه به اهمیت پیش‌بینی روند بیماری، و سهولت بررسی مارکرهای هماتولوژیک مطالعات در جمعیت بزرگ با بررسی نوع بدخیمی‌های تیروئیدی در سطح کشور صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که سطح هموگلوبین در بیماران

مبتلا به سرطان تیروئید به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است. با این حال، سایر پارامترها تفاوت آماری معنی‌داری نشان ندادند از پارامترهای خونی پلاکت، نوتروفیل، NLR و PLR توانایی متوسط در پیشگویی سرطان تیروئید داشتند اما جهت افزایش ارزش تشخیصی لزوم به اجرا مطالعات بیشتر است. داده‌های به‌دست‌آمده از شمارش کل خون، یک روش آسان، ارزان و قابل تکرار است، که می‌تواند به‌عنوان نشانگری در پیش‌بینی پیش‌آگهی با انجام مطالعات بیشتر مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

اعلام نشده است.

حمایت مالی:

ندارد.

تضاد منافع:

هیچ‌گونه تضاد منفعی که بی‌طرفی این اثر علمی را تحت تأثیر قرار دهد وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

این تحقیق با شماره

IR.UMSU.HIMAM.REC.1402.104 توسط کمیته اخلاق

دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأیید شده است.

References:

1. Azangou-Khyavy M, Saeedi Moghaddam S, Rezaei N, Esfahani Z, Rezaei N, Azadnajafabad S, et al. National, sub-national, and risk-attributed burden of thyroid cancer in Iran from 1990 to 2019. *Sci Rep* 2022;12(1):13231. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17115-0>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
3. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31(7):1284-97. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>
4. Delam H, Bazrafshan M-R, Eidi A. Thyroid cancer in the world: An epidemiological review. *J Health Sci Surveill Syst* 2020;8(2):63-8.
5. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(4):264-72. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3)
6. Porter A, Wong DJ. Perspectives on the treatment of advanced thyroid cancer: approved therapies, resistance mechanisms, and future directions. *Front Oncol* 2021;10:592202. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592202>

7. Kartikasari AE, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Front Oncol* 2021;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>
8. Chen Y, Wang W, Zhang X, Yu X, Xi K, Wen Y, et al. Prognostic significance of combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing surgery with stage IB non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2018;5411-22. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S177320>
9. Lee DS. Clinical implications of the serum platelet-to-lymphocyte ratio in the modern radiation oncology era: research update and literature review. *Radiat Oncol* 2024;19(1):107. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02485-8>
10. Yaylaci S, Tosun O, Sahin O, Genc AB, Aydin E, Demiral G, et al. Lack of variation in inflammatory hematological parameters between benign nodular goiter and papillary thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(4):2321-3. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2321>
11. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med* 2019;39(4):345-57. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>
12. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kia OS, Alizadeh S, Tabibian S, et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indices. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2013;3(2):73.
13. Loredana P, Mele C, Sama MT, Marco Z, Caputo M, De Marchi L, et al. Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity. *Front Biosci* 2018;23(12):2267-82. <https://doi.org/10.2741/4705>
14. Gong W, Yang S, Yang X, Guo F. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics* 2016;71:311-4. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)04)
15. Jiang C, Wu Y, Huang J, Wang Y, Cong H. Clinical value of complete blood count ratio in benign and malignant thyroid diseases. *Cancer Epidemiol* 2024;92:102636. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102636>
16. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of mean platelet volume, platelet count, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in the euthyroid, overt hypothyroid and subclinical hyperthyroid phases of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):859-65. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190206125545>
17. Gamal GG, Zannoun M, Mohamed SA, Mohamed GA. Relation between thyroid function and iron deficiency anemia in primary school-age children: A controlled cross-sectional study. *Int J Med Arts* 2021;3(4):1855-61. <https://doi.org/10.21608/ijma.2021.83720.1336>
18. Hashim NA, Abdullah YJ, Sayhood AA. Evaluate the hematologic parameters, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with autoimmune hypothyroidism from Amara City, Southern Iraq. *Med J Babylon* 2023;20(Suppl 1):S48-S52. https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_369_22
19. Lee KH, Seok EY, Kim EY, Yun JS, Park YL, Park CH. Different prognostic values of individual hematologic parameters in papillary thyroid cancer due to age-related changes in immunity. *Ann Surg Treat Res* 2019;96(2):70-7. <https://doi.org/10.4174/ast.2019.96.2.70>
20. Cheong TY, Hong SD, Jung K-W, So YK. The diagnostic predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in thyroid cancer adjusted for

- tumor size. *PLoS One* 2021;16(5):e0251446.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251446>
21. Sengul D, Sengul I. Are there any variation in neutrophil lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet count between papillary thyroid cancer and benign nodular thyroid diseases. *Sanamed* 2018;13(1):11-6.
<https://doi.org/10.24125/sanamed.v13i1.209>
 22. Aslan M, Cicek MT. A comparison of the platelet index, neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios of patients with differentiated thyroid cancer and nodular hyperplasia. *Ann Med Res* 2021;28(8):12-23.
<https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2021.03.241>
 23. Mihson HS, Maikhan AK, Shuwelif AR. The role of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in diagnosing thyroid nodule. *Mustansiriya Med J* 2022;21(2):155-6.
https://doi.org/10.4103/mj.mj_46_22
 24. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Hepsen S, Akhanli P, Duger H, et al. The predictive value of hematologic parameters in the risk of thyroid malignancy in cases with atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(8):4077-84.
<https://doi.org/10.1007/s00405-021-07248-9>
 25. Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Ann Med Surg* 2020;57:52-5.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.008>
 26. Liu J, Wang X, Huang L, Li Y, Chen M. Prevalence and temporal trends of anemia in patients with thyroid disease: 1999-2018 NHANES. *Endocr Metab Sci* 2024;16:100198.
<https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100198>
 27. Chen X, Wang H-y, Yu L, Liu J-q, Sun H. Correlation of multiple peripheral blood parameters with metastasis and invasion of papillary thyroid cancer: a retrospective cohort study. 2024. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5330530/v1>
 28. Stanciu AE, Verzia A, Stanciu MM, Zamfirescu A, Gheorghe DC. Analysis of the correlation between the radioactive iodine activity and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancers* 2022;14(8):1899.
<https://doi.org/10.3390/cancers14081899>
 29. Demir AN, Kara Z, Sulu C, Uysal S, Zulfaliyeva G, Atar OA, et al. The effect of radioiodine therapy on blood cell count in patients with differentiated thyroid cancer. *Hormones* 2023;22(4):595-602.
<https://doi.org/10.1007/s42000-023-00479-x>

EVALUATION OF THE CORRELATION BETWEEN HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND THYROID CANCER IN PATIENTS WITH THYROID NODULES

Rahim MahmoodLou¹, Parisa hoseinzadeh², Farzaneh hoseini³, Laya Hooshmand^{4*}

Received: 15 November, 2024; Accepted: 19 February, 2025

Abstract

Background & Aims: Scientific evidence has shown that there is a correlation between thyroid diseases and cancers and some hematological parameters. This study aimed to determine the relationship between hematological markers and thyroid cancer in patients with thyroid nodules visiting Imam Khomeini Hospital in Urmia.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, 114 patients diagnosed with thyroid cancer of the FTC (follicular thyroid carcinoma) and PTC (papillary thyroid carcinoma) types and 128 individuals with benign thyroid nodules were included as the control group. Hematological parameters, including hemoglobin level, platelet count, mean platelet volume, lymphocyte count, and neutrophil count, were measured before the initiation of any treatment in the patients. The independent t-test and logistic regression were used to compare the two groups and to establish the relationship between thyroid cancer and hematological parameters.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of gender and age ($p > 0.05$). The average hemoglobin level in patients with thyroid cancer was significantly lower than in the control group (12.85 ± 1.58 vs. 13.51 ± 1.79 , $p = 0.003$), while other parameters did not show a significant difference ($p > 0.05$). A hemoglobin drop below 12.85 in patients with thyroid cancer was identified as an effective threshold, with the risk of low hemoglobin being 1.28 times higher in patients with thyroid cancer compared to the control group. Other parameters were not identified as significant.

Conclusion: A low initial hemoglobin level can be proposed as a preliminary diagnostic parameter for patients with thyroid cancer. The odds ratio of thyroid cancer incidence in patients with Hb less than 12.85 g/dL is 1.28 times higher than in others ($p: 0.004$).

Keywords: Hematological markers, thyroid cancer, anemia, early diagnosis

Address: Urmia university of medicalsciences

Tel: +984432780803

Email: laya.hooshmand58@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2025; 35(11): 881 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Professor, Thoracic Surgery Subspecialist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Student, Internal Medicine Specialist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant Professor, Pathology Specialist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Assistant Professor, Endocrinology Subspecialist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
(Corresponding Author)