



Assessment of thyroglobulin levels in fine-needle aspiration aspirates for detecting metastases of thyroid carcinoma

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė¹, Marcin Vrublevski²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Vilnius University, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Measurement of thyroglobulin concentration in fine needle aspirates (FNA-Tg) is a clinically significant additional diagnostic method for diagnosing thyroid carcinoma metastases in cervical lymph nodes, however, its diagnostic value varies in different clinical settings, and the cutoff values proposed in the literature vary depending on whether thyroidectomy has been performed.

Aim. To evaluate the diagnostic value of FNA-Tg in diagnosing thyroid carcinoma metastases in cervical lymph nodes.

Methods. A literature review was conducted using the PubMed database. Full text articles published in English during the past 10 years were included in the analysis if they investigated an adult population and evaluated the diagnostic value of this method, using the following keywords: “thyroid cancer,” “thyroglobulin,” “fine needle aspiration,” “cervical lymph node metastases,” and “measurement of thyroglobulin concentration in a fine needle aspiration sample.” A total of 26 prospective and retrospective studies were included in the review, and the data were analyzed according to the clinical setting: patients before thyroidectomy, after thyroidectomy, and mixed groups.

Results. FNA-Tg was found to have high diagnostic sensitivity and specificity. Before thyroidectomy, sensitivity ranged from 80.77 to 100 %, and specificity from 66.7 to 100 %. After thyroidectomy, sensitivity ranged from 88.5 to 100 %, and specificity from 80 to 100 %. In mixed patient groups, sensitivity ranged from 84.5 to 97.5 %, and specificity from 75 to 100 %. The proposed cut off values also differed significantly: from 1.0 to 227.1 ng/mL in the preoperative group, from 0.7 to 28.3 ng/mL in the postoperative group, and from 0.236 to 229.1 ng/mL in mixed groups.

Conclusions. FNA-Tg is a sensitive and specific adjunctive method for diagnosing thyroid carcinoma metastases in cervical lymph nodes, with the highest diagnostic value observed in patients after thyroidectomy.

Keywords: thyroid carcinoma, thyroglobulin, fine needle aspiration, cervical lymph nodes, metastases, diagnostic value.

Tireoglobulino vertinimas plonos adatos punkcijos aspiratuose, diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė¹, Marcin Vrublevski²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus Universitetas, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje (APPA-Tg) yra kliniškai reikšmingas papildomas metodas diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose, tačiau jo diagnostinė vertė skirtingose klinikinėse situacijose nevienoda, o literatūroje siūlomos slenkstinės vertės priklauso nuo to, ar pacientui atlikta tiroidektomija.

Tyrimo tikslas. Įvertinti APPA-Tg diagnostinę vertę diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose.

Metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Į analizę įtraukti per pastaruosius 10 metų publikuoti visateksčiai straipsniai anglų kalba, kuriuose tirta suaugusiųjų populiacija ir vertinta šio tyrimo diagnostinė vertė, naudojant raktažodžius: „skydliaukės vėžys“, „tireoglobulinas“, „plonos adatos aspiracija“, „kaklo limfmazgių metastazės“ ir „tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje“. Iš viso į apžvalgą įtraukti 26 prospektyviniai ir retrospektyviniai tyrimai, o duomenys analizuoti pagal klinikinę situaciją: pacientai prieš tiroidektomiją, po tiroidektomijos ir mišrioje grupėje.

Rezultatai. Nustatyta, kad APPA-Tg pasižymi aukštu diagnostiniu jautrumu ir specifiškumu. Prieš tiroidektomiją jautrumas svyravo nuo 80,77 iki 100 %, o specifiškumas nuo 66,7 iki 100 %. Po tiroidektomijos jautrumas svyravo nuo 88,5 iki 100 %, o specifiškumas nuo 80 iki 100 %. Mišrioje pacientų grupėje jautrumas svyravo nuo 84,5 iki 97,5 %, o specifiškumas nuo 75 iki 100 %. Slenkstinės vertės taip pat reikšmingai skyrėsi: priešoperacinėje grupėje nuo 1,0 iki 227,1 ng/mL, pooperacinėje nuo 0,7 iki 28,3 ng/mL, mišrioje grupėje nuo 0,236 iki 229,1 ng/mL.

Išvados. APPA-Tg yra jautrus ir specifiškas papildomas metodas diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose, o didžiausia jo diagnostinė vertė nustatyta pacientams po tiroidektomijos.

Raktažodžiai: skydliaukės karcinoma, tireoglobulinas, plonos adatos aspiracija, kaklo limfmazgiai, metastazės, diagnostinė vertė.

1. Įvadas

Skydliaukės vėžys yra dažniausias endokrininės sistemos onkologinis susirgimas ir sudaro apie 4,1 % visų naujų vėžio atvejų pasaulyje [1]. Diferencijuotas skydliaukės vėžys, apimantis papilinį ir folikulinį histologinius tipus, sudaro didžiąją dalį visų skydliaukės vėžio atvejų, o papilinis skydliaukės vėžys yra dažniausias histologinis tipas [2,3]. Nors jo prognozė dažniausiai yra palanki, apie 70 % pacientų išsivysto metastazės į kaklo limfmazgiu ir turi didelę klinikinę reikšmę, nes gali lemti ligos stadiją, chirurginio gydymo apimtį ir tolesnę paciento stebėseną [4,5].

Nepaisant šiuolaikinių diagnostikos galimybių, limfmazgių metastazių diagnostika klinikinėje praktikoje išlieka sudėtinga, nes prieš chirurginį gydymą identifikuojama tik apie 40 % metastazių. Pagrindiniai kaklo limfmazgių metastazių vertinimo metodai yra ultragarsinis tyrimas ir plonos adatos aspiracinė biopsija su citologiniu ištyrimu. Vis dėlto citologinis tyrimas ne visada yra pakankamai informatyvus, ypač kai limfmazgis yra cistinės struktūros, aspirato ląstelinės medžiagos kiekis yra nepakankamas arba citologiniai piktybiškumo požymiai nėra aiškūs [6,7]. Dėl šios priežasties klinikinėje praktikoje ieškoma papildomų diagnostinių metodų, galinčių pagerinti metastazių nustatymo tikslumą.

Vienas iš tokių metodų yra tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje (APPA-Tg). Tireoglobulinas yra glikoproteinas, kurį sintetina normalios ir navikinės skydliaukės folikulinės ląstelės, todėl jo nustatymas kaklo limfmazgio aspirate gali rodyti diferencijuoto skydliaukės vėžio metastazę limfmazgyje. Klinikinėje praktikoje šis metodas ypač naudingas tais atvejais, kai citologinio tyrimo išvada yra neinformatyvi,

abejotina arba neatitinka ultragarsinio tyrimo rezultatų [8]. Jo klinikinę svarbą patvirtina ir tai, kad Amerikos bei Europos skydliaukės ligų gairėse jis rekomenduojamas kaip papildomas tyrimas vertinant įtartinus kaklo limfmazgius kartu su citologiniu ištyrimu [9,10].

Nors literatūroje nurodoma, kad šis metodas dažnai pasižymi aukštu diagnostiniu jautrumu ir specifiškumu, skirtingų tyrimų rezultatai nėra visiškai vienodi [11,12]. Vienas svarbiausių veiksnių, galinčių turėti įtakos tireoglobulino koncentracijos interpretacijai limfmazgio aspirate, yra tai, ar pacientui skydliaukė dar nėra pašalinta, ar jau atlikta radikali tiroidektomija. Kai skydliaukė dar nėra pašalinta, fiziologinis tireoglobulino kiekis gali būti didesnis, todėl rezultatų interpretacija tampa sudėtingesnė ir gali didėti klaidingai teigiamų rezultatų tikimybė [12]. Tuo tarpu po radiklios tiroidektomijos pašalinamas pagrindinis tireoglobulino šaltinis, todėl net ir nedidelė jo koncentracija limfmazgio aspirate leidžia tiksliau įtarti metastazinį limfmazgio pažeidimą [13]. Dėl to optimali diagnostinė slenkstinė vertė negali būti vienoda visoms pacientų grupėms, tačiau iki šiol nėra bendro sutarimo dėl tinkamiausios ribinės vertės.

Šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra įvertinti tireoglobulino koncentracijos nustatymo plonos adatos aspirato mėginyje diagnostinę vertę diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose, ypatingą dėmesį skiriant diagnostinių rodiklių ir siūlomų slenkstinių verčių skirtumams priklausomai nuo to, ar pacientui tiroidektomija jau atlikta, ar ne.

2. Metodika

Mokslinių publikacijų paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Į sisteminę literatūros analizę buvo

įtraukti 2015–2025 m. publikuoti visateksčiai straipsniai anglų kalba, kuriuose tirta suaugusiųjų, vyresnių nei 18 metų, populiacija ir vertinta tireoglobulino koncentracijos nustatymo plonos adatos aspirato mėginyje diagnostinė vertė diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: „skydliaukės vėžys“, „tireoglobulinas“, „plonos adatos aspiracija“, „kaklo limfmazgių metastazės“ ir „tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje“. Straipsnių atranka vykdyta remiantis PRISMA gairėmis (angl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*), taikyti iš anksto apibrėžti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai, sudaryti pagal PICO principą, apimančią populiaciją, intervenciją, palyginimą ir išeitį (1 lentelė) [14]. Papildomi antrojo atrankos etapo įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai pateikti 2 lentelėje. Iš viso PubMed duomenų bazėje identifikuoti 86 bibliografiniai įrašai. Publikacijų atranka vyko etapais.

Pirmajame etape buvo vertinami straipsnių pavadinimai ir santraukos, po šio etapo atrinkti 57 straipsniai. Antrajame etape publikacijos buvo vertinamos pagal nustatytus tinkamumo kriterijus, todėl atrinktų straipsnių skaičius sumažėjo iki 44. Atlikus išsamią pilnų tekstų analizę, dėl nepakankamo duomenų kiekio atmestos 18 publikacijų. Į galutinę sistemine literatūros apžvalgą buvo įtraukti 26 straipsniai.

Siekiant tiksliau įvertinti tireoglobulino koncentracijos nustatymo plonos adatos aspirato mėginyje diagnostinę vertę skirtingose klinikinėse situacijose, įtraukti tyrimai buvo analizuojami atsižvelgiant į tai, ar pacientai buvo tiriami prieš tiroidektomiją, po tiroidektomijos, ar mišrioje grupėje. Toks suskirstymas pasirinktas todėl, kad paciento ištyrimo laikas prieš tiroidektomiją ar po jos gali turėti reikšmingos įtakos aspirato tireoglobulino koncentracijai ir diagnostinių slenkstinių verčių interpretacijai.

Lentelė Nr. 1: PICO įtraukimo/neįtraukimo kriterijai

Populiacija
Įtraukiama, jei: Tiriamosios pacientų amžiaus grupė >18 m.; Tiriamoji pacientų grupė yra sergantys diferencijuota skydliaukės karcinoma (DTC) ir turintys kartu pasireiškiančią kaklo limfadenopatiją prieš skydliaukės operaciją arba po jos (totalinės tiroidektomijos); Neįtraukiama, jei: Tiriamoji pacientų grupė yra vaikai ir paaugliai; Tiriamoji pacientų grupė yra nesergantys diferencijuotu skydliaukės vėžiu pacientai ir nevertinami kaklo limfmazgiai.
Intervencijos
Įtraukiama, jei: Tiriamosiose pacientų grupėse atliktas tiroglobulino koncentracijos įvertinimas plonos adatos aspirato išplovimo mėginiuose iš įtartinų kaklo limfmazgių, siekiant įvertinti šio metodo diagnostinę vertę nustatant metastazes; Neįtraukiama, jei: Tiriamosiose pacientų grupėse tireoglobulinas limfmazgio aspirate nenustatytas;

Tiriamosiose pacientų grupėse vertinami tik serumo tireoglobulino žymenys.
Lyginamieji
Įtraukiama, jei: Tiriamosiose pacientų grupėse tireoglobulino koncentracijos nustatymo plonos adatos aspirato mėginio rezultatai buvo lyginami su citologinio tyrimo, histologinio ištyrimo arba klinikinio stebėjimo duomenimis, o pirmenybė teikta tyrimams, kuriuose metastazė buvo patvirtinta histologiškai; Neįtraukiama, jei: Tyrimuose nenurodytas aiškus referencinis standartas arba neįmanoma nustatyti, su kuo buvo lyginami diagnostiniai rezultatai.
Rezultatai
Įtraukiama, jei: Tyrimuose, pateikti duomenys apie diagnostinį jautrumą, specifiškumą, tikslumą, slenkstines vertes; Neįtraukiama, jei: Tyrimuose nepateikta diagnostiniam vertinimui pakankamų duomenų.

Lentelė Nr. 2: Antro etapo įtraukimo/neįtraukimo kriterijai

Antro atrankos etapo įtraukimo kriterijai	
1.	Įtraukti, jei tiriamos populiacijos amžius >18 m.;
2.	Įtraukti visateksčius straipsnius;
3.	Įtraukti straipsnius ne senesnius nei 10 m. senumo;
4.	Įtraukti straipsnius anglų kalba;
5.	Įtraukti kokybinius ir kiekybinius tyrimus;
6.	Įtraukti, prospektyviniai ir retrospektyviniai stebėjimo tyrimai;
7.	Įtraukti tyrimus, su tiriamaisiais nepaisant lyties, etniškumo ar šalies.
Antro atrankos etapo neįtraukimo kriterijai	
1.	Neįtraukti literatūros apžvalgos;
2.	Neįtraukti atvejo analizės;
3.	Neįtraukti tyrimo ar gydymo metodo aprašymai;
4.	Neįtraukti jei rezultatai nenurodyti pasirinktais vienetais;
5.	Neįtraukti straipsnių, kuriuose nėra pakankamai duomenų.

3. Rezultatai

3.1. Tyrimų charakteristika

Visi į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti tyrimai buvo stebėjimo pobūdžio. Iš jų 5 buvo prospektyviniai kohortiniai, o 21 retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Įtrauktuose APPA-Tg diagnostinė vertė dažniausiai buvo vertinama lyginant šio metodo rezultatus su auksiniu standartu, tai yra histologiškai patvirtinta limfmazgio metastaze. Daugumoje tyrimų buvo

apskaičiuojami diagnostinį efektyvumą apibūdinantys rodikliai, tokie kaip jautrumas, specifiškumas, bei bendras diagnostinis tikslumas. Dalis tyrimų papildomai analizavo šių rodiklių kitimą taikant skirtingas slenkstines vertes ir vertino diagnostinį tikslumą pagal jautrumo ir specifiškumo santykio kreivę bei plotą po ja.

Atrinktuose tyrimuose iš viso buvo ištirti apie 4 667 pacientai, tačiau 1 tyrime nenurodytas pacientų

skaičius [15] ir 6933 limfmazgiai. Dėl nevienodo amžiaus duomenų pateikimo bendras tiriamųjų amžiaus vidurkis nebuvo apskaičiuotas. Didesniąją tiriamųjų dalį sudarė moterys, o tai atitinka skydliaukės karcinomos epidemiologines tendencijas. Siekiant tiksliau įvertinti APPA-Tg diagnostinės vertės skirtumus, tyrimai buvo suskirstyti į tris grupes pagal klinikinę situaciją: pacientus prieš radikalią tiroidektomiją, pacientus po radikalos tiroidektomijos ir mišrias grupes. Į pirmąją grupę pateko 16 tyrimų, į antrąją 10, o į mišrių grupių analizę 12 tyrimų. Kadangi dalis straipsnių pateikė duomenis daugiau nei vienai klinikinei situacijai, tie patys tyrimai galėjo būti įtraukti į daugiau nei vieną analizės grupę.

Dauguma įtrauktų tyrimų vertino APPA-Tg kaip metodą kaklo limfmazgių metastazėms diagnozuoti pacientams, sergantiems diferencijuotu, dažniausiai papiliariniu, skydliaukės vėžiu. Visuose tyrimuose pacientams buvo atliktas kaklo limfmazgių ultragarsinis tyrimas, plonos adatos aspiracinė biopsija su citologiniu ištyrimu ir tireoglobulino nustatymas aspirato mėginyje. Vis dėlto įtraukti tyrimai buvo nevienalyčiai pagal tiriamųjų populiaciją, klinikinę situaciją, laboratorinius metodus ir pasirinktą diagnostinę slenkstinę vertę, todėl rezultatų interpretacija atlikta atsižvelgiant į šiuos skirtumus. Išsami tyrimų charakteristika pateikta 3 lentelėje.

Lentelė Nr. 3: Tyrimų charakteristika

Autorius	Metai	Tyrimo tipas	Pacientai (iširti limfmazgiai)	Lyčių santykis (m:v)	Amžiaus vidurkis	Testavimo periodas
Wu X [16]	2022	Prospektyvinis	71 (176)	59:12	39	Prieš ir po tiroidektomijos
Liu Q [15]	2023	Retrospektyvinis	N/A (1106)	N/A	N/A	Prieš ir po tiroidektomijos
Wang J [17]	2020	Retrospektyvinis	176 (356)	118:58	43.6	Prieš ir po tiroidektomijos
Kargun S [18]	2023	Retrospektyvinis	176 (262)	122:54	N/A	Prieš ir po tiroidektomijos
Zhai L [19]	2022	Retrospektyvinis	517 (517)	389:128	42.6	Prieš ir po tiroidektomijos
Sun J [20]	2021	Retrospektyvinis	189 (189)	132:57	51.4	Prieš ir po tiroidektomijos
Zhao H[21]	2017	Retrospektyvinis	189 (196)	N/A	N/A	Prieš ir po tiroidektomijos
Jia X [22]	2022	Retrospektyvinis	228 (299)	165:63	43.8	Prieš tiroidektomiją
Song Y [23]	2021	Prospektyvinis	111 (293)	74:37	39.5	Prieš tiroidektomiją
Liu SQ [24]	2023	Retrospektyvinis	297 (297)	141:67	43.3	Prieš tiroidektomiją
Wang Y[25]	2022	Retrospektyvinis	403 (448)	274:129	41.37	Prieš tiroidektomiją
Du W [26]	2022	Prospektyvinis	220 (264)	168:52	48.5	Prieš tiroidektomiją
Chen J [27]	2024	Prospektyvinis	86 (115)	57:29	N/A	Prieš tiroidektomiją

Kim K [28]	2021	Retrospektyvinis	169 (169)	118:51	42.9	Prieš tiroidektomiją
Chen B [29]	2024	Retrospektyvinis	116 (125)	77:39	42.92	Prieš tiroidektomiją
Lu X [30]	2025	Retrospektyvinis	251 (251)	188:63	N/A	Prieš tiroidektomiją
Kuo PC [31]	2025	Retrospektyvinis	60 (63)	48:15	50	Po tiroidektomijos
Kahramangil B [32]	2020	Retrospektyvinis	64 (79)	47:14	50	Po tiroidektomijos
Mikosiński P [33]	2023	Retrospektyvinis	82 (297)	54:28	48.1	Po tiroidektomijos
Liu J [34]	2025	Retrospektyvinis	317 (405)	211:106	40	Mišrus
Achille G [35]	2017	Prospektyvinis	83 (89)	N/A	N/A	Mišrus
Bakuła-Zalewska E [36]	2021	Retrospektyvinis	200 (200)	158:42	51.37	Mišrus
Su X [37]	2024	Retrospektyvinis	281 (333)	176:105	40.09	Mišrus
Liu Y [38]	2025	Retrospektyvinis	139 (139)	132:7	41.24	Mišrus
Liu N [39]	2022	Retrospektyvinis	167 (190)	109:81	44.37	Mišrus
Wang Y [40]	2016	Retrospektyvinis	75 (75)	N/A	N/A	Mišrus

Paaiškinimai: m-moteris, v-vyrai

3.2. APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė prieš radikalią tiroidektomiją

Apibendrinti duomenys rodo, kad tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje prieš radikalią tiroidektomiją pasižymi aukštu diagnostiniu jautrumu ir specifiskumu. Analizuotuose tyrimuose jautrumas svyravo nuo 80,77 % iki 100 %, jo vidurkis siekė 89,76 %, o mediana buvo 90,71 %. Daugumoje studijų jautrumas viršijo 85 %. 9 tyrimuose buvo didesnis nei 90 % [17–22,25–27], 7 tyrimuose viršijo 80 % [15,16,23,24,28–30], o 1 tyrime pasiekė 100 % [18]. Todėl galima teigti, kad šis metodas gerai padeda atpažinti metastazavusius limfmazgius. Net ir mažiausia nustatyta jautrumo reikšmė, kuri buvo 80,77 % [16], rodo pakankamai aukštą diagnostinį veiksmingumą pacientams prieštiroidektomiją. Tuo tarpu APPA-Tg specifiskumas analizuotuose studijose svyravo nuo 66,7 % iki 100 %, jo vidurkis buvo 90,47 %, o mediana siekė 93,6 %. Daugelyje tyrimų nustatytas aukštas specifiskumas. 4 tyrimuose specifiskumas buvo 100 %

[20,21,27,29], o daugiau nei pusėje tyrimų viršijo 90 % [15,17–21,23,24,26,27,29]. Šie rezultatai, leidžia daryti išvadą, kad šis diagnostikos metodas taip pat gerai atskiria nemetastazavusius limfmazgius ir turi mažą klaidingai teigiamų rezultatų tikimybę. Mažiausias specifiskumas buvo 66,7 % [28], o keliuose tyrimuose jis buvo tarp 90–70% [16,22,25,30]. Tačiau diagnostinių rodiklių sklaida tarp tyrimų buvo gana didelė, o tai tikėtina susiję su nevienodomis slenkstinėmis vertėmis, galimu serumo tireoglobulino poveikiu aspirato mėginiui ir laboratorinių tyrimų metodikų skirtumais.

Analizuojant siūlomas slenkstines vertes nustatyta, kad jų skirtumai tarp tyrimų buvo labai dideli. Įtrauktuose straipsniuose jos svyravo nuo 1,0 ng/mL iki 227,1 ng/mL. Apskaičiuota vidutinė slenkstinė vertė buvo 45,71 ng/mL, mediana siekė 20 ng/mL, o standartinis nuokrypis buvo 62,95 ng/mL, todėl slenkstinių verčių sklaida buvo ryški. Pagal pasiskirstymą galima išskirti tris pagrindines slenkstinių verčių grupes. Mažos slenkstinės vertės,

nuo 2 iki 10 ng/mL, buvo nustatytos septyniuose tyrimuose [17,17,20,23,25,26,29]. Šiuose tyrimuose jautrumas svyravo nuo 89,62 % iki 96,2 %, o specifiskumas nuo 90,6 % iki 100 %, todėl mažos ribinės vertės dažnai buvo susijusios su labai gera diagnostinių rodiklių pusiausvyra. Vidutinės slenkstinės vertės, nuo 15 iki 30 ng/mL, buvo pateiktos 5 tyrimuose [15,18,19,22,28]. Šioje grupėje jautrumas svyravo nuo 86,6 % iki 100 %, o specifiskumas nuo 66,7 % iki 94,3 %, todėl šios ribos kai kuriuose tyrimuose taip pat buvo susijęs su palankiu jautrumo ir specifiskumo santykiu. Aukštos slenkstinės vertės, didesnės nei 50 ng/mL, buvo nurodytos 4 tyrimuose [16,21,24,30]. Šiose studijose jautrumas svyravo nuo 80,77 % iki 95,1 %, o specifiskumas nuo 69,93 % iki 100 %, todėl didesnės ribinės vertės ne visuomet buvo susijusios su aiškiai geresniu specifiskumu ir kai kuriais atvejais buvo lydimos mažesnio jautrumo.

Apibendrinant galima teigti, kad tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje prieš radikalią tiroidektomiją yra diagnostiskai vertingas metodas. Tačiau dėl didelės siūlomų slenkstinių verčių sklaidos tarp tyrimų nėra pagrindo siūlyti vieną universalią priešoperacinę ribinę vertę. Analizuoti duomenys nepatvirtino aiškios tiesinės priklausomybės tarp pasirinktos slenkstinės vertės ir diagnostinių rodiklių, nes tiek mažos, tiek vidutinės, o kai kuriais atvejais ir didesnės ribos buvo susijusios su gerais jautrumo ir specifiskumo rodikliais. Tai leidžia manyti, kad diagnostinį metodo tikslumą lemia ne vien pasirinkta ribinė vertė, bet ir kiti veiksniai, tokie kaip mėginio paruošimo metodika, taikytas laboratorinis tyrimo metodas ir tiriamųjų klinikinės savybės. Todėl priešoperacinėje situacijoje šio tyrimo rezultatų interpretacija turėtų būti atliekama atsargiai ir visada siejama su bendru klinikiniu kontekstu.

Lentelė Nr. 4: APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė prieš radikalią tiroidektomiją

Autorius	Metai	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas	Slenkstinė vertė ng/ml
Jia X [22]	2022	93.38	70.27	N/A	28.3
Song Y [23]	2021	83.8	90.1	85.3	1
Liu SQ [24]	2023	87.3	91.1	N/A	61.6
Du W [26]	2022	96.2	90.6	N/A	10
Chen J [27]	2024	92.42	100	92.42	3.2
Wang Y [25]	2022	92.48	75	91.07	3.69
Kim K [41]	2021	86.6	66.7	81.7	20
Chen B [29]	2024	89.62	100	91.2	4.565
Lu X [30]	2025	86.59	69.93	78.83	62.99
Wu X [16]	2022	80.77	88.42	85.71	227.1
Liu Q [15]	2023	81.8	96.9	87.9	25.17
Wang J [17]	2020	91.8	96.3	N/A	2.02
Kargun S [18]	2023	100	94.3	N/A	15.5
Zhai L [19]	2022	93.4	92.9	93.2	19.4
Sun J [20]	2021	96.2	100	96.2	2.3
Zhao H [21]	2017	95.1	100	97.4	55.99

3.3. APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė prieš radikalią tiroidektomiją

Analizuotų tyrimų duomenys rodo, kad po radikaliros tiroidektomijos tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje pasižymi labai aukštu diagnostiniu jautrumu ir specifiškumu. Jautrumas svyravo nuo 88,5 % iki 100 %, jo vidurkis siekė 95,1 %, o mediana buvo 96,25 %. Daugumoje tyrimų jautrumas viršijo 95 % [15–17,19–21,32,33], o viename tyrime pasiekė 100 % [16], todėl galima teigti, kad klaidingai neigiami rezultatai šioje pacientų grupėje nustatomi palyginti retai. Mažiausia nustatyta jautrumo reikšmė 88,5 %, nustatyta 1 tyrime [18]. Diagnostinio metodo specifiškumas svyravo nuo 80 % iki 100 %, jo vidurkis buvo 94,62 %, o mediana siekė 96 %. 3 tyrimuose specifiškumas buvo 100 % [16,21,32], o daugiau nei pusėje tyrimų jis buvo didesnis nei 95 % [15–18,20,21,32], todėl šis metodas taip pat patikimai padeda atskirti nemetastazavusius limfmazgius, o klaidingai teigiamų rezultatų tikimybė išlieka maža. Nors 1 tyrime nustatytas mažesnis, 80 % [33], specifiškumas, bendra rezultatų kryptis išliko nuosekli ir rodė aukštą diagnostinį tikslumą po radikaliros tiroidektomijos.

Analizuojant siūlomas slenkstines vertes nustatyta, kad po radikaliros tiroidektomijos jos buvo gerokai mažesnės negu priešoperacinėje pacientų grupėje. Įtrauktuose tyrimuose siūlomos ribinės vertės svyravo nuo 0,7 ng/mL iki 28,3 ng/mL. Apskaičiuota vidutinė slenkstinė vertė buvo 6,24 ng/mL, mediana siekė 3,69 ng/mL, o standartinis nuokrypis buvo 8,22 ng/mL. Didesnę sklaidą daugiausia lėmė viena ryškiai išsiskirianti 28,3 ng/mL reikšmė. Daugumoje tyrimų optimali siūlomos diagnostinės ribos pateko į nuo 1 iki 5 ng/mL intervalą, o tai atitinka klinikinę logiką, nes po radikaliros tiroidektomijos pašalinamas pagrindinis fiziologinis tireoglobulino šaltinis ir net nedidelė jo

koncentracija limfmazgio aspirate gali būti reikšminga metastazinio pažeidimo požymis. Pagal duomenų pasiskirstymą siūlomas slenkstines vertes galima suskirstyti į tris grupes: labai mažas, mažas ir vidutines. Labai mažos slenkstinės vertės, mažesnės nei 2 ng/mL, buvo nustatytos 2 tyrimuose [19,20]. Šiuose tyrimuose jautrumas svyravo nuo 94 % iki 96,1 %, o specifiškumas nuo 87 % iki 96 %, todėl tokios ribos leido išlaikyti aukštą jautrumą, tačiau kai kuriuose tyrimuose specifiškumas buvo kiek mažesnis. Mažos slenkstinės vertės, nuo 2 iki 5 ng/mL, buvo pateiktos 5 tyrimuose [17,18,31–33]. Šioje grupėje nustatyta palankiausia diagnostinių rodiklių pusiausvyra: jautrumas svyravo nuo 88,5 % iki 100 %, o specifiškumas nuo 90,2 % iki 100 %. Daugumoje šių tyrimų abu rodikliai viršijo 90 %, todėl būtent šis intervalas dažniausiai buvo susijęs su labai geru diagnostiniu tikslumu. Vidutinės slenkstinės vertės, didesnės nei 5 ng/mL, buvo nurodytos 3 tyrimuose [15,16,21]. Šiuose tyrimuose jautrumas svyravo nuo 90,7 % iki 96,7 %, o specifiškumas nuo 95,7 % iki 100 %, todėl didesnės ribinės vertės taip pat buvo susijusios su labai gerais diagnostiniais rodikliais, ypač aukštu specifiškumu. Tokie rezultatai rodo, kad didesnės slenkstinės vertės, taip pat išlaiko labai gerą diagnostinį tikslumą, ypač specifiškumą. Kita vertus, kai kuriais atvejais didesnė riba gali būti susijusi su nedideliu jautrumo sumažėjimu, nes metastazavusiuose limfmazgiuose ne visada nustatoma didelė tireoglobulino koncentracija. Apibendrinant galima teigti, kad tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje po radikaliros tiroidektomijos yra labai didelės diagnostinės vertės metodas, nes daugumoje tyrimų jautrumas ir specifiškumas viršijo 90 %. Matyti tendencija, kad mažesnės slenkstinės vertės dažniau siejamos su didesniu jautrumu, o didesnės gali būti

susijusios su kiek aukštesniu specifiškumu. Nors vieningos universalios ribinės vertės ir šioje grupėje nustatyti negalima, daugumoje analizuotų tyrimų palankiausia jautrumo ir specifiškumo pusiausvyra

dažniausiai buvo siejama su 2–5 ng/mL intervalu. Tai rodo, kad po radikalios tiroidektomijos šio tyrimo rezultatų interpretacija yra nuoseklesnė ir kliniškai patikimesnė negu pacientams prieš operaciją.

Lentelė Nr. 5: APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė po radikalios tiroidektomijos.

Autorius	Metai	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas	Slenkstinė vertė ng/ml
Kuo PC [31]	2025	100	90.2	93.6	4.23
Kahramangil B [32]	2020	94	100	96	2
Mikosiński P [33]	2023	91	80	90	4.34
Wu X [16]	2022	100	100	100	6.8
Liu Q [15]	2023	90.7	99.4	94.5	28.3
Wang J [17]	2020	96.4	95.7	N/A	2.02
Kargun S [18]	2023	88.5	97.9	N/A	3.14
Zhai L [19]	2022	96.1	87	93.2	1.2
Sun J [20]	2021	97.6	96	97	0.7
Zhao H [21]	2017	96.7	100	97.4	9.71

3.4. APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė prieš ir po radikalią tiroidektomiją (mišri pacientų grupė)

Analizuotų tyrimų duomenys rodo, kad mišrioje pacientų grupėje tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje išlaiko aukštą diagnostinę vertę net ir esant heterogeniškai tiriamųjų populiacijai. Jautrumas svyravo nuo 84,5 % iki 97,5 %, jo vidurkis siekė 90,2 %, o mediana buvo 91 %. Daugumoje tyrimų jautrumas viršijo 90 % [17,18,35–37,39,40], o mažiausia nustatyta reikšmė, 84,5 % [16,34], taip pat rodo, kad klaidingai neigiami rezultatai pasitaikė retai. Specifiškumas svyravo nuo 75 % iki 100 %, jo vidurkis buvo 92,2 %, o mediana siekė 94,3 %. 2 tyrimuose specifiškumas buvo 100 % [20,35], 5 tyrimuose jis viršijo 90 % [15,17,18,36,40], o likusiuose tyrimuose išliko didesnis nei 80 % [16,37–39]. Vis dėlto kai kuriuose tyrimuose nustatytas mažesnis specifiškumas, mažiausia reikšmė buvo 75 % [34]. Palyginti su vienalytėmis pacientų grupėmis, mišrioje populiacijoje diagnostinių rodiklių sklaida buvo didesnė.

Analizuojant siūlomas slenkstines vertes nustatyta,

kad mišrioje pacientų grupėje joms buvo būdingas plačiausias intervalas. Skirtinguose tyrimuose siūlomos slenkstinės vertės svyravo nuo 0,236 ng/mL iki 229,1 ng/mL. Apskaičiuota vidutinė slenkstinė vertė buvo 54,48 ng/mL, mediana siekė 20,64 ng/mL, o standartinis nuokrypis buvo 80,84 ng/mL. Toks skirtumas tarp vidurkio ir medianos bei didelis standartinis nuokrypis rodo ryškią duomenų sklaidą, kuri tikėtina susijusi su nevienalyte tiriamųjų sudėtimi. Pagal pasiskirstymą galima išskirti 3 pagrindines slenkstinių verčių grupes: mažas, vidutines ir dideles. Mažos slenkstinės vertės, mažesnės nei 5 ng/mL, buvo pateiktos 4 tyrimuose [17,18,20,35]. Šiuose tyrimuose jautrumas svyravo nuo 91,8 % iki 96 %, o specifiškumas nuo 95,6 % iki 100 %. Tai rodo, kad mažesnės ribinės vertės gali būti susijusios su labai geru diagnostiniu tikslumu, ypač tais atvejais, kai dalį tiriamosios grupės sudaro pacientai po tiroidektomijos, kuriems foninė tireoglobulino koncentracija yra labai maža. Vidutinės slenkstinės vertės, nuo 5 ng/mL iki 40 ng/mL, buvo nurodytos 5 tyrimuose [15,34,36,37,39]. Šioje grupėje jautrumas svyravo nuo 84,7 iki 92 %, o specifiškumas nuo 75 iki 97,8 %. Šioje grupėje

jautrumas svyravo nuo 84,7 % iki 92 %, o specifiškumas nuo 75 % iki 97,8 %. Šie duomenys leidžia manyti, kad didėjant slenkstinei vertei kai kuriais atvejais jautrumas gali mažėti, tačiau specifiškumas dažnai didėja. Vis dėlto ši tendencija nebuvo nuosekli visuose tyrimuose. Didelės slenkstinės vertės, didesnės nei 40 ng/mL, buvo pateiktos 3 tyrimuose [16,38,40]. Juose jautrumas svyravo nuo 84,5 % iki 97,5 %, o specifiškumas nuo 86,8 % iki 97,1 %, todėl net ir taikant aukštesnes ribas kai kuriuose tyrimuose buvo pasiektas geras diagnostinis tikslumas. Dėl to mišrios populiacijos duomenys nepatvirtina aiškos tiesinės priklausomybės tarp pasirinktos slenkstinės vertės ir diagnostinių rodiklių.

Apibendrinant galima teigti, kad tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje mišriose pacientų grupėse yra diagnostiškai vertingas metodas. Tačiau būtent šioje grupėje nustatyta didžiausia slenkstinių verčių sklaida ir didesnis diagnostinių rodiklių nevienalytiškumas. Analizuoti duomenys nepatvirtino aiškos tiesinės priklausomybės tarp pasirinktos slenkstinės vertės ir diagnostinių rodiklių, todėl mišrių pacientų grupių duomenys neleidžia pagrįstai siūlyti vienos universalios diagnostinės ribos. Šie rezultatai rodo, kad interpretuojant tyrimo rezultatus būtina atsižvelgti į klinikinę situaciją ir į tai, ar pacientas buvo tiriamas prieš tiroidektomiją, ar po jos.

Lentelė Nr. 6: APPA-Tg diagnostinis efektyvumas ir slenkstinė vertė prieš ir po radiklios tiroidektomijos

Autorius	Metai	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas	Slenkstinė vertė ng/ml
Liu J [34]	2025	89	75	85	36.22
Achille G [35]	2017	96	100	N/A	0.236
Bakuła-Zalewska E [36]	2021	92	93	N/A	33.28
Su X [37]	2024	87.2	88.9	N/A	16.1
Liu Y [38]	2025	84.5	86.8	N/A	229.1
Liu N [39]	2022	90.2	87.2	88.9	6.15
Wang Y [40]	2016	97.5	97.1	97.3	77
Wu X [16]	2022	84.5	89.5	87.5	227.1
Liu Q [15]	2023	84.7	97.8	90.2	25.17
Wang J [17]	2020	92.4	95.6	93.8	2.02
Kargun S [18]	2023	91.8	96.6	N/A	3.14
Sun J [20]	2021	92.6	100	95.2	2.3

4. Išvados

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga parodė, kad tireoglobulino koncentracijos nustatymas plonos adatos aspirato mėginyje yra jautrus ir specifiškas papildomas metodas diagnozuojant skydliaukės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose. Šis metodas pasižymėjo aukštu diagnostiniu tikslumu visose analizuotose klinikinėse situacijose, tačiau didžiausia jo diagnostinė vertė nustatyta pacientams

po radiklios tiroidektomijos, kai dėl pašalinto pagrindinio fiziologinio tireoglobulino šaltinio rezultatų interpretacija tampa tikslesnė ir nuoseklesnė. Prieš tiroidektomiją APPA-Tg taip pat išlieka diagnostiškai vertingas, tačiau šioje grupėje stebėta didesnė siūlomų slenkstinių verčių sklaida ir sudėtingesnė rezultatų interpretacija, tikėtina susijusi su likusio skydliaukės audinio įtaka bei kitais metodologiniais veiksniais. Mišriose pacientų grupėse

APPA-Tg išlaikė aukštą diagnostinę vertę, nors šiose grupėse nustatytas didžiausias rezultatų nevienalytiškumas ir plačiausias siūlomų slenkstinių verčių intervalas. Apžvalga taip pat parodė, kad viena universali APPA-Tg slenkstinė vertė negali būti taikoma visoms klinikinėms situacijoms, todėl šio tyrimo rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į paciento klinikinį kontekstą, ypač į tai, ar tiroidektomija jau atlikta. Apibendrinant galima teigti, kad APPA-Tg yra kliniškai reikšmingas ir praktiškai naudingas metodas, papildantis citologinį tyrimą ir padedantis tiksliau nustatyti metastazinius kaklo limfmazgių pažeidimus pacientams, sergantiems diferencijuota skydliaukės karcinoma.

Literatūros šaltiniai

- [1] (n.d.).
- [2] A. Forma, K. Kłodnicka, W. Pająk, J. Flieger, B. Teresińska, J. Januszewski, J. Baj, *Int J Mol Sci* 26 (2025) 5173.
- [3] J. Zhang, S. Xu, *Cell Death Discov* 10 (2024) 378.
- [4] S. Maksimovic, B. Jakovljevic, Z. Gojkovic, *Med Arch* 72 (2018) 108–111.
- [5] S.K. Grebe, I.D. Hay, *Surg Oncol Clin N Am* 5 (1996) 43–63.
- [6] S. Leboulleux, C. Rubino, E. Baudin, B. Caillou, D.M. Hartl, J.-M. Bidart, J.-P. Travagli, M. Schlumberger, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005) 5723–5729.
- [7] M. Torlontano, M. Attard, U. Crocetti, S. Tumino, R. Bruno, G. Costante, G. D’Azzò, D. Meringolo, E. Ferretti, R. Sacco, F. Arturi, S. Filetti, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 3402–3407.
- [8] Y.Y. Cho, S. Chun, S.-Y. Lee, J.H. Chung, H.-D. Park, S.W. Kim, *Ann Lab Med* 36 (2016) 413–419.
- [9] C. Durante, L. Hegedüs, A. Czarniecka, R. Paschke, G. Russ, F. Schmitt, P. Soares, T. Solymosi, E. Papini, *Eur Thyroid J* 12 (2023) e230067.
- [10] M.D. Ringel, J.A. Sosa, Z. Baloch, L. Bischoff, G. Bloom, G.A. Brent, P.L. Brock, R. Chou, R.R. Flavell, W. Goldner, E.G. Grubbs, M. Haymart, S.M. Larson, A.M. Leung, J. Osborne, J.A. Ridge, B. Robinson, D.L. Steward, R.P. Tufano, L.J. Wirth, *Thyroid* 35 (2025) 841–985.
- [11] F. Boi, G. Baghino, F. Atzeni, M.L. Lai, G. Faa, S. Mariotti, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006) 1364–1369.
- [12] T. Uruno, A. Miyauchi, K. Shimizu, C. Tomoda, Y. Takamura, Y. Ito, A. Miya, K. Kobayashi, F. Matsuzuka, N. Amino, K. Kuma, *World J Surg* 29 (2005) 483–485.
- [13] H.J. Baskin, *Thyroid* 14 (2004) 959–963.
- [14] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, *PLoS Med* 6 (2009) e1000097.
- [15] Q. Liu, (n.d.).
- [16] X. Wu, Y. Liu, K. Li, Y. Yang, P. Lai, J. Li, S. Kou, *Technol Cancer Res Treat* 21 (2022) 15330338221127605.
- [17] J. Wang, X. Jiang, G. Xiao, W. Zhou, Y. Hu, *Future Oncol* 16 (2020) 2735–2746.
- [18] S. Kargun, M. Aydemir, N. Yilmaz, S. Ozdem, R. Sari, *Medicine* 102 (2023) e36426.
- [19] L. Zhai, W. Jiang, Y. Zang, Y. Gao, D. Jiang, Q. Tian, C. Zhao, *Br J Biomed Sci* 79 (2022) 10210.
- [20] J. Sun, P. Li, X. Chen, Q. Yu, L. Li, *Laryngoscope Investig Oto* 7 (2022) 274–282.
- [21] H. Zhao, Y. Wang, M. Wang, Z. Zhang, H. Wang, B. Zhang, H. Guo, *BMC Cancer* 17 (2017) 296.
- [22] X. Jia, Y. Wang, Y. Liu, X. Wang, X. Yao, R. Tao, H. Liu, A. Yang, R. Gao, *Ann Surg Oncol* 29 (2022) 88–96.
- [23] Y. Song, G. Xu, T. Wang, B. Zhang, *Laryngoscope Investig Oto* 6 (2021) 570–575.

- [24] S.-Q. Liu, J.-W. Feng, Z.-T. Yan, X.-X. Xing, W.-Y. Jiang, Y. Jiang, F. Qian, W. Xing, *Front. Endocrinol.* 14 (2023) 1242061.
- [25] Y. Wang, Y. Duan, H. Li, K. Yue, J. Liu, Q. Lai, M. Zhou, B. Ye, Y. Wu, J. Zhu, P. Chen, C. Jing, Y. Wu, X. Wang, *Front. Oncol.* 12 (2022) 909723.
- [26] W. Du, Q. Fang, L. Dai, J. Fan, *Diagnostic Cytopathology* 50 (2022) 217–222.
- [27] J. Chen, Z. Lin, B. Xu, T. Lu, X. Zhang, *World J Surg Onc* 22 (2024) 149.
- [28] D.-W. Kim, S.J. Jeon, C.G. Kim, *Endocrine* 42 (2012) 399–403.
- [29] B. Chen, Z. Yan, Y. Bao, J. Li, C. Luo, G. Yang, T. Li, X. Cheng, J. Lv, *Transl Cancer Res* 13 (2024) 1043–1051.
- [30] X. Lu, Y. Dang, B. Kondowe, H. Zhang, J. Shang, W. Wang, X. Wang, *Mal. Med. J* 36 (2025) 298–302.
- [31] P.-C. Kuo, W.-C. Chen, W.-C. Lin, S.-Y. Chi, Y.-H. Chiu, Y.-C. Yang, C.-K. Chou, *IJMS* 26 (2025) 5340.
- [32] B. Kahramangil, E. Kose, M. Donmez, H. Aydin, J.P. Reynolds, V. Krishnamurthy, J. Jin, J. Shin, A. Siperstein, E. Berber, *Surgery* 167 (2020) 34–39.
- [33] P. Mikosiński, E. Wołowicz-Korecka, L. Pomorski, A. Mikosińska, K. Kaczka, S. Mikosiński, *Biomedicines* 11 (2023) 2433.
- [34] J. Liu, R. Wang, C. Xu, R. Zhao, S. Wang, Q. Zhao, H. Li, X. Yao, R. Gao, Y. Bai, S. Zhang, *Sci Rep* 15 (2025) 14057.
- [35] G. Achille, V.M. Garrisi, S. Russo, E. Guastamacchia, V.A. Giagulli, L. Schirosi, A. Daniele, A. Tufaro, V. Cafagna, M. Centrone, G. Simone, I. Abbate, V. Triggiani, *EMIDDT* 17 (2017).
- [36] E. Bakula-Zalewska, A. Żyłka, J. Długosińska, E. Musiał, J. Gałczyński, M. Dedecjus, *Endokrynologia Polska* 72 (2021) 601–608.
- [37] X. Su, L. Shang, C. Yue, B. Ma, *Front. Endocrinol.* 15 (2024) 1304832.
- [38] Y. Liu, L. Xiang, Y. Wang, N.A. Yahya, J. Yin, W. Li, H.B.A. Hamid, J. Chai, H.A. Manan, *Diagnostic Cytopathology* 53 (2025) 421–426.
- [39] N. Liu, L. Tang, Y. Chen, Y. Wang, W. Huang, Z. Du, Y. Shen, Z. Wu, T. He, G. Su, W. Xie, Y. Chen, *J of Ultrasound Medicine* 41 (2022) 2431–2443.
- [40] Y. Wang, H. Zhao, Y.-X.J. Wang, M.-J. Wang, Z.-H. Zhang, L. Zhang, B. Zhang, A.T. Ahuja, C.-W. Zhou, Y.-X. Jiang, H.-Q. Guo, *BioMed Research International* 2016 (2016) 1–6.
- [41] K. Kim, J.S. Bae, J.S. Kim, *Gland Surg* 10 (2021) 2686–2694.