

Merjenje serumskega tiroglobulina za ocenjevanje uspešnosti kemoterapije in obsevanja pri bolnikih z rakom ščitnice

Measurement of serum thyroglobulin for monitoring the effectiveness of chemotherapy and irradiation in patients with thyroid carcinoma

Marko Hočevar in Marija Auersperg

Onkološki inštitut, Ljubljana

Izhodišča: Tiroglobulin (Tg) je glikoprotein, ki nastaja izključno v folikularnih celicah ščitnice. Najdemo ga lahko v serumu zdravih ljudi in pri bolnikih z različnimi boleznimi ščitnice, med drugim tudi pri diferenciranem raku ščitnice. Ta rak se zdravi predvsem kirurško. V redkih primerih, ko takšno zdravljenje ni možno, se uporabljajo drugi načini - kemoterapija in obsevanje. Vloga obeh omenjenih načinov je še precej nejasna in je zato za sprotno ugotavljanje uspešnosti zdravljenja nujno potrebna občutljiva in specifična metoda. Namen dela je bil ugotoviti možnost uporabe serumskega Tg za ugotavljanje uspešnosti kemoterapije inlali obsevanja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Materiali in metode: V obdobju od 1985 do 1992 so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili s kombinirano terapijo (kemoterapija, obsevanje inlali operacija) 26 bolnikov (19 žensk, 7 moških, starih od 33 do 81 let) z diferenciranim, primarno inoperabilnim, recidivnim ali metastatičnim rakom ščitnice. Učinkovitost zdravljenja so spremljali s kombinacijo petih standardnih metod (merjenja velikosti tumorja, ultrazvoka, rentgenske preiskave, računalniške tomografije in citomorfologije ter pretočne citofotometrije DNA) in še z zaporednimi meritvami serumskega Tg.

Rezultati: Rezultati odgovorov na zdravljenje, dobljeni s pomočjo meritev serumskega Tg, so se v 26/33 ujekali z rezultati, dobljenimi s kombinacijo petih standardnih metod. Vzroki neujemanja so bili: dediferenciacija tumorja, ki povzroči znižanje koncentracije serumskega Tg kljub napredovanju bolezni; dolga razpolovna doba Tg, zaradi česar ostanejo vrednosti serumskega Tg po uspešni kemoterapiji, ki uniči velik del rakavih celic, visoke še nekaj dni, medtem ko vse druge metode pokažejo zmanjšanje tumorja; težavna interpretacija vrednosti serumskega Tg, kadar je še prisotno tudi normalno ščitnično tkivo.

Sklepi: Ob upoštevanju naštetih možnih vzrokov za odstopanje meritev serumskega Tg od rezultatov drugih preiskav se občutljivost metode meritev serumskega Tg za spremljanje uspešnosti zdravljenja približa stoo odstotnosti, zato bi verjetno v prihodnosti lahko nadomestila nekatere dražje in za bolnika bolj obremenjujoče preiskave.

Ključne besede: tiroglobulin, rak ščitnice, kemoterapija, obsevanje

Background: Thyroglobulin (Tg) is a glycoprotein synthesized exclusively by follicular cells of the thyroid. Normal levels (<70 ng/ml) can be detected in the serum of a normal population, while Tg is increased in various thyroid diseases, among others also in patients with differentiated thyroid cancer. Treatment of differentiated thyroid cancer is primarily surgical. In those rare cases when surgery is impossible, chemotherapy and irradiation are employed. However, the role of these therapeutic modalities is still somewhat controversial. That is why a specific and sensitive method of monitoring the effectiveness of treatment is needed. The aim of this study was to test the possibility of using serum Tg measurements for monitoring the effectiveness of chemotherapy and/or irradiation in patients with differentiated thyroid cancer.

Materials and methods: From 1985 to 1992, 26 patients (19 females, 7 males, age 33-81 years) with differentiated, primarily inoperable, recurrent or metastatic thyroid cancer were treated with multimodal treatment (chemotherapy, irradiation and/or surgery). For monitoring the effect of treatment, sequential serum Tg measurements in addition to a combination of five standard methods (tumour diameter measurements, ultrasonography, X-ray, CT scan and repeated fine needle aspiration biopsies for cytomorphologic studies and flow cytophotometric measurements of DNA) were used.

Results: Tg levels reflected the impact of treatment in 26/33 (78,8%) cases. Possible causes of discrepancy between Tg measurements and the five above mentioned methods are: tumour dedifferentiation, which causes decreased Tg levels despite progression of the disease; long half life of serum Tg, which causes increased serum Tg levels lasting quite a few days after successful chemotherapy which destroyed many cancer cells; difficulties in the interpretation of serum Tg levels when normal thyroid tissue is present.

Conclusions: Taking into consideration these possible causes of discrepancy between serum Tg measurements and other methods, sensitivity of serum Tg measurements is approaching 100%.

Key words: thyroglobulin, thyroid carcinoma, chemotherapy, irradiation

Uvod

Tiroglobulin (Tg) je globularni glikoprotein z molekularno maso 660000 Da, ki nastaja izključno v folikularnih celicah ščitnice. Normalne vrednosti Tg (< 70 ng/ml) lahko najdemo v serumu zdravih ljudi in pri bolnikih z različnimi boleznimi ščitnice, med drugim tudi pri diferenciranem raku ščitnice.¹⁻³

Rak ščitnice je redka bolezen. Predstavlja približno 1% vseh malignih tumorjev.⁴ Zdravimo ga predvsem kirurško.^{5,6} Glede na redkost bolezni, uspešnost kirurškega zdravljenja in razmeroma nizko stopnjo malignosti diferenciranega raka ščitnice je o drugih načinih zdravljenja zelo malo znanega. Medtem ko vloga obsevanja (RTX) pri inoperabilnih ali nepopolno operiranih bolnikih ni sporna,^{7,8} pa je vloga kemoterapije (KT) pri diferenciranem raku ščitnice še vedno precej nejasna.⁹⁻¹¹ Za sprotno ugotavljanje uspešnosti KT in RTX je zato pri bolnikih s to vrsto raka nujno potrebna občutljiva in specifična metoda.

Ker je Tg zvišan pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice in je ščitnica edino mesto sinteze Tg, je Van Herle¹² že leta 1975 predlagal uporabo Tg kot tumorskega označevalca pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice po totalni tiroidektomiji (TT). Po TT se namreč Tg lahko tvori le v regeneratu ščitničnega tkiva, recidivu raka ali v metastazah, kar so pozneje potrdili številni avtorji.¹³⁻¹⁶ Zato je danes merjenje serumskega Tg splošno sprejeta metoda za zgodnje odkrivanje metastaz ali ponovitve bolezni pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice po TT. O drugih možnostih za uporabo Tg pri bolnikih z rakom ščitnice pa je v literaturi zelo malo podatkov. Tako je Tubiana⁷ zasledoval, kako učinkovito je obsevanje s pomočjo Tg pri dveh bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Naša hipoteza je, da je koncentracija serumskega Tg pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice odvisna od mase tumorskega tkiva in od stopnje okvare tumorskih celic. Zato menimo, da bi glede na lahko izvedljivost in majhno obremenitev za bolnika določitev serumskega Tg lahko nadomestila za bolnika bolj obremenjujoče in dražje preiskave pri oceni o uspešnosti KT in/ali RTX. Ker pa lahko pride pri dediferenciaciji raka ščitnice postopoma do zmanjšanja tvorbe Tg, moramo pri vrednotenju vrednosti serumskega Tg upoštevati tudi to možnost. Koncentracija serumskega Tg se lahko zniža zaradi zmanjšanja tumorske mase ali pa, ker se je tumor dediferenciral in ne izloča več Tg.

Namen našega dela je bil dognati možnost uporabe serumskega Tg za ugotavljanje uspešnosti kemoterapije in/ali obsevanja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.

Bolniki in metode

Na Onkološkem inštitutu uporabljamo od leta 1983 kombinirano zdravljenje (KT, RTX, operacija) pri bolnikih s primarno inoperabilnim, ponavljajočim se ali metastatičnim rakom ščitnice.¹⁷ Za sprotno ugotavljanje uspešnosti takega zdravljenja uporabljamo posamič ali v kombinaciji pet standardnih metod: merjenje velikosti tumorja, ultrazvok (UZ), rentgensko preiskavo (rtg), računalniško tomografijo (CT), citomorfologijo in pretočno citofotometrijo DNA. Od leta 1982 je v Ljubljani uvedena kot metoda za sledenje relapsom raka ščitnice meritev koncentracije serumskega Tg. Najprej smo uporabljali metodo RIA (Radioimmunoassay Tg Henning Berlin), ki pa smo jo konec leta 1990 zamenjali z natančnejšo imunoradiometrično metodo DYN0-test TG Henning Berlin. Na Onkološkem inštitutu smo to metodo leta 1983 začeli uporabljati tudi za spremljanje učinkov zdravljenja s KT in/ali RTX. V začetku smo vrednotili

uspešnost KT in/ali RTX z meritvami koncentracije serumskega Tg približno 2-krat mesečno (ob začetku in ob koncu hospitalizacije), pri čemer pa nismo mogli zajeti hitrih sprememb, ki bi se v primeru uspešnega zdravljenja lahko pokazale že v nekaj urah ali dneh.

Zato smo od leta 1985 dalje pri 26 bolnikih (19 ženskah, 7 moških, starih 33 do 81 let) s primarno inoperabilnim, recidivnim ali metastatičnim diferenciranim rakom ščitnice merili koncentracije Tg dan pred začetkom zdravljenja (KT in/ali RTX) ter nato v razmaku enega do štirih dni med zdravljenjem in po njem ter ponovno pred naslednjim zdravljenjem.

Pri vrednotenju uspeha zdravljenja s KT in/ali RTX smo primerjali spremembe serumske koncentracije Tg z izsledki ostalih petih metod za spremljanje učinkovitosti zdravljenja (zlasti citomorfologije in pretočne citofotometrije DNA).

Pri tem smo menili, da pomeni:

- normalizacija vrednosti serumskega Tg - popoln odziv na zdravljenje,

- znižanje vrednosti serumskega Tg, ne pa normalizacija - delen odziv na zdravljenje,

- nespreminjanje ali zvišanje vrednosti serumskega Tg - napredovanje bolezni.

Izide zdravljenja s pomočjo petih standardnih metod za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja smo prav tako razdelili v tri skupine:

- popolno izginotje tumorja - popoln odziv na zdravljenje,

- zmanjšanje, a še prisotnost tumorja - delen odziv na zdravljenje,

- rast tumorja in/ali pojav novih metastaz - napredovanje bolezni.

Da smo dognali, kako občutljivo je zasledovanje uspešnosti zdravljenja z meritvami serumskega Tg, smo kot referenco uporabili kombinacijo petih prej omenjenih standardnih metod. Na ta način smo želeli ugotoviti, ali se serumske koncentracije Tg spreminjajo tako, da odražajo stopnjo okvare v tumorju, ki smo jo povzročili z zdravljenjem.

Rezultati

Pri ugotavljanju uspešnosti zdravljenja s po-

močjo meritev serumskega Tg smo dobili popoln odziv v 6, delen v 17 primerih in napredovanje bolezni v 10 primerih.

Rezultati o uspešnosti zdravljenja, ugotovljeni s pomočjo petih standardnih metod, so se v 7/33 primerov razlikovali od rezultatov, dobljenih s pomočjo meritev serumskega Tg. Tako smo dobili v 5 primerih popoln, v 22 delen odziv na zdravljenje in v 6 primerih napredovanje bolezni.

Tabela 1 prikazuje odziv na zdravljenje, ugotovljen s pomočjo meritev serumskega Tg in s kombinacijo petih standardnih meritev pri šestih bolnikih, kjer so se rezultati razlikovali.

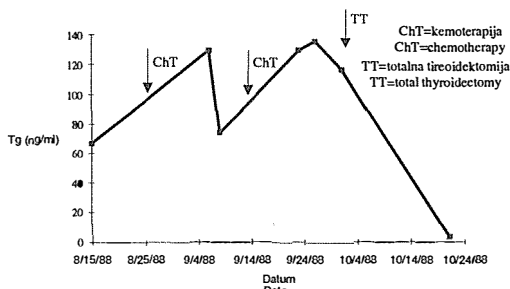
V tabeli 1 vidimo, da je bil najpogostejši vzorec neujemanja tak, da so meritve serumskega Tg kazale na napredovanje bolezni (zvišanje vrednosti Tg), vse ostale preiskave (v vseh primerih tudi histologija) pa na delen odgovor na zdravljenje.

Slika 1 prikazuje značilen potek gibanja vrednosti serumskega Tg pri enem izmed teh bolnikov.

Tabela 1. Odgovor na zdravljenje, ugotovljen z meritvami serumskega Tg in s kombinacijo petih standardnih meritev pri bolnikih, pri katerih so se rezultati razlikovali.

Table 1. Response to treatment in patients with discrepancy of Tg measurements and combination of five standard methods.

Bolnik Patient	Odziv na zdravljenje (Tg) Response to treatment (TG)	Odziv na zdravljenje (standardne metode) Response to treatment (standard methods)
D.I.	progres progress	delen odziv partial response
B.J.	progres progress	delen odziv partial response
Ž.V.	progres progress	delen odziv partial response
V.V.	progres progress	delen odziv partial response
Č.L.	progres progress	delen odziv partial response
J.F.	delen odziv partial response	progres progress
J.F.	popoln odziv complete response	delen odziv partial response



Slika 1. Vrednosti tiroglobulina med zdravljenjem s kemoterapijo pri bolniku Č.L.

Figure 1. Thyroglobulin levels in patient Č.L. during treatment with chemotherapy.

Pri 26 od 33 odgovorov na zdravljenje so se rezultati, dobljeni z meritvijo serumskega Tg, in rezultati, dobljeni s kombinacijo petih standardnih metod, ujemali (občutljivost metode za meritev s pomočjo serumskega Tg je 78,8 %).

Razpravljanje

KT ima pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice še vedno precej nejasno vlogo.^{9, 10, 11} Za sprotno spremljanje uspešnosti KT ali kombinacije KT in RTX se uporabljajo različne metode. Na Onkološkem inštitutu uporabljamo posamič ali v kombinaciji pet standardnih metod (merjenje velikosti tumorja, UZ, rtg, CT, citomorfologijo in pretočno citofotometrijo DNA). Posamične preiskave imajo različne prednosti in pomanjkljivosti. Tako nas lahko samo merjenje velikosti tumorja zavede, saj le-te kljub uspešni terapiji lahko ostanejo nespremenjene. V tem primeru je pomemben del tipljive mase tumorja nekroza. Podobno je pri CT, ki sicer prikaže tumorsko maso, ne daje pa podatkov o okvari celic v tumorju (razen pri kolikvaciji). Poleg tega je CT tudi zelo draga preiskava. Problem hitrega prikaza okvarjenih rakastih celic imamo tudi pri preiskavi z UZ in rtg. Vse omenjene preiskave praviloma dobro kažejo učinek zdravljenja, vendar pa je zato potreben daljši čas, v katerem izginejo okvarjene, nekrotične tumorske celice. Okvaro tumorskih celic, ki se lahko pojavi že po nekaj urah, lahko prikažemo s citomorfološkimi preiska-

vami in meritvami DNA na pretočnem citofotometru, kar pa zahteva ponavljajoče se punkcije. Kombinacija omenjenih preiskav (vseh ali vsaj nekaterih od njih hkrati) je v večini primerov dovolj občutljiv in specifičen pokazatelj uspešnosti zdravljenja, vendar v daljšem obdobju opazovanja.

Za hitro in sprotno spremljanje uspešnosti zdravljenja smo zato pričeli od leta 1982 uporabljati tudi meritve serumskega Tg. Od leta 1985 uporabljamo omenjene meritve sistematično. Občutljivost metode, dobljena pri skupini 26 bolnikov, je 78,8 % (26/33).

Ob tem velja poudariti možne vzroke za napačne rezultate, dobljene z meritvami Tg.

Na prvem mestu je vsekakor možna dediferenciacija raka ščitnice, kar postopoma privede do zmanjšane tvorbe Tg in s tem znižanja njegovih serumskih vrednosti kljub napredovanju bolezni. Tak primer smo imeli pri enem bolniku, ko so se vrednosti Tg nižale kljub očitnemu (velikost tumorja, UZ, CT, citomorfologija) napredovanju bolezni.

Najpogostejši vzrok za odstopanje rezultatov pri meritvah serumskega Tg od rezultatov pri kombinaciji petih standardnih metod v naši skupini bolnikov pa je bila težavna časovna interpretacija koncentracije Tg. Pri petih bolnikih je prišlo do hitrega zmanjšanja tumorja (v enem dnevu). Bolniki so bili že po nekaj dneh operirani. Pri vseh petih je tudi histološka preiskava pokazala odličen učinek KT (visok odstotek nekroz). Ob tem pa so se vrednosti Tg v serumu zvišale, kar bi klasično razlagali kot napredovanje bolezni. Pravi vzrok za zvišanje Tg pa je v tem primeru verjetno uspešna KT, ki okvari del rakavih celic, s čimer povzroči zgodnje povečano izplavljanje Tg v sistemske cirkulacije in zato dvig njegove koncentracije. Le-ta se nato zaradi izločanja Tg iz telesa ob hkratni zmanjšani sintezi postopno zniža. Podatki o razpolovni dobi Tg v so literaturi zelo različni - od 6 do 96 ur.¹⁸⁻¹⁹ V naših razmerah so rezultati nekje na sredini omenjenih vrednosti (približno 57 ur). Ker je pri vseh petih omenjenih bolnikih operacija sledila že po nekaj dneh, nismo imeli meritev Tg po časovnem obdobju, ko bi se povišan Tg že izločil iz telesa

v takšni meri, da bi bila tudi njegova koncentracija nižja kot pred začetkom KT. V tem primeru bi se rezultati meritev Tg ujemali z rezultati ostalih metod za sledenje učinkovitosti zdravljenja. Podatke o vrednosti Tg je torej potrebno vrednotiti glede na čas odvzema vzorcev seruma in v skladu z ostalimi preiskavami.

Naslednji problem pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja z meritvami Tg je tudi pri skupini bolnikov, kjer se vrednosti Tg normalizirajo. Normalne vrednosti Tg v serumu znašajo po metodi DYNO-test do 70 ng/ml. Pri tem se moramo zavedati, da Tg izločajo tako rakave celice kot tudi celice normalnega ščitničnega tkiva, tako je koncentracija Tg v serumu vsota obeh. Normalne vrednosti Tg zato lahko pri bolniku, ki še ima normalno ščitnično tkivo, pomenijo popolno uničenje tumorja. Pri bolnikih, ki nimajo več normalnega ščitničnega tkiva (stanje po TT in/ali radiojodni ablaciji), pa lahko pomenijo normalne vrednosti Tg ostanek še vitalnega tumorja. Po navodilih proizvajalca (Henning Berlin) za uporabo DYNO-testa naj bi vrednosti Tg, višje od 4-5 ng/ml (normalno < 70 ng/ml), pri bolnikih brez normalnega ščitničnega tkiva, govorile za recidiv ali metastaze.

Te dileme pri vrednotenju normalnih vrednosti Tg bi odpadle z dokazom, da je molekula Tg, ki jo izločajo rakave celice, drugačna od molekule Tg iz celic normalne ščitnice. O tem, da takšna različnost v resnici obstaja, že govorijo nekatere študije.^{20, 21}

Meritev serumskega Tg za spremljanje uspešnosti zdravljenja pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice se izkaže kot zelo uporabna metoda, zlasti ob hkratni uporabi citomorfologije in pretočne citofotometrije DNA za sledenje diferenciaciji tumorja ter ob upoštevanju biološkega razpolovnega časa Tg. Zvišanje Tg takoj po KT nakazuje kasnejši dober klinični učinek. Pri napredovanju tumorja pa je zvišanje Tg postopno.

Literatura

1. Van Herle AJ, Brown DG. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In: Falk SA, ed. *Thyroid disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York, Raven Press : 1990: 473-84.
2. Roti E, Robuschi G, Emanuele R, Bandini P, Gnudi A. Radioimmunoassay of thyroglobulin in human serum: concentrations in normal subjects and in patients with thyroid disease. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; **25**: 57-63.
3. Lo Gerfo P, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 1979; **9**: 923-5.
4. Granberg PO, Backdahl M, Cedermark B et al. Thyroid and parathyroid carcinoma. In: Veronesi U, Arnesjo B, Burn I, Denis L, Mazzeo F eds. *Surgical oncology. An European handbook*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 879- 96.
5. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of thyroid gland. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1991: 139-52.
6. Block BL, Spiegel JC, Chami RG. The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; **23**: 403-11.
7. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; **55**: 2062-71.
8. Tubiana M. External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; **5**: 75-84.
9. JP Droz, M Schlumberger, P Rougier, M Ghosn, P Gardet, C Parmentier. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: Experience at the institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990; **76**: 480-3.
10. H Samonigg, DK Hossfeld, J Spehn, H Fill, G Leb. Aclarubicin in advanced thyroid cancer: a phase II study. *Eu J Cancer Clin Oncol* 1988; **24**: 1271-5.
11. H Scherubl, F Rauc, R Ziegler. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; **116**: 21-3.
12. Van Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1975; **56**: 272-7.
13. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E et al. Can I-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med* 1990; **31**: 1766-71.
14. Acilo DP, Manni A. Thyroglobulin measurement vs. iodine-131 total-body scan for follow-up of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 437-9.
15. Harley EH, Daly RG, Hodge JW. Thyroglobulin assays in the postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **114**: 333-5.
16. Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum

- thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1988; **61**: 976-81.
17. Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešić N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; **9**: 267-70.
 18. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, Date J, Madsen CM. Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1978; **9**: 205-14.
 19. Lo Gerfo P, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* 1978; **42**: 164-6.
 20. Kim PS, Dunn AD, Dunn JT. Altered immunoreactivity of thyroglobulin in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 161-8.
 21. Bertaux F, Noel M, Malthiery Y, Fragu P. Demonstration of a heterogeneoustranscription pattern of thyroglobulin mRNA in human thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; **178**: 586-92.