

Ocena stężenia tyreoglobuliny w warunkach stymulacji rhTSH jako czynnika prognostycznego podczas uzupełniającego leczenia jodem 131 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy.

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, leczenie 131I, tyreoglobulina, czynnik prognostyczny

Wstęp: Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Rak brodawkowy i rak pęcherzykowy tarczycy stanowią około 95% nowotworów złośliwych tarczycy i ze względu na podobieństwo przebiegu klinicznego tworzą wspólnie grupę zwaną zróżnicowanym rakiem tarczycy (ZRT). Leczeniem z wyboru ZRT jest leczenie chirurgiczne, które często jest pierwszym etapem terapii skojarzonej, której kolejnym elementem jest leczenie jodem 131 i terapia L-tyroksyną. Zróżnicowany rak tarczycy charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem. Niestety u pewnej grupy pacjentów obserwuje się wyraźnie niepomyślny przebieg. Chorych tych można wyselekcjonować na podstawie niekorzystnych czynników prognostycznych. Tyreoglobulina jest uznanym markerem zróżnicowanego raka tarczycy, służącym do monitorowania chorych, wykrywania wznowy raka czy potwierdzenia przetrwałej choroby nowotworowej. Ponadto pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny oznaczane podczas uzupełniającego leczenia jodem 131 w warunkach stymulacji endogennym TSH jest uznanym czynnikiem prognostycznym w przewidywaniu bezobjawowego przeżycia chorych. Jednak dane dotyczące optymalnych warunków i interpretacja wyników oznaczeń stężenia tyreoglobuliny podczas uzupełniającego leczenia 131I w warunkach stymulacji egzogennej za pomocą rhTSH są nieliczne i wymagają dalszych badań.

Cel: Ocena znaczenia tyreoglobuliny jako czynnika prognostycznego w trakcie leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym w warunkach egzogennej stymulacji TSH chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy.

Materiał i metody: Ocenie poddano 650 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy leczonych uzupełniająco jodem 131 w warunkach stymulacji egzogennej (po podaniu rhTSH) w latach 2008 – 2010 w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Gliwicach. Po przeprowadzonej terapii radioizotopowej pacjenci podlegali systematycznej okresowej kontroli ambulatoryjnej a u 463 (71,2%) przeprowadzono hospitalizację diagnostyczną w warunkach stymulacji TSH (endo – lub

egzogennej). Mediana czasu obserwacji po zakończonym leczeniu izotopowym wyniosła 6 lat.

Za główne kryterium odpowiedzi na zastosowane leczenie uznano wznowę jawną klinicznie (wznowę strukturalną) zdefiniowaną jako wznowę lokoregionalną (potwierdzoną w badaniu cytologicznym) i/lub wystąpienie przerzutów odległych (jednoznacznie nieprawidłowe wyniki badań morfologicznych lub czynnościowych – scyntygrafia diagnostyczna ^{131}I ; FDG PET/TK), niezależnie od stężenia tyreoglobuliny i stężenia przeciwciał anti-Tg.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono w programie R. Oceniono zgodność danych z rozkładem normalnym, co decydowało o wyborze kolejnych metod statystycznych. Do wyznaczania ryzyka wznowy procesu nowotworowego w czasie zastosowano model proporcjonalnego ryzyka Coxa. W celu poprawy dopasowania danych do modelu przeżycia pacjentów, w pracy posłużono się także modelami wieloczynnikowymi, uwzględniającymi możliwość estymacji złożonych efektów czynników ryzyka. Do oceny jakości klasyfikatora i poszukiwania optymalnego punktu odcięcia dla tyreoglobuliny posłużono się krzywą tzw. ROC (Receiver Operating Characteristic).

Wyniki: W pierwszym etapie oceniono stężenie tyreoglobuliny w kolejnych dniach stymulacji rhTSH oraz jej zależność od czynników, które mogą mieć wpływ na jej oznaczenie. Wykazano wzrost mediany stężenia tyreoglobuliny oraz odsetka chorych z jej wysokim stężeniem $> 10\text{ng/ml}$ w kolejnych dniach stymulacji rhTSH. Stwierdzono ujemną i statystycznie istotną korelację liniową pomiędzy stężeniem Tg a stężeniem przeciwciał anti-Tg w kolejnych dniach stymulacji. Jednak współczynnik korelacji był słaby i wynosił $-0,179$ w dniu 1, $-0,18$ w dniu 3 i $-0,135$ w dniu 6. Ponadto udowodniono istotny statystycznie wpływ objętości pozostawionych fragmentów tarczycy na stężenie Tg w poszczególnych dniach stymulacji rhTSH. U chorych z resztkowym utkaniem tarczycy o objętości $> 1\text{ml}$ po podaniu rhTSH zaobserwowano ponad 63-krotny wzrost mediany stężenia tyreoglobuliny. W przeprowadzonej jednoczynnikowej analizie czynników rokowniczych, spośród trzech oznaczeń stężenia Tg wykonywanych podczas leczenia ^{131}I ryzyko niepowodzenia strukturalnego w badanej grupie chorych było większe u chorych z podwyższonym stężeniem tyreoglobuliny w dniu 1 i 3. Nie zaobserwowano takiej zależności dla stężenia Tg w dniu 6. Istotne dla przeżycia bezobjawowego na podstawie analizy wieloczynnikowej okazało się stężenie tyreoglobuliny w dniu 3 oraz płeć męska, wiek chorego w momencie rozpoznania choroby, przeprowadzenie operacji węzłów bocznych. W podgrupie chorych ze stężeniem przeciwciał anti-Tg $< 115\text{ IU/ml}$ (analizę przeprowadzono celem wyeliminowania ewentualnego wpływu podwyższonego stężenia przeciwciał na oznaczenie Tg) w analizie

jednoczynnikowej również wykazano istotne statystycznie znaczenie dla pomiaru stężenia Tg w dniu 1 i 3, natomiast w analizie wieloczynnikowej dla oznaczenia w dniu 1.

W kolejnym etapie w grupie wszystkich 650 chorych oraz w podgrupie 561 chorych ze stężeniem przeciwciał anti-Tg < 115 IU/ml wykreślono dla stężenia Tg w dniu 1 i 3 stymulacji rhTSH krzywe ROC z podaniem wartości pól pod krzywą wraz z obliczeniem punktu idealnego, w którym czułość i swoistość są najwyższe. W obu analizowanych grupach wartość punktu odcięcia dla Tg1 wyniosła 0,7 ng/ml a dla Tg3 1,4 ng/ml. Dla obu oznaczeń Tg wykazano wysoką NPV (minimalnie 96%, maksymalnie 97%) oraz niską PPV (minimalnie 11%, maksymalnie 14%).

Wnioski:

1. Stężenie tyreoglobuliny oznaczone w 3 dniu stymulacji rhTSH przed leczeniem uzupełniającym jodem 131 jest istotnym czynnikiem prognostycznym, gdzie różnica 10 ng/ml w stężeniu Tg wiąże się z około 17% wzrostem ryzyka wznowy strukturalnej raka tarczycy po skojarzonym leczeniu operacyjnym i 131I
2. Podczas uzupełniającego leczenia jodem 131 w warunkach stymulacji rhTSH należy oznaczać stężenie Tg w 1 i 3 dniu stymulacji
3. Stężenie Tg poniżej 0,7 ng/ml w 1 dniu stymulacji lub Tg poniżej 1,4 ng/ml w 3 dniu stymulacji rhTSH pozwala wyodrębnić grupę chorych, która z ponad 95% prawdopodobieństwem jest wolna od ryzyka nawrotu choroby nowotworowej
4. Stężenie Tg oznaczane w dniu 6 stymulacji (3 dni po podaniu jodu 131) nie ma znaczenia prognostycznego i można zrezygnować z jego oznaczania