甲状腺癌

Clin Thyroidol 2020;32:27-29.

CA19-9は甲状腺髄様癌の予後因子である可能性がある

伊藤康弘、宮内 昭

隈病院、外科：日本、神戸市

Review of: Alencar R, Kendler DB, Andrade F, Nava C, Bulzico D, de Noronha Pessoa CC, Corbo R, Vaisman F. 2019 CA19-9 as a predictor of worse clinical outcome in medullary thyroid carcinoma. Eur Thyroid J 8:186-191. PMID: 31602360.

要約

背景

術後の血清カルシトニン値および癌胎児性抗原 (CEA) 値は、甲状腺髄様癌患者において甲状腺手術後の生化学的治癒を確認するための重要なマーカーであることはよく知られている。Miyauchiらは髄様癌において術後のカルシトニン倍加時間が予後と強く関連することを報告している(1-3)。

炭水化物抗原 (CA) 19-9は、主として膵臓腫瘍のモニタリングで使用される有用な腫瘍マーカーである(4,5)。ただし、これは消化管および気道の炎症などの非悪性組織でも発現する(6)。今までにいくつかの研究で、髄様癌組織でCA19-9が発現すること、特に悪性度の高い髄様癌症例での血清CA19-9値が高いことが報告されている(7-9)。ただし、このトピックに関する論文報告は限られており、どうして髄様癌と関連するのか、そのメカニズムはよく分かっていない。この研究では、髄様癌患者の術後血清CA19-9値が腫瘍の悪性度や予後の悪化を反映しているかどうかを調査した(10)。

方法

研究対象は、1985年から2017年の間にブラジル国立癌研究所で治療し追跡した散発性または遺伝性髄様癌の122人の患者(女性77人、男性45人)であ

り、年齢の中央値は46歳(範囲12.1~87.9歳)であった。手術後、全員で血清カルシトニン値およびCEA値を定期的に検査した。CA19-9測定は2015年に開始されたため、術後にCA19-9測定を受けた患者は65人であった。その他の臨床病理学的事項は、医療記録とアンケートにより収集された。追跡期間の中央値は74ヵ月(範囲、3~395ヵ月)であった。最終追跡時点の患者の状態は次の4つのカテゴリーに分類された：再発所見なし、生化学的疾患持続状態、構造的疾患持続状態、疾患進行である。

結果

手術後最初のCA19-9値の中央値($n = 65$)は7.85 U / ml、カルシトニン値の中央値($n = 122$)は92 pg / ml、CEA値の中央値($n = 122$)は7.82 ng / mlであった。フォローアップの最終時点において、患者の状態は、再発所見なし33人(27.1%)、生化学的疾患持続状態27人(22.1%)、構造的疾患持続状態22人(18.1%)、疾患進行40人(32.7%)であり、疾患関連死は37人(30.3%)であった。

単変量解析では、術後CA19-9値の上昇は髄様癌進行と有意に関連していた(21.4 U / ml (範囲、14.3~110.9)対7.27 U / ml (範囲、0.6~44.75)、 $P = 0.01$)。CEA値、患者の年齢、腫瘍の大きさ、臨床的リ

甲状腺癌 CA19-9は甲状腺髄様癌の予後因子である可能性がある

伊藤康弘、宮内 昭

リンパ節転移、および遠隔転移も同様に有意な予後因子であった。また、疾患関連死亡した患者の術後最初のCA19-9値の中央値は18.43 U / ml (範囲、14.3 ~ 110.9) であり、生存患者の値 (中央値7.59 U / ml) よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。術後最初のCA19-9値が > 18.3 U / ml の患者は、CA19-9値が ≤ 18.3 U / ml の患者よりも有意に低い全生存率 ($P < 0.0001$) を示した。術後最初のカルシトニン値と術後最初のCA19-9値の間には正の線形相関があったが ($R^2 = 11.9, P = 0.01$)、CA19-9値の倍加時間

は腫瘍の進行または疾患関連死亡と統計学的に有意の関連性を示さなかった。

結論

血清CA19-9値は、カルシトニン値とCEA値に加えて、髄様癌患者の予後因子になる可能性がある。この研究では、血清CA19-9値のカットオフは腭臓腫瘍に從來使用されていたカットオフよりもはるかに低く、将来の研究によって適切な参照範囲を確立する必要がある。

解説

この研究(10)では、術後の血清CA 19-9値、髄様癌の進行、および髄様癌の予後との関係を調査した。しかし、CA19-9の測定は、対象患者の集積期間の終末期に測定され始めたので、術後CA 19-9の測定を受けた患者の数は少なく ($n = 65$)、手術と術後最初のCA 19-9測定との間の期間は比較的長かった (中央値、85.5ヶ月)。これらの弱点にもかかわらず、この研究はいくつかの興味深いデータを示した。1つは、以前にElisei et al(8)によって症例報告されたように、CA19-9値とカルシトニン値とが線形関連することである。これら2つのイベントに関連性があるかどうか、またなぜCA19-9値と髄様癌の予後が関連するかは不明であるが、血清CA19-9が髄様癌患者の予後を予測するために使用できる可能性が示された。可能性として、低酸素耐性の悪性細胞におけるCA 19-9の発現増加がそのメカニズムの一つとして提案された(4)。この研究では、血清CA19-9値が高い髄様癌患者は腫瘍が進行する可能性ははるかに高く、予後が不良であった。

別の重要な発見は、この研究ではCA19-9倍加時間が予後と関連性がなかったことである。血清カルシトニン倍加時間は、以前の研究(1-3)で髄様癌の動的予後因子として認められており、これはカルシトニン倍加時間が腫瘍量あるいは活動性の転移巣と直接的な関連性があるためであろう。血清カルシトニン値の急速な上昇は、腫瘍の急速な進行を意味し、したがって、これが予後不良を予測することは当然である。しかし、今回の研究では、CA19-9倍加時間は患者の予後を反映しなかったため、血清CA19-9値は腫瘍量または再発腫瘍の活動性と直接関連しない可能性がある。

結論として、血清CA19-9値は、髄様癌の遺残腫瘍量と腫瘍進行の予後マーカーの候補である可能性がある。この両者の関係の臨床的意義を解明するには、より多くの患者を登録したさらなる研究と、進行症例におけるCA19-9値の増加の根底にあるメカニズムの研究が必要である。

甲状腺癌 CA19-9は甲状腺髄様癌の予後因子である可能性がある

伊藤康弘、宮内 昭

References

1. Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, Takai S, Matsuzuka F, Kuma K, Maeda M, Kumahara Y. 1984 Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* **199**:461–466.
2. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Kudo T, Miya A. 2016 Calcitonin doubling time in medullary thyroid carcinoma after the detection of distant metastases keenly predicts patients' carcinoma death. *Endocr J* **63**:663–667.
3. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Oda H, Ito Y, Miya A. 2019 Spontaneous deceleration and acceleration of growth rate in medullary thyroid carcinomas suggested by changes in calcitonin doubling times over long-term surveillance. *World J Surg* **43**:504–512.
4. Usón Junior PLS, Callegaro-Filho D, Bugano DDG, Moura F, Maluf FC. 2018 Predictive value of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for early mortality in advanced pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer* **49**:481–486.
5. Galli C, Basso D, Plebani M. 2013 CA 19-9: handle with care. *Clin Chem Lab Med* **51**:1369–1383.
6. Kim HR, Lee CH, Kim YW, Han SK, Shin YS, Yim JJ. 2009 Increased CA19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med* **47**:750–754.
7. Vierbuchen M, Larena A, Schroder S, Hanisch FG, Ortmann M, Larena A. 1992 Blood group antigen expression in medullary carcinoma of the thyroid: an immunohistochemical study on the occurrence of type 1 chain-derived antigens. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* **62**:79–88.
8. Elisei R, Lorusso L, Romei C, Bottici V, Mazzeo S, Giani C. 2013 Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): A fatal case report. *J Clin Endocrinol Metab* **98**:3550–3554.
9. Milman S, Whitney KD, Fleischer N. 2013 Metastatic medullary thyroid cancer presenting with elevated levels of CA 19-9 and CA 125. *Thyroid* **21**: 913–916.
10. Alencar R, Kendler DB, Andrade F, Nava C, Bulzico D, de Noronha Pessoa CC, Carbo R, Vaisman F. 2019 CA19-9 as a predictor of worse clinical outcome in medullary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* **8**:186–191.