

Aleksandra Łacko, Katarzyna Soter

Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
 Oddział Onkologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Falszywie dodatni wynik pomiaru podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej u chorego na zarodkowego raka jądra w stopniu IA podczas aktywnej obserwacji

False positive result of beta subunit of hCG testing in a patient with stage IA testicular germ cell tumor during routine follow-up

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Łacko
 Katedra Onkologii Uniwersytetu
 Medycznego im. Piastów Śląskich
 Zakład Leczenia Systemowego
 Nowotworów Litych
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
 Tel./faks: 71 361 91 11
 e-mail: olalacko@wp.pl

STRESZCZENIE

Surowicze markery nowotworowe: alfa fetoproteina (AFP), podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (β -hCG) oraz dehydrogenaza mleczanowa (LDH) odgrywają ważną rolę w ocenie zaawansowania oraz w monitorowaniu chorych na zarodkowe nowotwory. W pracy przedstawiono opis chorego na nienasieniaka jądra w stopniu IA poddanego orchidektomii, u którego w 9. miesiącu aktywnej obserwacji stwierdzono podwyższone stężenie β -hCG. Pomimo braku zmian w badaniach tomograficznych klatki piersiowej, brzucha i miednicy, u chorego rozpoznano nawrót. Podczas zbierania wywiadu chorego zapytano o stosowanie kanabinoidów. Przyznał, że przed wykonaniem badań laboratoryjnych palił marihuanę. Powtórzono badanie markerów nowotworowych, w którym stężenie β -hCG zmniejszyło się do wartości prawidłowych. Stwierdzono fałszywie dodatni wynik oceny β -hCG, co zaoszczędziło choremu niepotrzebnego leczenia.

Opisany przypadek świadczy o konieczności ostrożnej interpretacji wyników pomiaru surowicznych markerów nowotworowych oraz starannego zbierania wywiadu z uwzględnieniem stosowania kanabinoidów. W przypadku wątpliwości należy powtórzyć badanie po okresie abstynencji.

Słowa kluczowe: zarodkowe nowotwory jądra, kanabinoidy, podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej

ABSTRACT

Serum tumor markers: alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG), and lactase dehydrogenase (LDH) play an important role in the staging and monitoring of germ cell tumors. We report a case of a patient diagnosed with stage IA testicular nonseminoma. After orchidectomy patient was routinely followed with monthly AFP, beta-hCG, and LDH measurement. CT of abdomen and chest were performed. In ninth month of follow up, elevation of the beta subunit of hCG was found.

The patient was diagnosed with biochemical relapse because of elevated HCG level with the absence of metastases in CT of chest, pelvis and abdomen. After questioning about cannabinoids use he admitted to smoking marihuana prior to blood testing. Repeated test showed normalization of the HCG value. Previously elevated HCG level was assumed as false-positive. He was spared unnecessary chemotherapy.

This case highlights the need for interpreting tumor-marker elevations with caution. Querying patients about marijuana use and retesting hCG levels after a period of abstinence from cannabinoids is strongly recommended.

Key words: germ cell testicular tumors, cannabinoids, beta-human chorionic gonadotropin

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 1: 26-29

Wstęp

Surowicze markery nowotworowe (STM, *serum tumour markers*): alfa fetoproteina (AFP, *alpha fetoprotein*), podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (β -hCG, *beta human chorionic gonadotropin*) oraz dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*) odgrywają ważną rolę w ocenie zaawansowania, rokowania oraz w monitorowaniu chorych na nowotwory zarodkowe jądra. Podwyższone stężenie AFP obserwuje się u 40–60% chorych na nienasieniaki jądra, a także na raka wątrobowokomórkowego, natomiast nie stwierdza się go u chorych na nasieniaki [1, 2]. Przyczyna wzrostu stężenia AFP nie musi być związana z nowotworem, może na przykład towarzyszyć chorobom wątroby (marskość, wirusowe zapalenie, zatrucia). Wartość prognostyczna LDH jest mniejsza. Aktywność LDH jest podwyższona w wielu różnych schorzeniach. Ponieważ jednak w analizach wieloczynnikowych modeli prognostycznych dla rozsianych zarodkowych nowotworów jądra stężenie LDH okazuje się niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym, zaleca się oznaczanie LDH podczas obserwacji [1]. Podwyższone stężenie β -hCG występuje u 40–60% chorych na nienasieniaki jądra i u 15–20% chorych na zaawansowane nasieniaki jądra. Nowotwory germinalne wytwarzają pełną cząstkę hCG (holo-hCG). W diagnostyce oznacza się zwykle jedynie podjednostkę β -hCG. Stężenie β -hCG koreluje z masą guza [1]. Podwyższone stężenie β -hCG może towarzyszyć innym nowotworom, w tym rakowi pęcherza moczowego, nowotworom regionu głowy i szyi, nowotworom układu pokarmowego, nowotworom neuroendokrynnym, a w przypadku kobiet także nowotworom trofoblastu, rakowi szyjki macicy i trzonu macicy.

Zmniejszanie stężenia STM zgodne z ich czasem półtrwania świadczy o pełnej eliminacji nowotworu, natomiast utrzymujące się podwyższone miana STM — o przetrwałej chorobie. W przypadku braku cech rozsiewu w badaniach obrazowych rozpoznaje się tak zwaną chorobę ukrytą, stanowiącą wskazanie do chemioterapii [3]. W okresie obserwacji po leczeniu radykalnym seryjne pomiary STM mają na celu wczesne wykrycie

nawrotu. W leczeniu nowotworów zarodkowych jądra wczesne rozpoczęcie leczenia poprawia rokowanie, stąd staranna obserwacja chorych ma rzeczywiste znaczenie kliniczne. Wzrost stężenia STM często poprzedza pojawienie się zmian w badaniach obrazowych. Dlatego w przypadku samodzielnego nawrotu biochemicznego zaleca się leczenie systemowe [3]. Chociaż podwyższone stężenia STM wskazują na obecność choroby (jawnej lub ukrytej) oznaczenia powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na ryzyko fałszywie dodatnich wyników. Możliwe przyczyny fałszywie dodatnich wyników pomiaru hCG przedstawiono w tabeli 1 [1, 4–7].

Opis przypadku

W styczniu 2013 roku 29-letni mężczyzna zgłosił się do urologa z powodu powiększenia lewego jądra. W badaniu ultrasonograficznym (USG) stwierdzono guz o średnicy 5 cm. Chorego skierowano do Kliniki Urologii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu. W dniu 29.01.2013 roku przeprowadzono zabieg orchidektomii lewostronnej drogą pachwinową. W badaniu histopatologicznym rozpoznano nowotwór zarodkowy o mieszanym utkaniu (rak zarodkowy — 60% utkania guza, niedojrzały potworniak — 30%, guz pęcherzyka żółtkowego — 5%, nasieniak — 5%), nie stwierdzono naciekania naczyń, powrózka nasiennego ani osłonki białawej (pT1). Stężenia STM po zabiegu wynosiły: β -hCG — 0,2 mIU/ml, AFP — 1,4 ng/ml, LDH — 206 IU/l. W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej oraz miednicy nie wykazano rozsiewu. Stopień zaawansowania nowotworu oceniono jako IA. Choremu zaproponowano aktywną obserwację. Wyniki badań obrazowych oraz STM w okresie pierwszych 9 miesięcy obserwacji nie wykazywały cech nawrotu. W dniu 15.10.2013 roku chory zgłosił się na kolejną wizytę kontrolną. Wartość stężenia podjednostki β -hCG wynosiła 26,75 IU, stężenia AFP i LDH nie przekraczały górnej granicy normy. W badaniu TK klatki piersiowej opisano zmianę w okolicy prawego kąta przeponowo-sercowego przemawiającą za łagodną torbielą celomatyczną. W TK

Tabela 1. Przyczyny fałszywych wyników oznaczenia ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG)

Zespół lizy guza podczas pierwszego cyklu chemioterapii
Kompensacyjne wytwarzanie przysadkowej hCG oraz hormonu luteinizującego (LH) na skutek hipogonadyzmu (dochodzi wówczas do reakcji krzyżowej z przeciwciałami stosowanymi do oznaczeń hCG)
Obecność heterofilnych przeciwciał, zwłaszcza skierowanych przeciw mysim immunoglobulinom
Obecność przeciwciał przeciw β -hCG lub białek wiążących
Obecność autoprzeciwciał, które wiążą się z fragmentem Fc przeciwciał klasy IgG
Stosowanie kanabinoidów
Stosowanie egzogennej hCG

β -hCG (*beta human chorionic gonadotropin*) — podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej; IgG — immunoglobuliny

jamy brzusznej i miednicy nie wykazano odchyłań. Wyznaczono termin przyjęcia na oddział chemioterapii. W dniu 22.10.2013 roku pacjent zgłosił się w celu rozpoczęcia leczenia. Podczas zbierania wywiadu chorego zapytano o stosowanie kanabinoidów. Przyznał, że przed wykonaniem badań laboratoryjnych palił marihuanę. Powtórzono badanie STM — w wynikach zaobserwowano zmniejszenie stężenia β -hCG do wartości prawidłowych (0,2 IU/ml). Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w granicach normy.

Odstępiono od leczenia, stwierdzając fałszywie dodatni wynik oceny STM. Chorego wypisano z oddziału z zaleceniem zgłoszenia się na wizytę kontrolną za miesiąc z wynikami STM oraz zaprzestania używania kanabinoidów.

Dyskusja

Surowicze markery nowotworowe są przydatne w obserwacji chorych na zarodkowe nowotwory jądra. Pomimo znacznej czułości i swoistości testów nie zawsze ich podwyższone stężenie świadczy o nawrocie. Najczęstszą przyczyną fałszywie dodatnich wyników pomiaru β -hCG jest obecność heterofilnych przeciwciał [7]. Wśród innych przyczyn wymienia się czynniki zależne od stylu życia chorego, takie jak stosowanie kanabinoidów lub egzogennej hCG. Autorzy opublikowanego w 2014 roku raportu Biura Narodów Zjednoczonych do spraw narkotyków i przestępczości (UNODC, *United Nation Office on Drugs and Crime*) szacują, że na świecie 125–227 milionów ludzi w przedziale wiekowym od 15 do 64 lat stosuje kanabinoidy [8]. Polska należy do krajów o utrwalonej i wieloletniej tradycji palenia marihuany. Nałogowe palenie marihuany jest rozpowszechnione zwłaszcza wśród ludzi młodych. W literaturze opisano pojedyncze przypadki wzrostu β -hCG u palaczy marihuany [9]. W innych, większych próbach nie potwierdzono wyników tych obserwacji [10]. Nie obserwowano natomiast zwiększenia stężenia hCG u chorych na rozsiane nowotwory jądra, u których stosowano syntetyczne kanabinoidy w profilaktyce przeciwwymiotnej [11]. Przyczyny opisywanych fałszywie dodatnich pomiarów hCG u osób stosujących kanabinoidy nie są w pełni poznane. Być może wiążą się z pobudzeniem przysadki i reakcją krzyżową hormonów przysadki z przeciwciałami stosowanymi do oznaczeń hCG. U osób regularnie stosujących kanabinoidy często występuje ginekomastia [12]. To zjawisko tłumaczone jest chemicznym podobieństwem estradiolu oraz składnika marihuany — delta 9-tetrahydrokannabinolu. Oba związki są węglowodorami policyklicznymi i zawierają pierścienie fenolowe. Poza bezpośrednim działaniem na gruczoł piersiowy kanabinoidy mogą pobudzać wy-

tworzenie prolaktyny w przysadce. Ponieważ przetwory konopi indyjskich należą do najbardziej rozpowszechnionych narkotyków, w praktyce należy uwzględnić ryzyko uzyskania fałszywie dodatnich wyników pomiarów β -hCG. Inną przyczyną podwyższonego stężenia β -hCG jest stosowanie egzogennej hCG w celu zmniejszenia objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem steroidów anabolicznych (hipogonadyzm przysadkowy spowodowany zahamowaniem wytwarzania hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) [13, 14]. Opisano dwa takie przypadki. U obu chorych wykonano komplet badań obrazowych i laboratoryjnych. Podobnie jak u palaczy marihuany — dla wykluczenia nawrotu zasadniczy okazał się wywiad, chociaż chorzy niechętnie przyznają się do stosowania kanabinoidów, steroidów anabolicznych i egzogennej hCG. W sytuacjach wątpliwych zaleca się powtórzenie badania. Jeśli istnieje podejrzenie, że fałszywie dodatni wynik jest spowodowany obecnością przeciwciał heterofilnych, należy wykonać oznaczenie β -hCG zarówno w moczu, jak i surowicy, oraz wykonać ponowne oznaczenie β -hCG w surowicy za pomocą innego testu, na przykład immunometrycznego z techniką dwustronnego wiązania zamiast testem radioimmunologicznym z podwójnymi przeciwciałami [7, 15].

Wnioski

Do interpretacji wyników pomiaru STM należy podchodzić z rozwagą. Choć fałszywie dodatnie wyniki występują rzadko, powinno się je brać pod uwagę. Izolowany wzrost stężenia STM u chorych na zarodkowe nowotwory jądra jest podstawą do rozpoznania nawrotu i wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. W opisanym przypadku zebranie starannego wywiadu oraz powtórne oznaczenie β -hCG zaoszczędziło choremu niepotrzebnej chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H. i wsp. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin. Chem.* 2008; 54: e11–e79.
2. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Mann K. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur. Urol.* 1997; 32: 16–22.
3. Oldenburg J., Fossa S.D., Nuver J. i wsp. Testicular Seminoma and Non-Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (supl. 6): vi125–vi132.
4. Gilligan T.D., Seidenfeld J., Basch E.M. i wsp. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3388.
5. Kricka L.J. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin. Chem.* 1999; 45: 942.

6. Stenman U.H., Alftan H., Hotakainen K. i wsp. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 549.
7. Ballieux B.E., Weijl N.I., Gelderblom H., van Pelt J., Osanto S. False-positive serum human chorionic gonadotropin (hCG) in a male patient with a malignant germ cell tumor of the testis: a case report and review of the literature. *Oncologist* 2008; 13: 1149–1158.
8. http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.
9. Garnick M.B. Spurious rise in human chorionic gonadotropin induced by marihuana in patients with testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1177.
10. Braunstein G.D., Thompson R., Gross S., Soares J.R. Marijuana use does not spuriously elevate serum human chorionic gonadotropin levels. *Urology* 1985; 25: 605.
11. Hogan P., Sharpe M., Smedley H., Sikora K. Cannabinoids and hCG levels in patients with testicular cancer. *Lancet* 1983; 322: 1144.
12. Harmon J., Aliapoulos M.A. Gynecomastia in marihuana users. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 936.
13. Aherne N.J., Small C.A., McVey G.P., Fitzpatrick D.G., Armstrong J.G. Abnormal hCG levels in a patient with treated stage I seminoma: a diagnostic dilemma. *World J. Surg. Oncol.* 2008; 25: 68.
14. Wylie J.P., Logue J.P. Pitfalls of hCG monitoring in Stage I seminoma. *Clin. Oncol.* 1998; 10: 131–132.
15. Vaitukaitis J.L. Human chorionic gonadotropin — a hormone secreted for many reasons. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 324–326.