

Tumormarkerek szerepe a hormonrendszeret érintő daganatos betegségek diagnosztikájában

**Endokrinológiai és anyagcsere betegségek
laboratóriumi diagnosztikája
Kötelező szintentartó tanfolyam**

**Dr. Igaz Péter
MTA doktora
Egyetemi docens
SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika**

Tumormarkerek az endokrin szervek betegségeiben

- **Tumormarkerek: daganatok diagnózisa, szűrővizsgálatok, követés**
- **Hormonok**
 - Kalcitonin, gastrin, β -HCG stb.
- **Hormonkötő fehérjék**
 - thyreoglobulin
- **Hormonmetabolitok**
 - 5-HIAA, katekolamin metabolitok
- **Egyéb fehérjék**
 - Chromogranin A, CA-125

Tumormarkerek jelentősége a pajzsmirigyák követésében

- **1. Differenciált pajzsmirigyák**
 - Papilláris carcinoma
 - Follicularis carcinoma

Thyreoglobulin

- **2. Medulláris pajzsmirigyák**

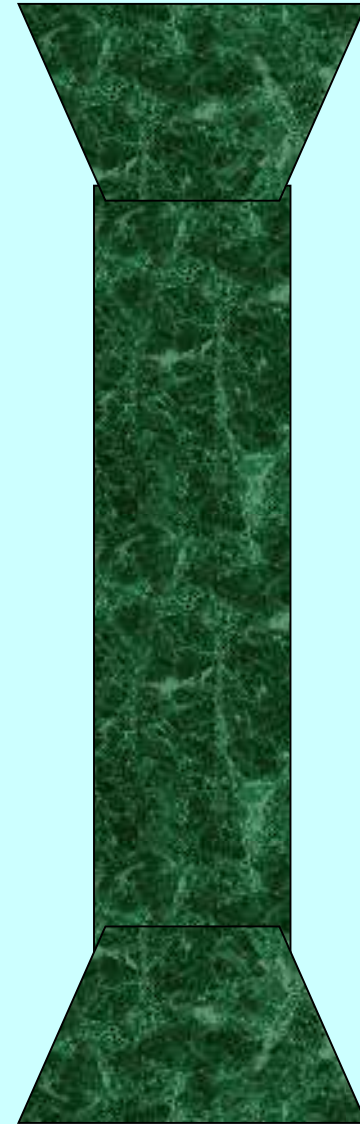
Kalcitonin, CEA

**A DIFFERENCIÁLT
PAJZSMIRIGYRÁK
TUMORMARKEREI ÉS
POSZTOPERATÍV KÖVETÉSE**

Szérum Thyreoglobulin



^{131}I -scintigraphia



A thyreoglobulin (TG) főbb jellemzői

- A TG (szinte kizárólag) a pm-ben termelődik.
- A TG szérumkoncentrációja a pajzsmirigy tömegével arányos.
- Hosszú (65 órás) féléletideje van, vérből történő teljes eltűnéséhez totális thyreoidectomia után kb. 1 hónap kell.
- A TG elsősorban a differenciált pm. rákokra alkalmazható, de a daganat differenciáltsági foka nem feltétlenül korrelál a TG-székrecióval.
- A TG nemcsak malignus pajzsmirigybetegségek esetén emelkedik, pl. Graves-Basedow-kór, thyreoiditis.
- **A TG szérumszintje pajzsmirigyrák diagnózisára nem alkalmas, fő jelentősége a posztoperatív követésben van.**

A thyreoglobulin ellenes antitestek

- A TG-ellenes antitestek a TG meghatározást zavarják.
- Gyakoriak Graves-Basedow-kórban és Hashimoto-thyreoiditisben.
- A poliklonális anti-TG antitestek mind a RIA, mind az immunometriás méréseket zavarják.
- Anti-TG antitestek jelenlétében a TG mérés negatív prediktív értéke nem érvényesül.
- Az anti-TG antitestek szintje is lehet prognosztikai faktor, műtét és radiojód abláció után is mért anti-TG szintek recidiva lehetőségét jelezheti.

TG a gyakorlatban 1.

- A differenciált pm. rákok 2/3-ában növekedett a szérum TG.
- A TG meghatározást az FNAB előtt, vagy legalább azt követően 2 héttel célszerű végezni.
- A posztoperatív TG monitorizálás érzékenysége akkor a legjobb, ha a daganat kicsi (átmérő < 2 cm) és a preoperatív TG koncentráció magas.

TG a gyakorlatban 2.

- Thyreoidectomya után cél, hogy a reziduális pm. szövet 2 g alatt maradjon. Ilyen esetben a szérum TG-szint 2 ng/ml alá kell csökkenjen (TSH <0,1 mIU/l).
- A szérum TG mérése nem szupprimált TSH esetén a legérzékenyebb.
- A pajzsmirigyhormon substitutio megvonása ill. rekombináns TSH adása (2x0.9 mg i.m.) esetén a TG mérés érzékenysége 85-95 % is lehet.
- Ideális esetben a TSH > 30 mIU/l.

Pajzsmirigyhormon substitutio megvonás vagy rekombináns TSH?

- Mindkettő hatékony, mind a szérum TG mérésre, mind a ^{131}I -scintigraphia céljára.
- Az L-Thyroxin substitutio megvonásának hátránya lehet, hogy a tartósan magas TSH a residualis daganat növekedését elősegítheti ill. a iatrogén hypothyreosis rontja az életminőséget.
- A rekombináns TSH beadása után 4 nappal mért szérum TG érzékenysége közel 100 %-os 2 ng/ml-es és 97 %-os 5 ng/ml-es küszöb esetén.

A ^{131}I -scintigraphia és a szérum TG nem helyettesíti egymást, kiegészítve alkalmazandók

- **A nyaki recidivák kérdésében sem a szérum TG, sem a ^{131}I -scintigraphia önmagában nem definitív.**
- **A TG-szekréción és a radiojód (Na-I szimporter) felvétel egyes esetekben elválhat.**
 - **Nem ritka, hogy egyes daganatok TG-t szekretálnak, de nem veszik fel a radiojódot.**
 - **Ritkábban előfordul az is, hogy radiojódot felvesznek, de TG-szekrécións képességük elvész.**
- **A szérum TG és a scintigraphia független jelei a residualis ill. metasztatikus betegségnek.**

A diszkordáns szérum TG és ^{131}I -scintigraphia lehetséges okai

- **TG↑, neg. scintigraphia**

- Diffúz, kis metastasisok.
- Intakt TG-szekréción, hiányzó jodid felvétel.
- A TSH elegendő a TG szintéziséhez, de nem elég a radiojód felvételhez.
- TG-antitestek
- Hamis pozitív eredmény

- **Poz. scintigraphia, neg. TG**

- TG-antitestek
- TG szintézis vagy szekréción képtelensége
- Immun-inaktív TG

A szérum TG „normális” értékei különböző pajzsmirigy állapotokban

	TSH mIU/l	Szérum TG ng/ml
normális	0.4-4.0	3-40
norm., suppr. TSH	<0.1	1.5-20
lobectomy	<0.1	<10*
teljes thyroidectomy	<0.1	<2
	nem szupprimált	<5 (?)**

*Nem megbízható. **Teljes thyroidectomy és megfelelő radiojódt abláció után akármekkora szérum TG kórosnak tekintendő.

A MEDULLÁRIS PAJZSMIRIGYRÁK

Kalcitonin az MTC diagnózisában

- A TG-vel ellentétben a kalcitonin nemcsak postoperatív követésre, hanem preoperatív diagnózisra is alkalmas.
- Mekkora szérumszintű kalcitonin koncentráció gyanús MTC-re?
 - Elisei és mtsai (2004) 10864 pm. göb miatt vizsgált beteg 0.43 %-ában (44 beteg) találtak emelkedett (>14.5 pg/ml) CT szintet. 42 betegben MTC-t, 2-ben C-sejt hyperplasiát találtak.
 - Gibelin és mtsai (2005) ezzel szemben csak a 145 pg/ml feletti alap és 209 pg/ml feletti pentagastrin stimulált CT-szint esetében találtak MTC-t.

Posztoperatív követés

- **Tumormarkerek: Kalcitonin (CT), CEA.**
- **Az alap kalcitonin mellett a pentagastrin (0.5 µg/tskg) ill. Ca (2 mg/tskg) stimuláció hatékonyan alkalmazható.**
- **Protonpumpa gátlók az endogén gastrin stimulációján keresztül emelik a CT szintet, próbaként felhasználható (pl. 4 napig 2x20 mg omeprazol).**
- **Hatékony scintigraphia nem ismert, a máj metastasisainak kimutatása különösen problémás (laparoscopia?).**

A preoperatív CT és az MTC prognózisa (Machens et al., JCEM, 2005)

- **A preoperatív CT-szint (normális <10 pg/ml) a tumorméret és a biokémiai remisszió előrejelzője lehet.**
 - **10-40 pg/ml szérumban CT nyirokcsomó metastasisokat**
 - **150-400 pg/ml távoli metastasisokat, agresszív növekedést**
 - **>3000 pg/ml feletti preoperatív CT esetén biokémiai remisszió nem volt elérhető.**

A preoperatív CEA az MTC prognózisában (Machens & Dralle, J Clin Oncol, 2006)

- Preoperatív CEA > 30 ng/ml esetén a betegek 70 %-ában centrális és laterális nyirokcsomó érintettség észlelhető.**
- Preop. CEA > 100 ng/ml, ez az arány 90 %.**
- Preop. CEA > 100 ng/ml, gyakori contralaterális és távoli metastasisok.**

A kalcitonin koncentrációjának változása thyreoidectomiát követően

- A kalcitonin szérumszint csökkenése, normalizálódása sikeres műtét után nagy variabilitást mutat.
- A betegek egy részében 24 órán belül normalizálódik, másokban akár hetekig is tarthat.
- Ghirelli és mtsai 33 beteget vizsgálva azt találták, hogy azon betegekben, akikben 3 napon belül normalizálódott a kalcitonin értéke nem volt relapsus 1 éven belül, míg a többiek 80 %-ában kialakult.
- A preoperatív szérum kalcitoninnak prognosztikai jelentősége lehet, a kalcitoninszint posztoperatív csökkenése ennek függvénye.

A kalcitonin megkettőződési idő (CDT) és az MTC prognózisa

- **3 csoport, átlagos követési idő 9.6 év**
 - 1. CDT > 2 év – alacsony kockázat
 - MTC-vel összefüggő haláleset nem volt
 - 2. CDT: 0.5-2 év – intermedier kockázat
 - csak a betegek 1/3-a élt a vizsgálat végéig
 - 3. CDT < 0.5 év – magas kockázat
 - Túlélés 0.5-13.3 évig

**INTRAOPERATÍV
HORMONMEGHATÁROZÁS?**

A thyreoglobulin, kalcitonin és parathormon féléletideje

	Féléletidő
Thyreoglobulin	65 h
Kalcitonin	10-20 min., 26 h*
Parathormon	<2 min.

**A kalcitonin különböző féléletidejének oka nem ismert.
Elképzelhető, hogy polimer molekulák képződése áll háttérben.**

Intraoperatív pentagastrin-teszt MTC-ben? (Scheuba és mtsai, Surgery, 2007)

- Az intraoperatív kalcitonin a nyirokcsomó-érintettségtől függetlenül igen változatos volt.**
- A pentagastrin-stimulált kalcitonin ugyanakkor a nyirokcsomóáttétekkel járó és azok nélkül jelentkező MTC esetén jelentősen különbözött.**
- A pentagastrin stimuláció alkalmasnak tűnik 2-nél több nyirokcsomó metastasis kimutatására, a micrometastasisok kimutatására azonban nem az.**

Hypophysis-daganatok markerei

- **Prolactinoma – prolaktin**
- **Acromegalia – IGF-1**
- **Cushing-kór – ACTH, kortizol**
- **TSH-termelő adenoma - TSH**

NEUROENDOKRIN DAGANATOK

Carcinoid syndroma

- Elsősorban szerotonin túltermelés következtében kialakuló paraneoplasztikus syndroma.
- **Fő tünetei:**
 - Flushing – jellegzetesen izzadás nélkül
 - Hasmenés
 - Bronchoconstrictio, fulladás
 - Jobb szívfél eltérések (cardiomyopathia)
 - pellagra
- **Hormonális eltérések:**
 - Emelkedett szérum chromogranin A és vizelet 5-HIAA ürítés.

5-HIAA

- Szerotonin metabolit.
- Carcinoid syndroma esetén szenzitivitása 70 %, specificitása 90 %.
- Prognosztikus faktornak nem alkalmas.
- Veseelégtelenség, hemodialízis hamis negatív eredményt adhat.
- Malabsorptio esetén hamis pozitív eredmény alakulhat ki (fokozott vizelet triptofán ürítés)
- Körülményes gyűjtés (sötét üvegben, savas pH mellett).
- Étrendi hamis pozitivitás: szilva, ananász, banán, padlizsán, paradicsom, avokádó,ogyoró – 3 nappal a gyűjtés előtt ne fogyasszák
- Számos gyógyszer befolyásolja ürítését

A gastrinoma laboratóriumi diagnózisa

- 1000 pg/ml feletti gastrinszint gastrinomára diagnosztikus
- Gastrin számos egyéb okból is növekedhet: achlorhydria, H. pylori, veseelégtelenség, rövidbél syndroma.
- **FONTOS:** PPI legalább 1 hetes-10 napos kihagyása szükséges gastrin meghatározás előtt
- <1000 pg/ml (200-1000 pg/ml) gastrinszint esetén szekretinteszt végzése lenne szükséges (2 U/kg szekretin i.v., vérvétel -15, -1, +2, +5, +10, +15, +20 és +30 perccel) – a gastrinszint szekretin hatására történő 200 (mások szerint 120 pg/ml-es emelkedése gastrinomára utal)
- 24 h-s pH mérés (BAO >15 mmol/h) gastrinomára jellemző

Az insulinoma klinikuma

- Spontán hypoglycaemia tünetei, igazolt hypoglycaemia (se glu<2.2 mmol/l (mások szerint 3 mmol/l), tünetek glükóz adására megszűnnek – Whipple triász
- Neuroglycopenia tünetei + adrenerg tünetek.
- Elhízás – extrém fokú is lehet
- Gastrointestinalis (éhség, hányinger, hasi fájdalom)

Az insulinoma laboratóriumi diagnosztikája 1.

- **72 órás éhezési teszt**
- **A betegek 1/3-ánál 12 h-n belül, 80 %-uknál 24 h-n belül, 90 %-uknál 48 h-n belül spontán hypoglycaemia jelenik meg.**
- **Naponta 2-4 glükózkontroll + panaszok esetén.**
- **Egyidejű inzulin és C-peptid meghatározás.**
/Előfordulhat, hogy a C-peptid emelkedettsége kisebb, mivel az insulinoma sejtjei a C-peptidet szelektíven bontó Cathepsin B-t tartalmazhatnak./
- **Sulfonylurea szedése okozta hypoglycaemia komoly differenciáldiagnosztikai probléma.**

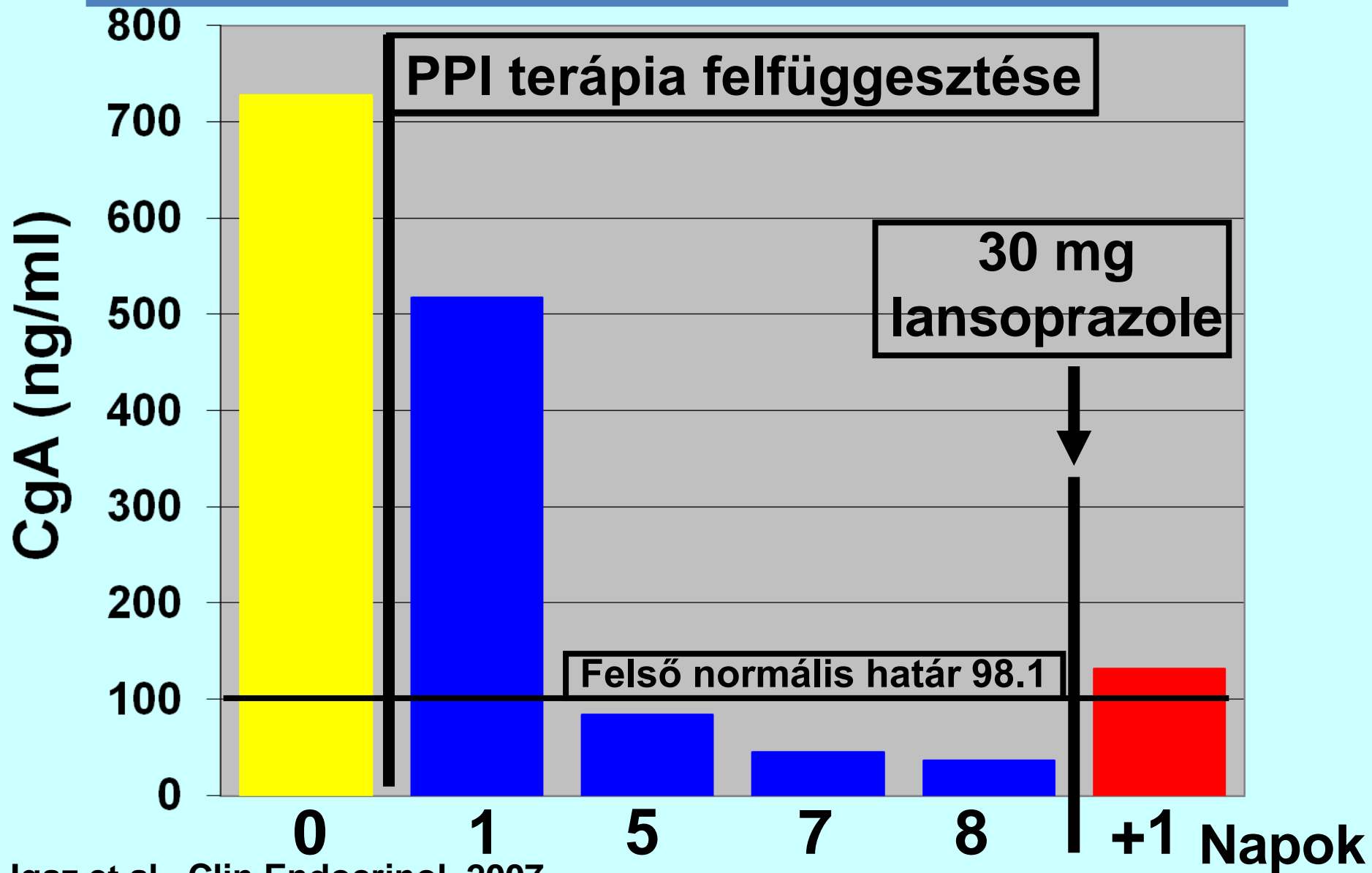
Az insulinoma laboratóriumi diagnosztikája 2. – insulinomára diagnosztikus eredmények

- **Se glu < 2.2 mmol/l (mások szerint 3 mmol/l)**
- **Egyidejű, mérhető inzulinszintek (>6 µU/l – 36 pmol/l)**
- **Az éhezés igazolására a teszt végén levett β-hidroxibutirát alkalmazható.**
- **Esetleg sulfanylurea mérés.**

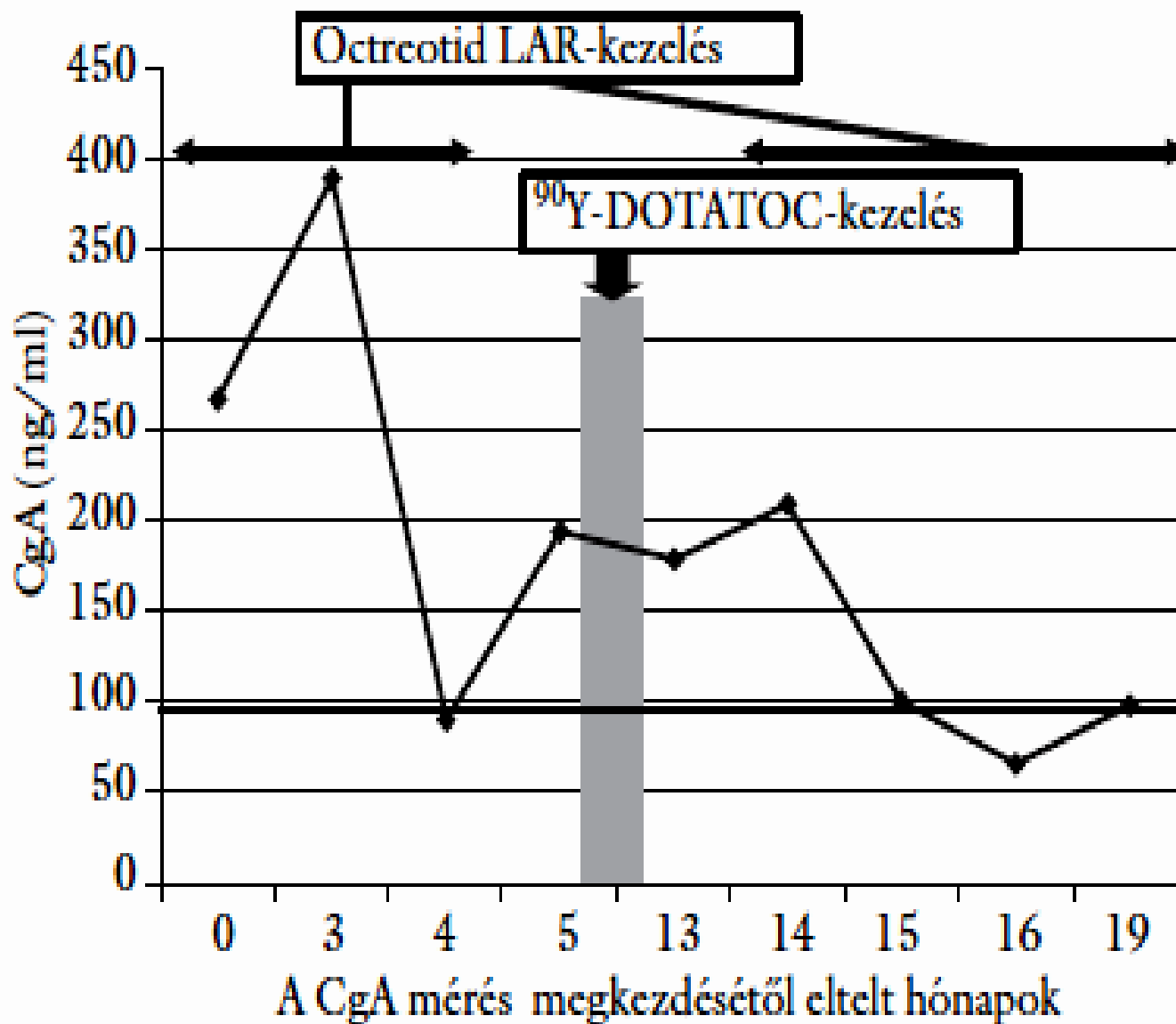
Chromogranin A alkalmazhatósága

- **Stabil szérumprotein.**
- **A CgA a legjobban alkalmazható általános tumormarker NET-ek esetén.**
- **A CgA szenzitivitása a daganat típusától és a daganattömegtől függ.**
- **A CgA emelkedése metasztatikus középbél carcinoidok esetében érzékenyebb, mint az 5-HIAA.**
- **A CgA értéke a daganattömeggel összefüggést mutat.**
- **Hamis pozitív CgA okai: rossz veseműködés, Parkinson-kór, kezeletlen hypertonia, terhesség, szteroidkezelés, chr. atrophias gastritis, savgátló (PPI)-kezelés**

A CgA a PPI elhagyása után 5 napon belül normalizálódott



A CgA szérumszintjének változása hormonálisan inaktív carcinoid esetében



A phaeochromocytoma biokémiai diagnosztikája

- **Biokémiai diagnosztika**

- **Vizelet: katekolaminok, metanefrinek, VMA**
- **Plazma: katekolaminok, metanefrinek**
- **Szérum chromogranin A.**

	Szenzitivitás	Specificitás
Plazma metanefrinek	99%	89%
Plazma katekolaminok	84%	81%
Vizelet katekolaminok	86%	88%
Vizelet metanefrinek (nem frakcionált)	77%	93%
VMA	64%	95%

A vizelet katekolamin-, metanefrin- és VMA-ürítést befolyásoló gyógyszerek és állapotok

	Gyógyszerek, vegyületek	Állapotok, betegségek
Ürítést növelik	Amfetamin Bronchodilatátorok Kokain Efedrin, szimpatomimetikumok Labetalol LevoDOPA Nitrátok	Carcinoid daganatok Diabeteses ketoacidosis Eclampsia Égés Hypoglycaemia Idegrendszeri betegségek Infarctus myocardii Psychosis, stress Porphyria (akut) Szívelégtelenség Stroke
Ürítést csökkentik	Rtg. kontrasztanyagok Fenfluramin	veseelégtelenség

TUMORMARKEREK A GONÁDOK DAGANATAIBAN

Ovarium carcinoma

- CA-125 glikoprotein antigén
- A korai ovariumcc.-k 50 %-ában, a késői stádiumú ovariumcc. 80 %-ában pozitív.
- Hamis pozitívitás gyakori:
 - endometriosis
 - méh leiomyoma
 - májcirrhosis ill. ascites
 - kismedencei gyulladásos kórképek
 - endometrium, emlő, tüdő és pancreasrák
 - pleurális vagy peritonealis folyadékgyülem
- HE4 – humán epididymis protein 4
- ROMA index (CA-125 és HE4, risk of malignancy algorithm)

Csírasejtes heredaganatok

- **3 széleskörűen használt tumormarker**
 - **β -HCG**
 - **AFP (alfa fötoprotein)**
 - **LDH**
- **A β -HCG és AFP a nem seminoma csírasejtes daganatok 80-85 %-ában emelkedett, a β -HCG az előrehaladott seminomák 20-25 %-ában pozitív**
- **Az LDH kevésbé érzékeny, a daganatok 40-60 %-ában pozitív**

PARANEOPLASZTIKUS ENDOKRIN SZINDRÓMÁK

A daganatok által szekretált főbb hormonok

- Hypercalcaemiát okozó mediátorok
 - Parathormonszerű peptid (PTHrP)
 - D-vitamin
 - PTH
- Vazopresszin
- ACTH
- IGF-II
- Egyebek: GHRH, kalcitonin, hCG, GH, CRH, eritropoetin, ANP, endothelin, renin, GI hormonok (GIP, somatostatin, PP, VIP stb.)

A paraneoplasztikus endokrin szindróma diagnózisának felállításához szükséges kritériumok

• Klinikai kritériumok

- 1. a hormontúltermelés daganattal kapcsolatba hozható
- 2. a hormon szérum vagy vizelet szintjei szokatlanul magasak
- 3. a hormontermelés nem gátolható
- 4. más ok kizárható
- 5. a daganat eltávolításával a betegség gyógyítható

• Kutatási kritériumok

- 1. A hormon vagy peptidhormon esetében mRNS-e a daganatszövetben kimutatható.
- 2. A hormont a daganatból izolált sejtkultúra is elválasztja.
- 3. A daganat artériás és vénás oldala között a hormon koncentrációgrádiense mérhető.

A főbb paraneoplasztikus endokrin szindrómák

- **1. daganathoz társuló hypercalcaemia**
- **2. antidiuretikus hormon túltermelés szindróma (SIADH: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)**
- **3. ectopiás ACTH szindróma**
- **4. daganathoz társuló hypoglycaemia**

Az ectopiás ACTH-szindróma diagnózisa

- Hormonális diagnózis
 - magas kortizol szintek (hiányzó diurnális ritmus – nyál és vér)
 - magas vizeletkortizol
 - dexamethasonnal nem szupprimálható (sem kis, sem nagy dosis)
 - CRH-val nem stimulálható
 - magas ACTH
 - kétséges esetben sinus petrosus kanülálás
- Egyéb peptidek is jelen lehetnek.
- Hypokalaemia, alkalosis gyakori (a kortizol a mineralokortikoid receptorhoz is kötődik, nagy koncentrációban az ezt védő 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 kapacitása kimerül)

A daganathoz társuló hypoglycaemia

- A hypoglycaemia nem szigetsejt-daganat (insulinoma) ill. a kiterjedt metastasisok vagy primer tumor okozta fokozott glükóz-felhasználás következménye.
- **Háttérében az inzulinszerű növekedési faktor 2 (IGF-2) elválasztása áll.**
- **Okai: mesenchymális daganatok – 50% (fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, mesothelioma), hepatocelluláris daganatok – 25%**
- **A daganatok 1/3-a retroperitonealis, 1/3-a intraabdominalis, maradék mellkasi lokalizációjú.**
- **Diagnózis: Hypoglycaemia (glu<2.2 mmol/l) mellett alacsony inzulin és C-peptid szint.**
- **IGF-2 konc. emelkedett lehet, de ezt ritkán mérjük**