

# A laboratóriumi medicina szerepe a pajzsmirigy carcinomák diagnózisában és a betegek követésében



Dr. Telkes Mária

2014.01.14

SZTE ÁOK SZAK Laboratóriumi  
Medicina Intézet



# A pajzsmirigy carcinomák

- ✦ A pajzsmirigy rákot a XVIII. század vége felé írták le először
- ✦ 150 évig a **sebészi kezelés** volt az egyetlen hatásos terápia
- ✦ 1946-ban kezdődött a **radiojód kezelés korszaka**
- ✦ Az évente felismert új esetek száma világszerte igen jelentősen megnőtt, egyes helyeken megkétszereződött
- ✦ Alacsony morbiditás és mortalitás, a jól gyógyítható daganatok közé tartozik

# A pajzsmirigy carcinomák típusai



- ✦ A **follicularis epithelsejtekből** kiinduló rosszindulatú daganatok:

- ✦ Papillaris pajzsmirigy carcinoma PCT **65-80%**
- ✦ Follicularis pajzsmirigy carcinoma FCT **10-15 %**

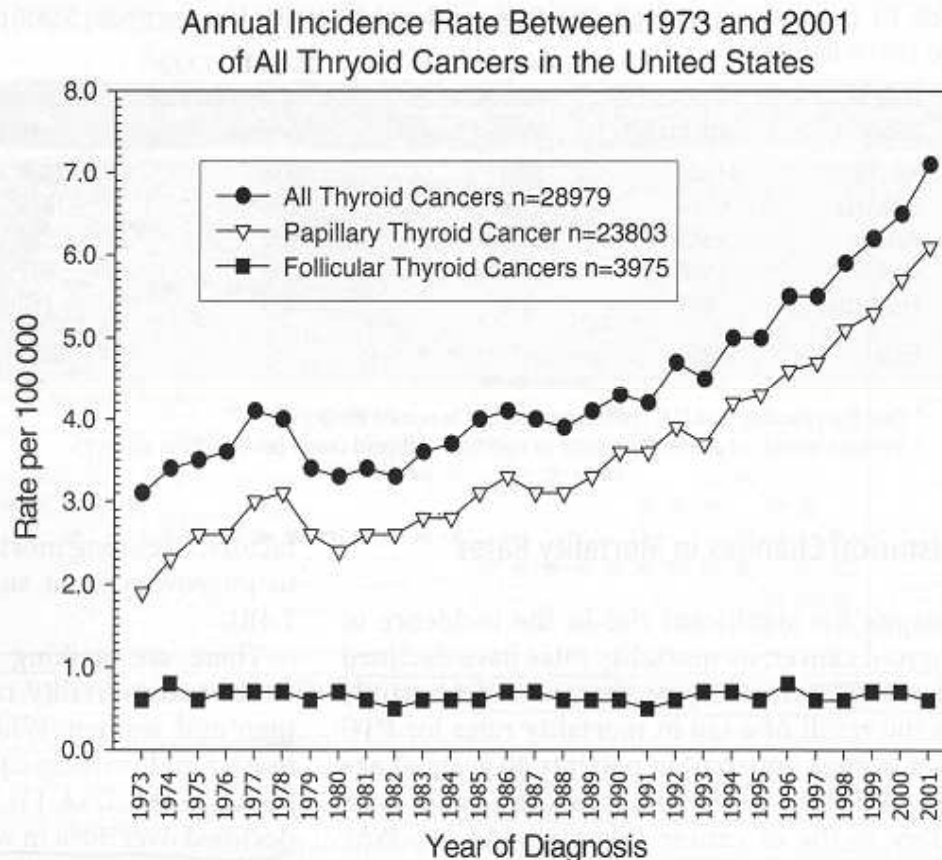
Ezeket számos morfológiai variációikkal együtt összefoglaló néven **follicularis eredetű differenciált pajzsmirigy carcinomáknak** nevezzük(DTC)

- ✦ **Anaplasticus** pajzsmirigy carcinoma **2-5 %**
- ✦ **Medullaris** pajzsmirigy carcinoma a parafollicularis C-sejtekből indul ki, calcitonin termelés jellemzi **5-7 %**
- ✦ **Egyéb malignus tumorok: 1-2%**
  - ✦ Lymphoma
  - ✦ Sarcoma
  - ✦ Metastasis

# A pajzsmirigy carcinomák előfordulása, külföldi adatok



Figure 1.2 Annual incidence rate of thyroid cancer in 28 979 patients according to the year of diagnosis from 1973 to 2001. (From SEER Public Use Program [3].)



Az incidencia a világ sok országában emelkedett 2003-ban USA-ban az új rákos esetek 1,6 %-a pajzsmirigy carcinoma 2013-ban ez 3,6 %-ra becsült (SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results Program statisztikája)



# Mi az oka a pajzsmirigy carcinoma incidencia emelkedésének?

- ✦ A növekedés kizárólag a **papillaris carcinomát** érinti, feltételezett okok:
  - ✦ ionizáló sugárzás
  - ✦ jód profilaxis
  - ✦ a hisztológiai kritériumok változása (klinikailag korábban nem fontos neoplasiák megítélése változott)
  - ✦ ultrahang diagnosztika elterjedése miatt az ún. **incidentaloma**, azaz a véletlenszerűen felfedezett carcinoma számának emelkedése

# A pajzsmirigy carcinomák korcsoport és nem szerinti előfordulása, külföldi adatok

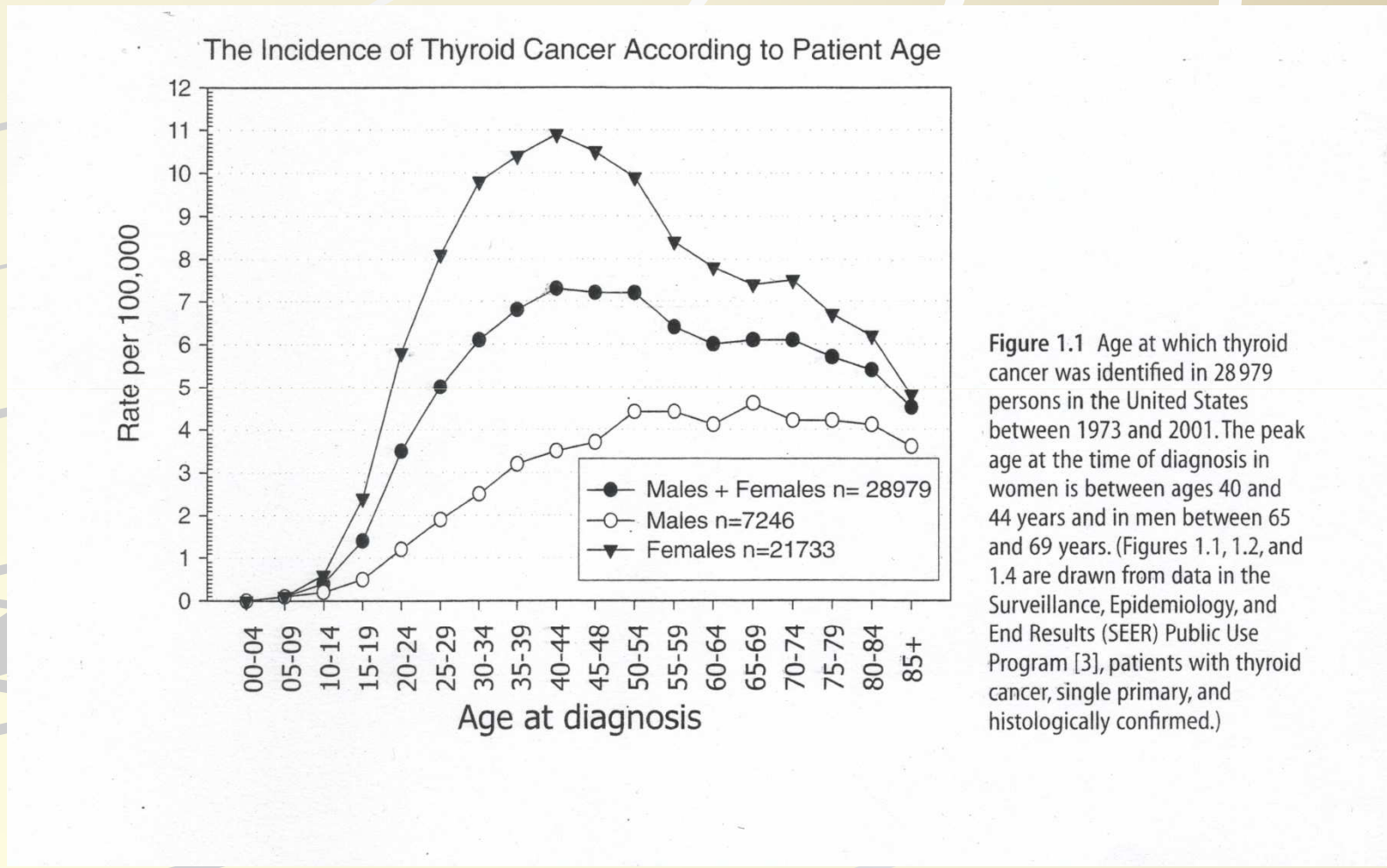
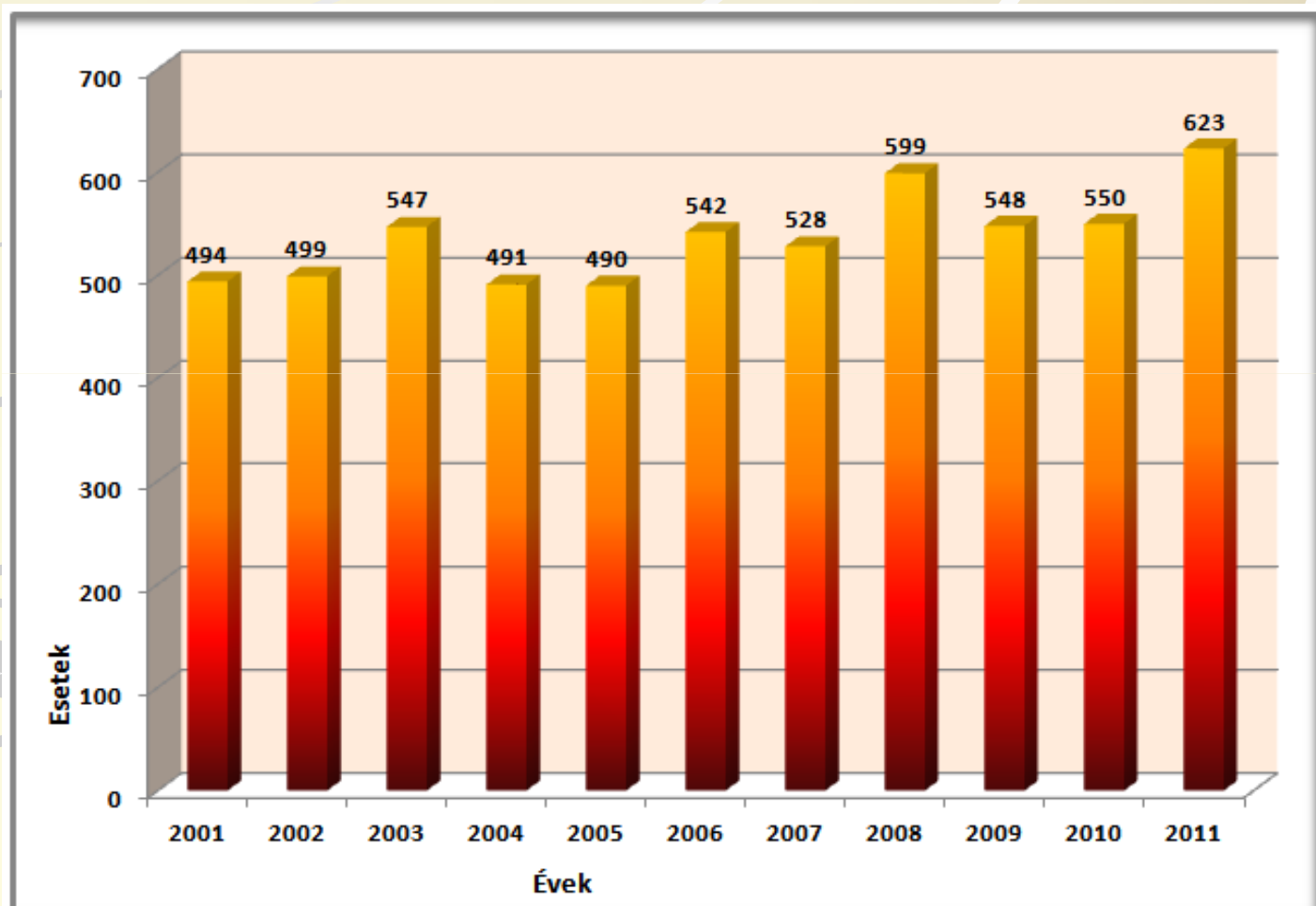


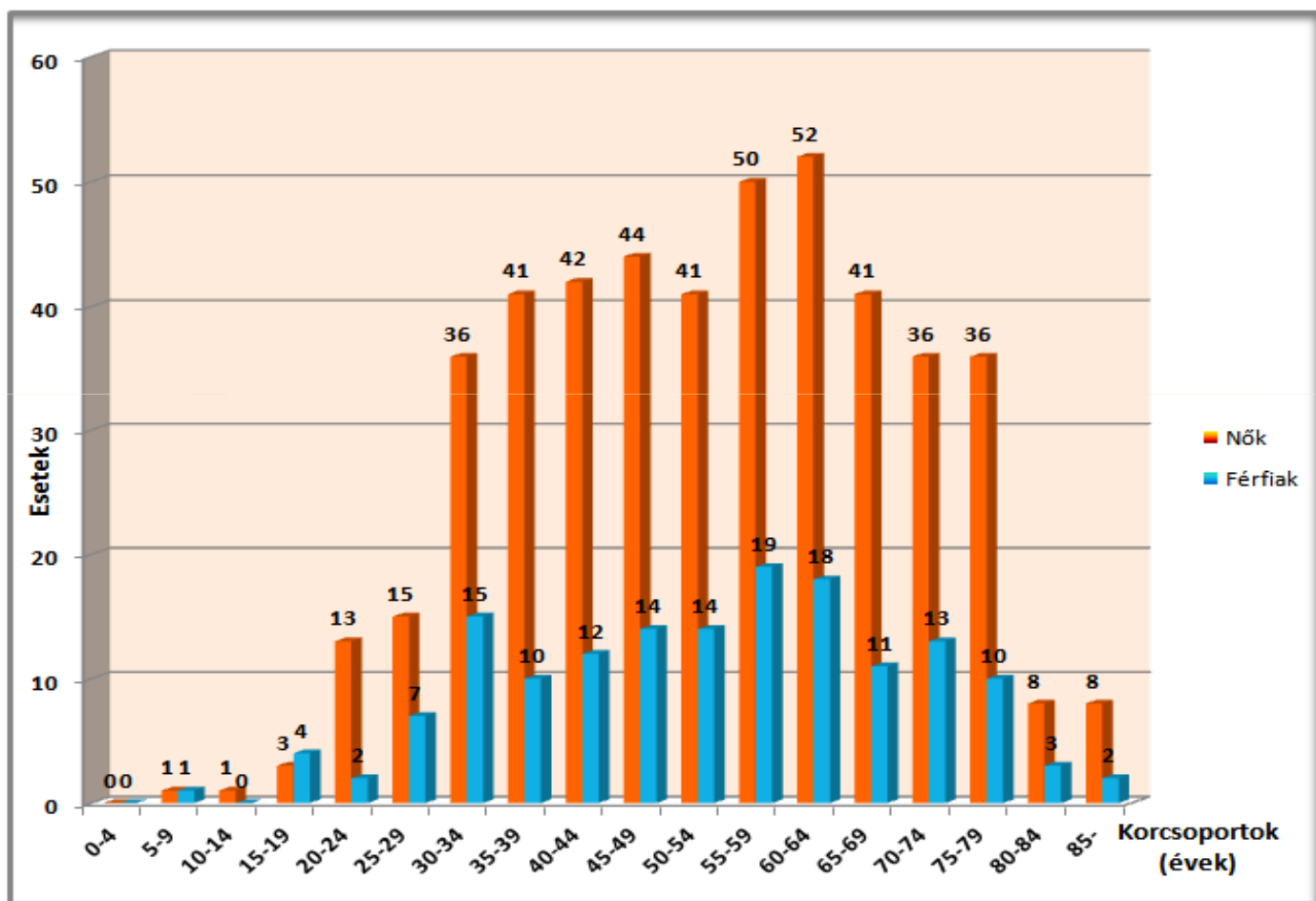
Figure 1.1 Age at which thyroid cancer was identified in 28 979 persons in the United States between 1973 and 2001. The peak age at the time of diagnosis in women is between ages 40 and 44 years and in men between 65 and 69 years. (Figures 1.1, 1.2, and 1.4 are drawn from data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Public Use Program [3], patients with thyroid cancer, single primary, and histologically confirmed.)

# A pajzsmirigy carcinomák előfordulása, hazai adatok 2001-2011 között az új esetek száma



Forrás: Országos Onkológiai Intézet: Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ

# A pajzsmirigy carcinomák korcsoport és nem szerinti előfordulása, hazai adatok



2011-ben felfedezett és bejelentett új esetek száma

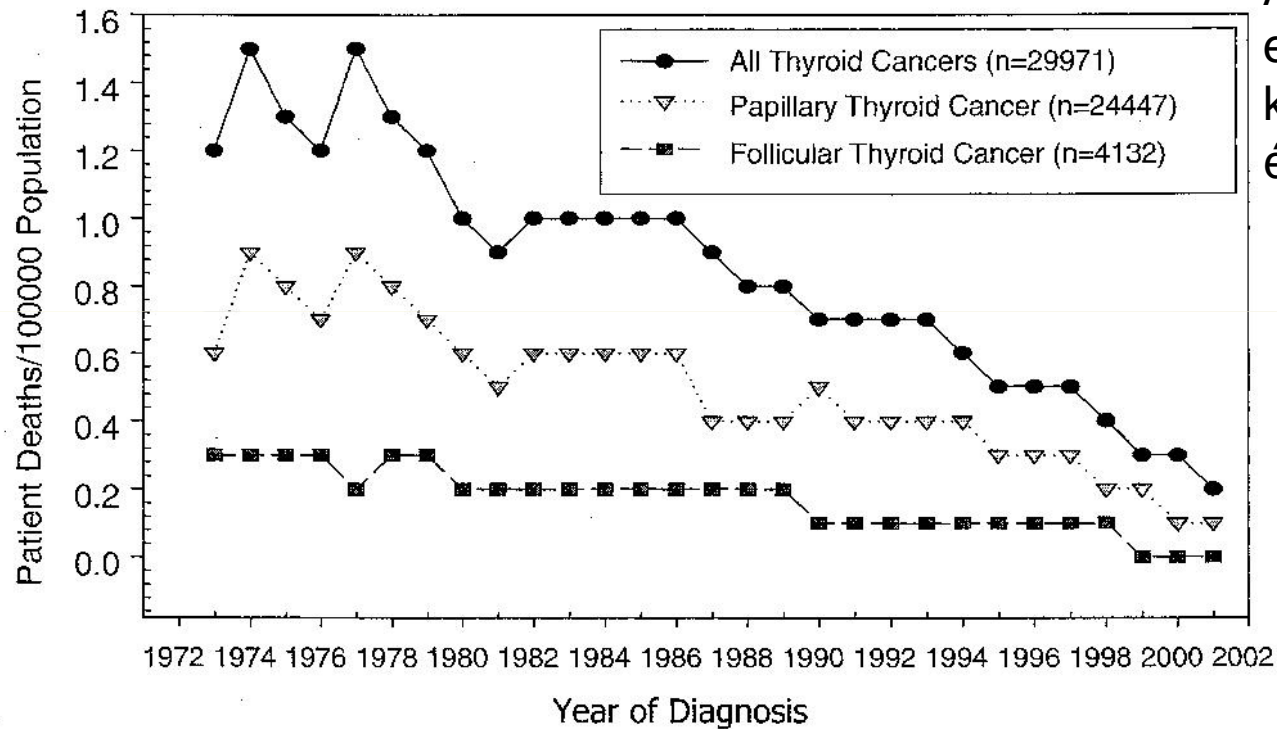
Forrás: Országos Onkológiai Intézet: Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ



# A pajzsmirigy carcinoma mortalitási adatai



Thyroid Cancer Death Rates per 100000 Persons  
According to Year of Diagnosis



Az incidencia növekedése ellenére a mortalitás 50%-kal csökkent az elmúlt 3 évtizedben

10-Year Cancer-Specific Survival Rates  
According to Years of Diagnosis

# A pajzsmirigy carcinomák prognózisát befolyásoló tényezők



- ✦ **Tumor recidiva:** kezdeti terápiától függően a betegek 20-30 %-ának alakul ki az évtizedek során
  - ✦ lokális recidiva
  - ✦ távoli áttét
- ✦ **Szövetteni típus** és más egyéb tumor jellemzők (méret, lokális tumor invázió, a tumor jódfelvevő képessége)
- ✦ **Beteg életkora:** gyermekkorban és idősebb korban rosszabb prognózis
- ✦ **Beteg neme:** férfiaknál a halálozási arány nagyobb
- ✦ **Graves kór:** ha egyidejű aktív Graves kór is jelen van a TSH receptor antitest fokozza a tumor növekedését, a tumor agresszívabb

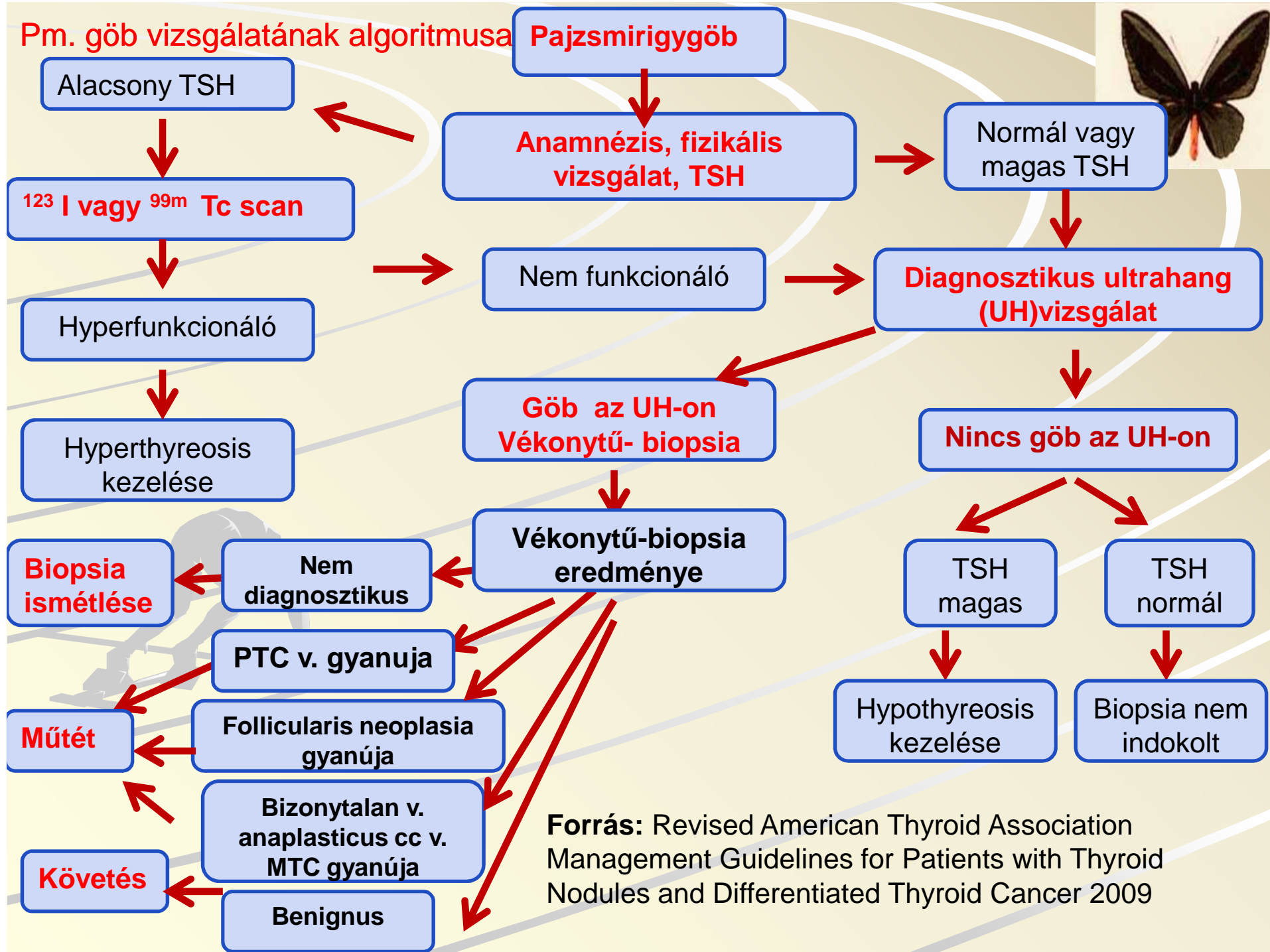
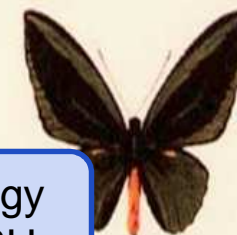


# A pajzsmirigygöb/carcinoma diagnosztikája



# Pm. göb vizsgálatának algoritmus

## Pajzsmirigygöb



**Forrás:** Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2009

# Milyen laboratóriumi vizsgálat javasolt pajzsmirigygöb/carcinoma esetén?



- ✦ A pajzsmirigy funkció tisztázására szérumban **TSH** mérés
- ✦ A **thyreoglobulin(Tg)** mérése nem ajánlott preoperatíván, mivel a szérumban Tg emelkedett benignus és malignus pajzsmirigy kórképekben is
- ✦ Szérumban **calcitonin** mérés: bazális és stimuláció után, szűrés kérdése ellentmondó adatok
- ✦ Molekularis markerek meghatározása bizonytalan citológia esetén (BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR $\gamma$ , galectin-3)

# Klinikai leletek, amik a pajzsmirigy carcinoma gyanúját megerősítik



## ✦ Kifejezett gyanú:

- ✦ Pajzsmirigy carcinoma a családi anamnézisben (medullaris, nonmedullaris)
- ✦ Rapid tumornövekedés
- ✦ Szilárd vagy nagyon kemény göb
- ✦ Környezettel való összekapaszkodás
- ✦ Hangszálak bénulása
- ✦ Stridor
- ✦ Nagy regionális nyirokcsomók
- ✦ Távoli áttét
- ✦ Kompresszió tünetei, nyelészavar, rekedtség

## ✦ Mérsékelt gyanú:

- ✦ Életkor <20 év>70 év
- ✦ Fej és nyak tájék besugárzása az anamnézisben

# A follicularis eredetű differenciált pajzsmirigy carcinoma kezelése



✦ Műtéti kezelés

✦ Kiegészítő radiojód(RAI)-abláció és kezelés

✦ Gondozás

# A differenciált pajzsmirigy carcinoma kezdeti terápiájának a célja



- ✦ Eltávolítani a primer tumort a metastasisokkal és a pm. tokon kívüli terjedésével együtt **totalis vagy near-total thyreoidectomia**
- ✦ Csökkenteni a kezeléssel kapcsolatos morbiditást
- ✦ **Lehetővé tegye a pontos prognózis becslést, ami segíti a beteg követését**
- ✦ Indokolt esetben lehetővé tegye a radiojód kezelést
- ✦ Hosszú távú követés biztosítása
  - ✦ radiojód egésztest scan
  - ✦ Tg-mérés

**reziduális normál pajzsmirigy szövet mindkettőt megnehezíti!!**
- ✦ **Az adekvát sebészi kezelés meghatározó a recidíva és metastasis rizikójának csökkentésében, a radiojód kezelés valamint a TSH szuppresszió ezt kiegészíti**



# A differenciált pajzsmirigy carcinoma posztoperatív stádium-beosztásának szerepe



- ✦ A beteg számára lehetővé teszi a prognózis becslését
- ✦ A posztoperatív **kiegészítő kezelések** szükségességének megállapítása
  - ✦ **RAI** terápia
  - ✦ **TSH-szuppressziós** kezelés mértéke
  - ✦ A gondozás, **követés** gyakorisága, módja

# Mi a szerepe a posztoperatív RAI remnant ablációnak?



- ✦ A sebészi beavatkozás utáni **maradék pajzsmirigy szövet eltávolítása**
- ✦ Ezzel elősegíti a **recidiva kimutathatóságát** szérum Tg méréssel
- ✦ A szenzitív **posztterápiás scan** elvégzését lehetővé teszi

# Mi a szerepe a TSH szuppressziós terápiának?



- ✦ A differenciált pajzsmirigy carcinoma sejtjei **TSH receptort** expresszálnak
- ✦ **A TSH stimulációra adott válasz:**
  - ✦ számos fehérje: Tg, nátrium-jodid szimporter (NIS) fokozott expressziója
  - ✦ sejtosztódás fokozódása/daganat növekedés
- ✦ **A TSH szuppressziója** DTC esetén szuprafiziológiás  $LT_4$  adásával fontos része a terápiának, a hypothyreosis korigálásán túl a **TSH dependens daganatnövekedés gátlása** (iatrogén subclin. hyperthyreosist tartunk fenn)

# A DTC-s beteg hosszú távú követése



- ✦ **A tumor mentesség kritériumai:**
  - ✦ Nincs **klinikai bizonyítéka** a daganat jelenlétének
  - ✦ **Képkötő** diagnosztikai eljárások (RAIWBS, UH) negatívak
  - ✦ **Mérhetetlenül alacsony szérum Tg szint** TSH szuppresszió és stimuláció során is (Ha nincs jelen interferáló antitest)

# Thyreoglobulin (Tg)



- ✦ Homodimer glycoprotein (660 kDa)
- ✦ **Kizárólag a pajzsmirigy follicularis sejtjei szintetizálják**
- ✦ A follicularis lumenbe szecernálódik, a pajzsmirigy hormon szintézis prekuzora és raktára
- ✦ Kis mennyiségben **bekerül a keringésbe a folliculusokból nem jodinált formában** direkt exocytosissal, ezért a Tg egészségesek szérumában kimutatható 3-40 ng/mL koncentrációban
- ✦ Tg koncentrációja emelkedik follicularis károsodás miatt:
  - ✦ Thyreoiditis
  - ✦ Graves kór
  - ✦ Follicularis eredetű neoplasiák

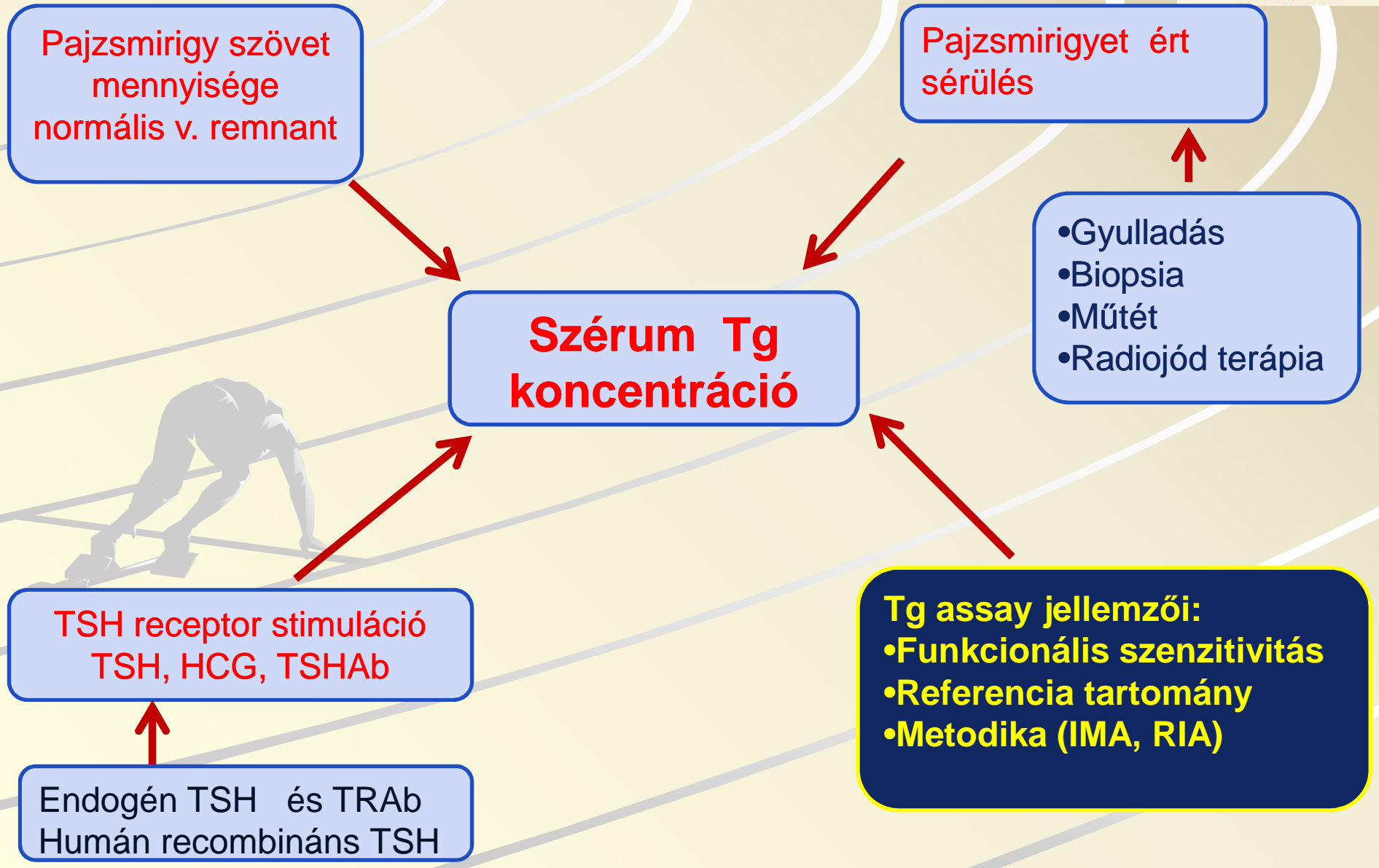
# Thyreoglobulin(Tg) mérés klinikai alkalmazása



- ✦ A **szövetsspecificitás** miatt mint tumormarker a DTC-s betegek hosszú távú követésének fontos eszköze
- ✦ Azonban a **keringő Tg heterogén**, mivel a molekula érése és szekréciója komplex folyamat
- ✦ Ha a tumor **dedifferenciálódik**, más szerkezetű Tg-t szintetizálhat, nonszekretorossá lesz



# A szérumban a Tg koncentrációt befolyásolják





# A szérum Tg koncentrációt befolyásolják

- ✦ Ha a **TSH referencia tartományon belül van**:  
1 gramm pajzsmirigy szövet = 1 ng/mL Tg a keringésben
- ✦ Ha a **TSH koncentráció < 0,1 mIU/L**:  
1 gramm pajzsmirigy szövet = 0,5 ng/mL Tg a keringésben
- ✦ Vékonytű-biopsia után 3 hétig is emelkedett lehet a Tg
- ✦ A Tg tipikusan csökken
  - ✦ szerzett hypothyreosisban
  - ✦ congenitalis hypothyreosisban (pajzsmirigy hypoplasia miatt)
  - ✦ Hyperthyreosis facticia TSH szuppresszió
- ✦ **Thyreoidectomia után kb. 30 órás felezési idővel kell számolni**



# A thyreoglobulin mérése és buktatói



- ✦ A korábban alkalmazott **radioimmunassay (RIA)** –t az **immunometrikus (IMA)** módszerek váltották fel
- ✦ A jelenlegi módszerek előnye:
  - ✦ Könnyű automatizálni
  - ✦ Rövidebb inkubációs idő
  - ✦ A klasszikus módszerekhez képest lényegesen jobb, de még mindig nem optimális szenzitivitás

# A thyreoglobulin mérése és buktatói



## ✦ A jelenlegi módszerek hátránya:

- ✦ Nagy a **módszerek közötti különbség** (bias), meghaladja az **egyénen belüli 10-15 % variabilitás mértékét !!!**
- ✦ **Szuboptimális between-run** (futtatások közötti, intraassay) precízió a DTC-s betegek hosszú távú követése esetén kritikus probléma
- ✦ A **nem megfelelő szenzitivitás** veszélyezteti a recidíva korai kimutatását
- ✦ A **thyreoglobulin elleni antitest (TgAb) vagy heterophil antitestek: HAb** elsősorban **human antimouse antitest: HAMA** hamisan alacsony vagy magas eredményt okozhatnak



# A Tg módszerek közötti különbség okai



- ✦ A Tg molekula szintézise, feldolgozása pajzsmirigy tumorokban szabályozatlanná válik, ez a tumoros eredetű Tg molekula heterogenitását okozza
- ✦ A különböző Tg assay-k különböző monoklonális antitestet használnak
- ✦ A különböző Tg izoformák
- ✦ Az assay standardizáció különbsége
  - ✦ Követelmény: kalibráció a CRM 457-es nemzetközi Tg standardra
- ✦ **Fontos:** a Tg meghatározás módszerváltásakor konzultálni kell a klinikussal, különösen akkor, ha az új és régi módszer közti különbség a 10 %-ot meghaladja





# A Tg módszerek közötti különbség

7 különböző gyártó thyreoglobulin tesztjének összehasonlítása. A gyártó szerint mindegyik módszer a CRM 457 referencia standardra visszavezethető. Ennek ellenére a vizsgálat során a referencia preparátum hígításai a különböző módszerekkel ezeket az eredményeket adták:

TABLE 1. Tg standard CRM 457 was diluted in human Tg free serum and then measured with each method

Serial dilutions of CRM 457 (ng/ml)	Calculated values (ng/ml)						
	Tg-Kryptor	Immulite TG	Thyro	Tg Access	Tg Advantage	DYNOfest	e-Iason TgCa
200	95	188	245	185	112	100	126
100	52	81	125	95	55	50	58
20	9.6	14.6	24.1	17	13.2	10	10.5
5	2.9	3.8	7.6	4.4	3.7	2.8	2
1	0.8	0.8	1.8	1	1.2	0.7	0.4
0.5	0.2	<0.2	1.4	0.5	0.5	0.2	0.2
0.25	<0.17	<0.2	0.91	0.33	<0.3	<0.1	0.13
0.10	<0.17	<0.2	<0.2	0.20	<0.3	<0.1	0.07

M. Schlumberger et al.: Comparison of Seven Serum Thyroglobulin Assays in the Follow-Up of Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(7):2487–2495 2007

# Futtatások közötti precizió kérdése



- ✦ A jelenlegi Tg assay-knek nem optimális a futtatások közötti preciziója:
  - ✦ Reagens lotváltás
  - ✦ Kalibráció
  - ✦ Kevésbé jól meghatározható egyéb faktorok
- ✦ Ez a precizió csökkenés negatívan befolyásolja a követés alatt a kismérvű, de klinikailag jelentős Tg változást(a méréstartomány szélein)
- ✦ A betegek mintáit a laboratóriumnak archiválni kell

# Funkcionális szenzitivitás fogalma és jelentősége



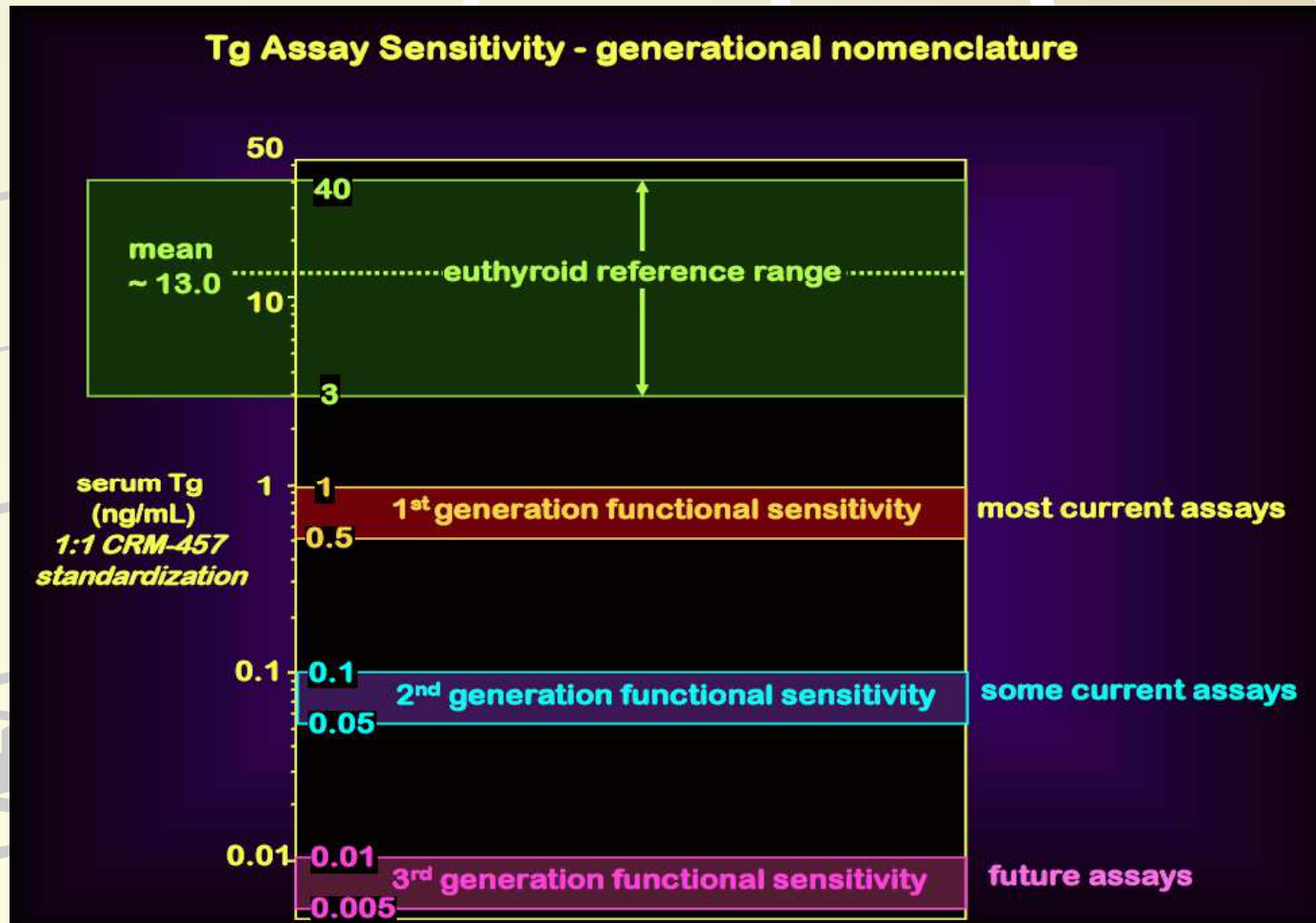
- ✦ Az a legalacsonyabb Tg érték, amit **20%-os futtatások közötti variációs koefficienssel** tudunk mérni (CRM-457 standard)
- ✦ **TgAb negatív** humán szérumpool
- ✦ **Legalább 6-12 hónapon keresztül** (klinikai követésben fontos időtartam)
- ✦ Legalább **két különböző lotszámú** reagens és kétszeri kalibráció **!!!**

**NACB Guidelines 20 & 44**

**Baloch et al Thyroid 13: 57-67, 2003**

Carole Spencer: Commentary on: Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement in Thyroid V. 23 Number 10.2013.

# Funkcionális szenzitivitás nevezéktana



- ✦ Generációs nevezéktan ugyanúgy alkalmazható a Tg teszt teljesítőképességének leírására, mint a TSH esetében
- ✦ Forrás: Carole Spencer: Contemporary Issues in Thyroid Disease Measurements  
AACC Expert Access 7/8/09

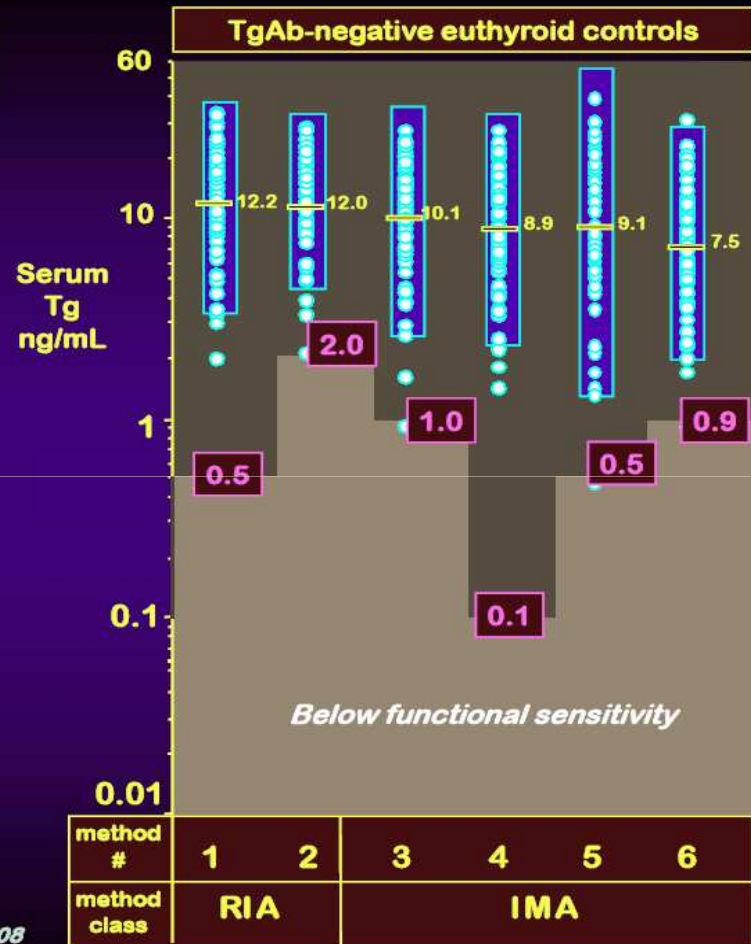
# A Tg módszerek közötti különbség



10-fold functional sensitivity differences between assays

**Assays:**

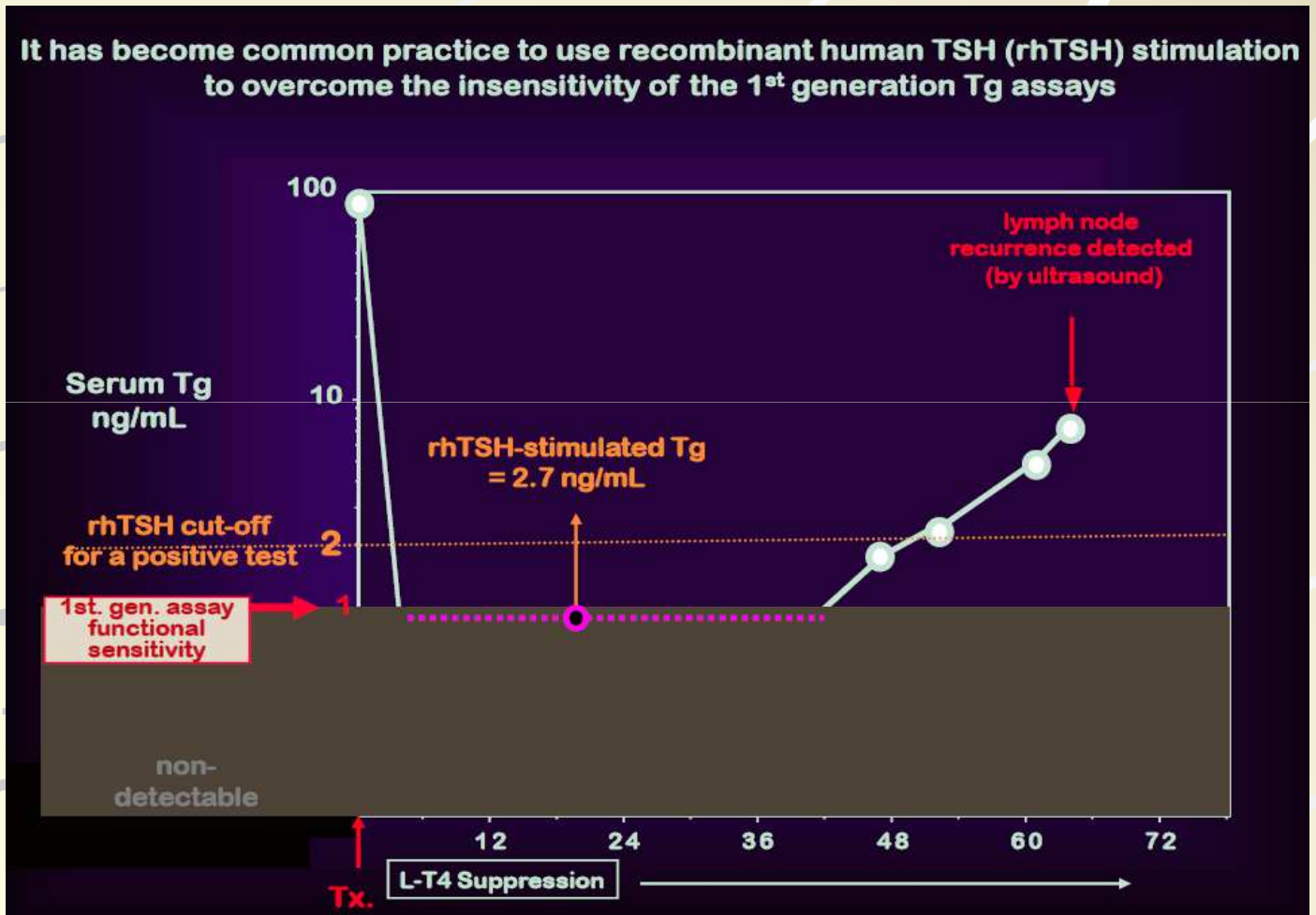
1. USC RIA, Los Angeles, CA
2. Esoterix RIA, Calabasas, CA
3. Kronus IRMA, Boise, ID
4. Beckman Access, Fullerton, CA
5. Esoterix ICMA, Calabasas, CA
6. Siemens Immulite, Los Angeles, CA



Spencer et al Nat Clin Pract Endocr Metab 4:223, 2008



# A Tg assay szenzitivitásának fokozása TSH stimulációval



Forrás: Carole Spencer: Contemporary Issues in Thyroid Disease Measurements  
AACC Expert Access 7/8/09

# A szérum Tg mérést zavaró tényezők: HAMA



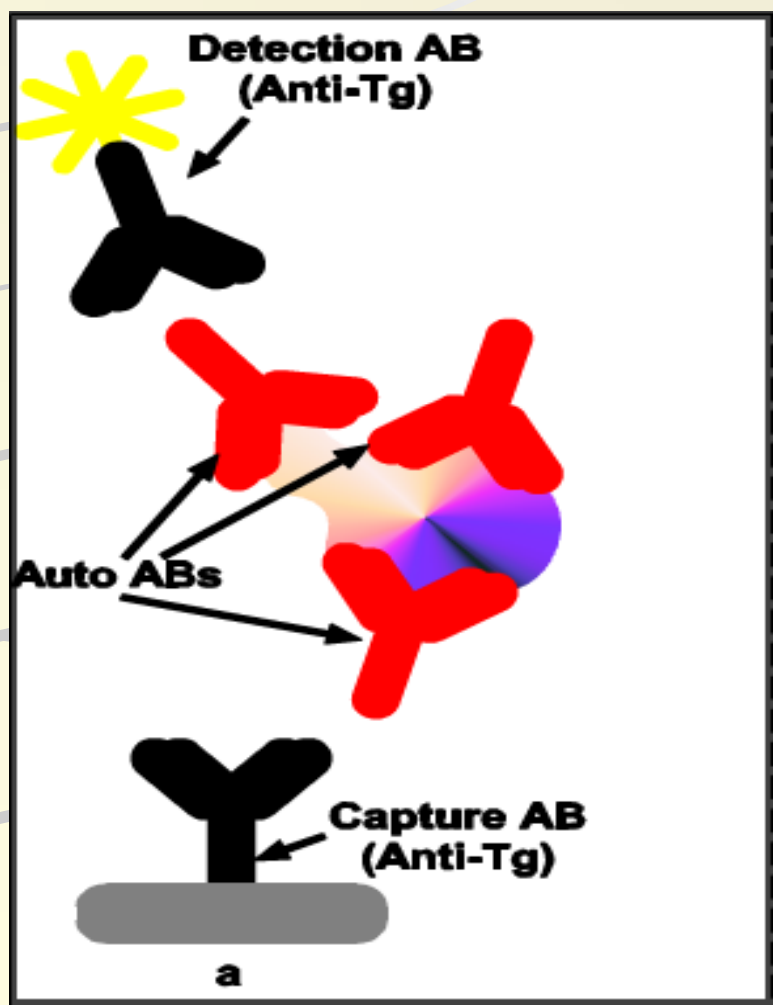
- ✦ HAMA prevalenciája alacsony: 0,5-3 %
- ✦ Ezek az antitestek kölcsönhatásba kerülnek a capture és/vagy jelzett antitesttel
- ✦ Hamisan magas Tg eredményt okoznak még akkor is, ha a mintában nincs is Tg

# A thyreoglobulin elleni antitest(TgAb) jelentősége



- ✦ **Átlagpopuláció** 10 %-ában fordul elő TgAb
- ✦ **Autoimmun** pajzsmirigy kórképek
  - ✦ Autoimmun hypothyreosisos betegek 70 %-ában
  - ✦ Graves kóros betegek 30 %-ában
- ✦ **Pajzsmirigy carcinoma**
  - ✦ DTC-s betegek 20-30 %-ában fordul elő
    - ✦ **Fontos!!! TgAb interferál a Tg méréssel**
    - ✦ Sorozatos TgAb meghatározás hasznos **prognosztikai marker lehet**

# A TgAb Tg mérést zavaró hatása



- ✦ Ha TgAb jelen van, akkor a Tg a keringésben szabad és az endogén antitesthez kötött formában is található
  - ✦ RIA általában képes mindkettőt mérni
  - ✦ IMA csak a szabad Tg-t méri
- ✦ A TgAb-nek a Tg mérésére gyakorolt zavaró hatása:
  - ✦ Kvalitatív
  - ✦ Kvantitatív
  - ✦ Módszer függő
- ✦ IMA módszer esetén mindig **alulbecslés**
- ✦ RIA módszerrel **alul és felülbecslés is** előfordulhat

# A TgAb Tg mérést zavaró hatása



- ✦ Alacsony TgAb koncentráció is zavarhatja a Tg mérést!!!
- ✦ Ok multifaktoriális:
  - ✦ Az alkalmazott assay módszere (IMA vagy RIA)
  - ✦ TgAb koncentráció
  - ✦ TgAb epitóp specificitása
    - ✦ a beteg által szecernált Tg-re
    - ✦ a reagens által alkalmazott Tg-re

# A TgAb Tg mérést zavaró hatása



- ✦ A TgAb interferencia a Tg mérésekor jelentősen veszélyezteti a Tg mérés klinikai alkalmazhatóságát a DTC-s betegek klinikai követése során (recidíva kiderítése)
- ✦ A jelenlegi irányelvek szerint minden Tg vizsgálatra küldött mintából meg kell határozni a TgAb-t!!!
- ✦ A konvencionális Tg recovery teszt nem ajánlott!!

# Thyreoglobulin mérési módszerek: erősségek és korlátok



	<i>Tg assay classes</i>		
	<i>IMA</i>	<i>RIA</i>	<i>LC-MS/MS</i>
Dates of use	1990–present	1973–present	2009–present
Used for	TgAb– sera	TgAb+ sera	TgAb+ sera
Principle	Noncompetitive format; uses MAbs	Competitive format; uses PABs	Extensive preanalytical specimen preparation; + / – immunoaffinity concentration reduction, alkylation, and trypsin digestion before immunoaffinity concentration of target peptide(s)
Turn-around time	<12 hours	~6 days	~1–2 days
Automation	Can be automated	Difficult to automate	Extensive specimen preparation; cannot be automated
Strengths and limitations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FS range: ~0.05–1.0 <math>\mu\text{g/L}</math> (2)</li> <li>• Prone to interference by TgAb (low) and HAMA (high)</li> <li>• MAbs: limited epitope specificities to detect abnormal tumor Tg isoforms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FS range: 0.5–1.0 <math>\mu\text{g/L}</math> (2)</li> <li>• Resistant to TgAb interference</li> <li>• No HAMA interference</li> <li>• PABs: broad epitope specificity to detect abnormal tumor Tgs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FS range: 1–2 <math>\mu\text{g/L}</math> (7)</li> <li>• Should be no interference from TgAb or HAMA (no clinical studies as yet)</li> <li>• Polymorphic tumor Tg may not yield target peptide(s) (7)</li> </ul>

FS=20% between-run CV in human sera measured for 6–12 months with  $\geq 2$  lots of reagents (6).  
 CV, coefficient of variation; FS, functional sensitivity; HAMA, human anti-mouse antibodies; IMA, immunometric assay; LC-MS/MS, liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MAbs, monoclonal antibodies; PABs, polyclonal antibodies; RIA, radioimmunoassay; Tg, thyroglobulin; TgAb, thyroglobulin autoantibodies.

Carole Spencer: Commentary on: Implications of Thyro:globulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement in Thyroid V. 23 Number 10.2013.

# A TgAb mint támogató tumormarker



- ✦ A TgAb kiválasztás érzékenynek tűnik a **Tg termelő szövet mennyiségére**
- ✦ Így a TgAb sorozatos mérése a DTC-s beteg monitorozásának értékes része mint **tumormarker**
- ✦ TgAb perzisztálhat évekig
- ✦ Bár a **TgAb preoperatív meghatározását** irányelvek nem javasolják, ez tükrözheti a tumor Tg-t szecernáló kapacitását
- ✦ Mintavétel ideje nem mindegy, pajzsmirigyet ért sérülés!!



# A TgAb mint támogató tumormarker

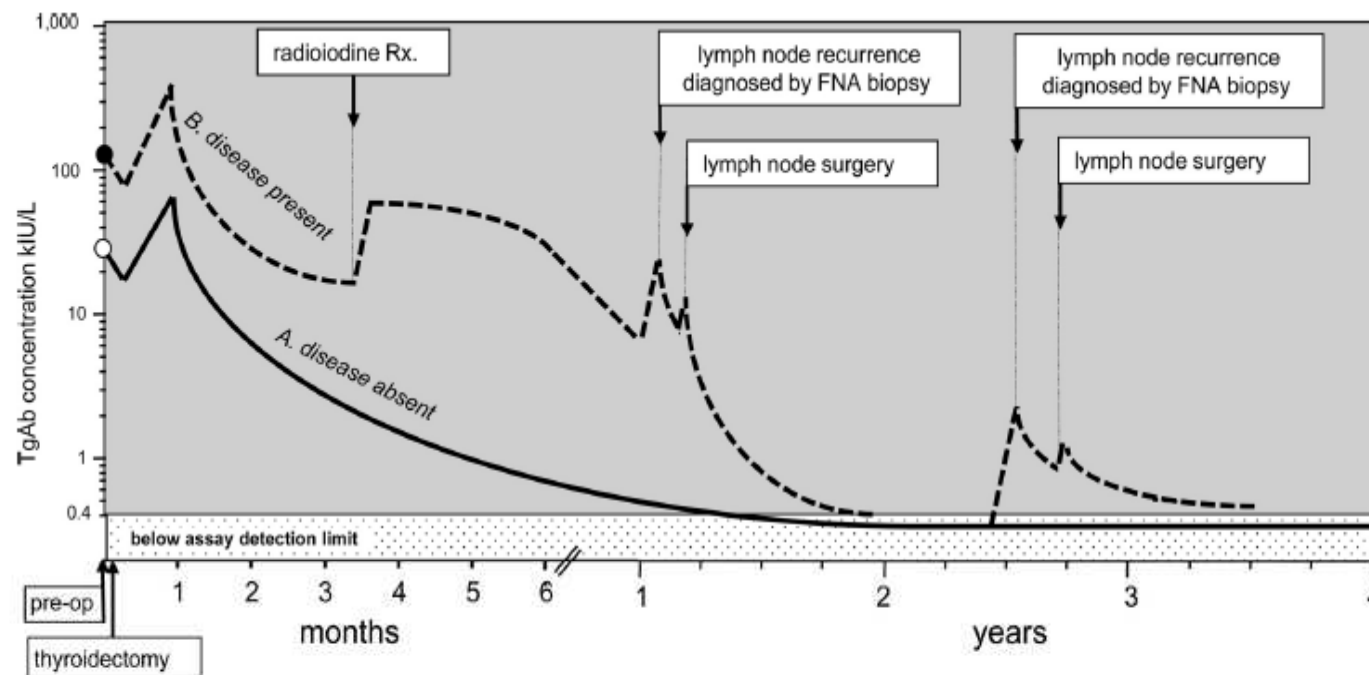


FIG. 1. Typical changes in TgAb trends after thyroidectomy in patients rendered disease-free by surgery (pattern A) vs. patients with persistent/recurrent disease (pattern B). TgAb concentrations may rise or become detectable *de novo* in response to increases in Tg antigen after thyroidectomy, lymph node recurrence(s), lymph node resection(s) FNA biopsy of metastatic lymph nodes, or radioiodine therapy.

Forrás: Carole A. Spencer  
Clinical Utility of  
Thyroglobulin  
Antibody(TgAb)  
Measurement for Patient  
with Differentiated Thyroid  
Cancer(DTC)  
J.Clin.End.Met  
2011,96(12): 3615-3627

## A TgAb medián T1/2: kb.10 hét:

- ✦ A korai posztoperatív szakban csökkenés után a Tg felszabadulás okozta válaszként termelődhet a TgAb
- ✦ De novo is megjelenhet !
- ✦ Radiojód terápia okozta pajzsmirigy szövet károsodás miatt is emelkedhet a TgAb
- ✦ A TgAb koncentrációjának időbeni változása lényegesebb , mint megléte vagy megjelenése. **Fontos rizikófaktor a perzisztáló/rekurrens betegségre !**

# TgAb mérésének technikai vonatkozásai



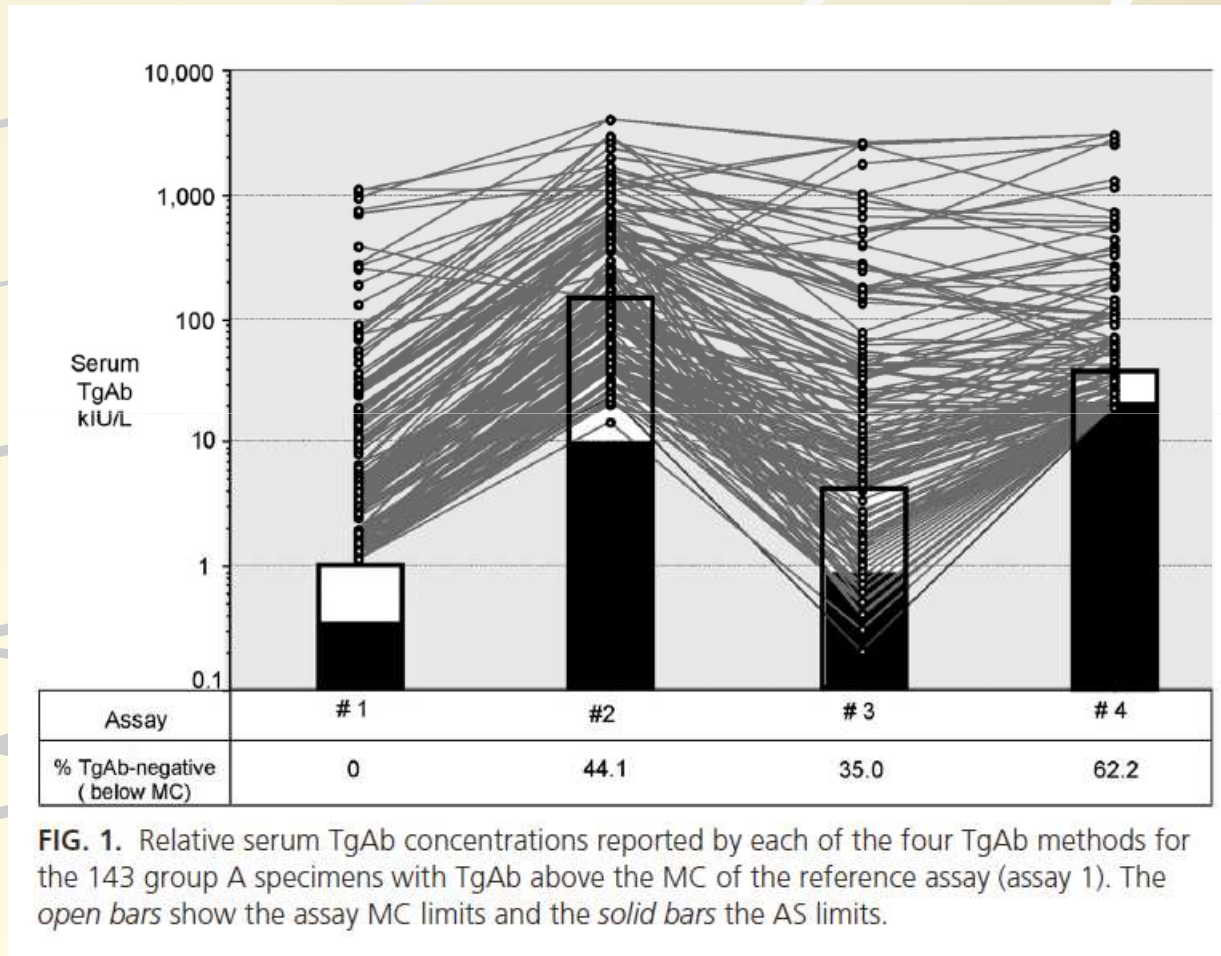
- ✦ A TgAb megbízható kimutatása fontos lenne
- ✦ Nincs összhang a különböző módszerek között. Ennek okai:
  - ✦ Kompetitív vagy nonkompetitív IMA módszer
  - ✦ Visszavezethetőség: minden gyártó állítja ,hogy a kalibrátora az **International Reference Preparation (First IRP 65/93-ra)** visszavezethető
  - ✦ Ez az elsődleges standard több, mint 50 éve készült egy autoimmun thyreoiditises és nem DTC-s beteg szérumából
  - ✦ A mintában a betegre specifikus tényezők (Tg, TgAb és Tg-TgAb komplex)

# Milyen TgAb cut-off értéket kell alkalmazni a DTC-s beteg esetén?



- ✦ A TgAb assay-k esetében a gyártók által javasolt döntési határ a módszer analitikai szenzitivitása felett van
- ✦ A **hamis negatív besorolás** elkerülhető, ha a döntési határnak az adott módszer **analitikai szenzitivitását** tekintjük

# Milyen TgAb cut-off értéket kell alkalmazni a DTC-s beteg esetén?



# Tg mérés vékonytű-biopsziás mintából

- ✦ A nyirokcsomó **vékonytű-biopszia** során nyert mintából (mosófolyadék) történő Tg mérés támogatja a DTC metastasis kimutatását
- ✦ A vékonytű-biopsziák 10-20 %-a nem diagnosztikus
- ✦ A Tg mérés a biopsziás tű mosófolyadékából hasonló diagnosztikus értékű mint a cytológia
- ✦ Tg mérést itt nem zavarja a TgAb

# A Tg mérés klinikai haszna

- ✦ Perzisztens vagy recidív folyamat kimutatása a kezdeti terápia után, a Tg mérés történhet:
  - ✦ TSH szuppresszió során
  - ✦ TSH stimulációval( LT4 kezelés felfüggesztése vagy rhTSH adása)
- ✦ Total thyreoidectomia és radiojód abláció után **tumormentes** esetben a Tg mind TSH szuppresszió alatt illetve TSH stimuláció során nagyon alacsony: <1-2 ng/mL
- ✦ Ha a **TSH stimuláció utáni Tg > 2 ng/mL** vagy ennél magasabb, a folyamat jelenlétére utalhat, további vizsgálatok elvégzése javasolt
- ✦ Ha a **TSH stimuláció utáni Tg > 10 ng/mL** a recidíva rizikója **nagyobb**

# A Tg mérés alkalmazásánál fontos szempontok

- ✦ A **szérum Tg** mérés a differenciált pajzsmirigy carcinomás betegek követésének megbízható markere a **TgAb egyidejű meghatározásával**
- ✦ A hosszú távú követés során fontos ugyanazt az assay-t használni
- ✦ Az új **0,05-0,1 ng/mL funkcionális szenzitivitású Tg assay** alkalmazása csökkentheti a rhTSH stimuláció szükségességét

# Medullaris pajzsmirigy carcinoma



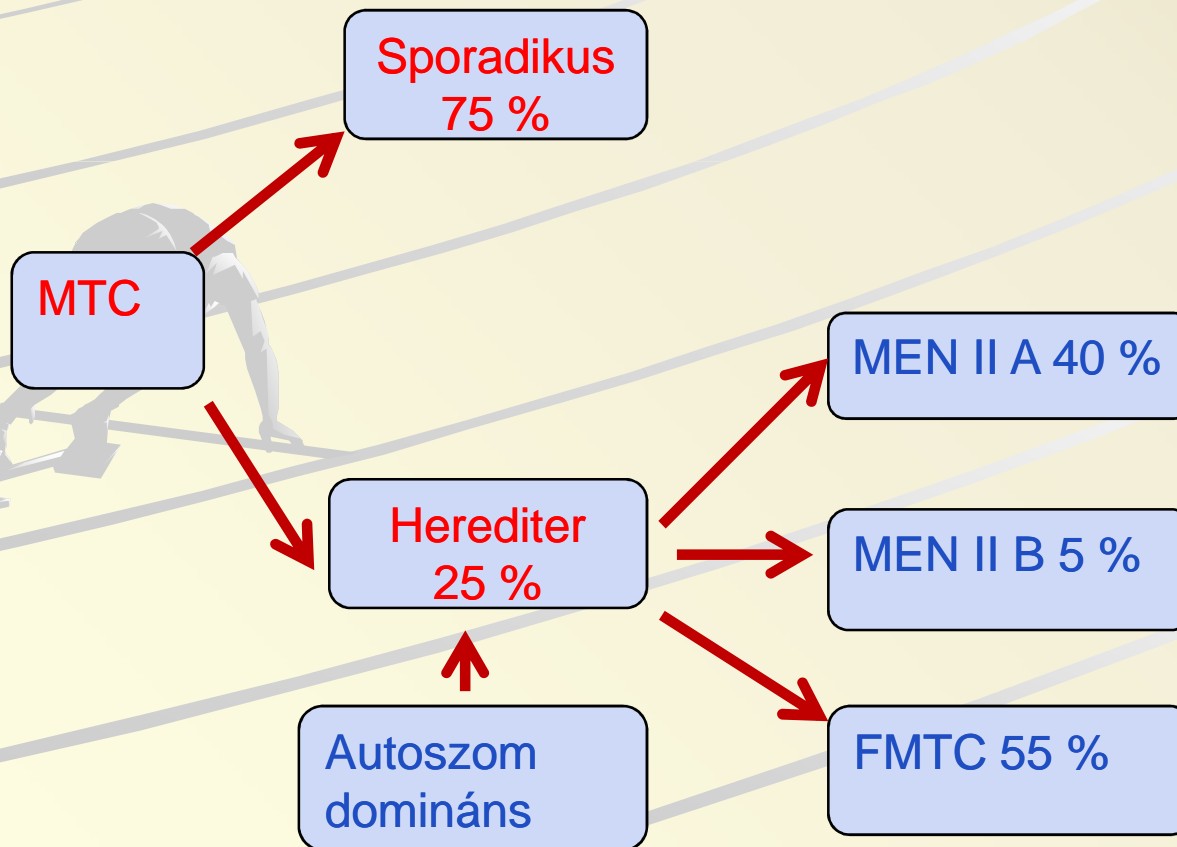
- ✦ A jól differenciált pajzsmirigy tumorok közé tartozik, a **parafollicularis C sejtekből** származik
- ✦ **Calcitonin** termelés jellemzi
- ✦ A pajzsmirigy göbök-0,4-1,4%-a
- ✦ Az előfordulás gyakoriságában nincs a nemek között különbség
- ✦ Kialakulása nincs oki összefüggésben környezeti tényezőkkel



# Medullaris pajzsmirigy carcinoma



- Pathogenetikai mechanizmus: a **RET** (rearranged during transfection) **protoonkogén aktivációja**, **szomatikus vagy csírsejtes mutáció**

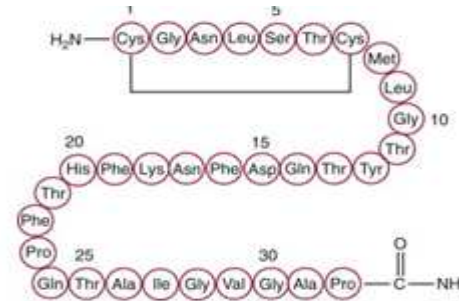


# Medullaris pajzsmirigy carcinoma diagnózisa



- ✦ **Ultrahang vizsgálat**, a göb ultrahang vezérelt vékonytű-biopsiája
- ✦ **Szérum calcitonin mérés**
  - ✦ Bazális
  - ✦ Calcitonin mérés stimuláció után
- ✦ **Calcitonin immuncitokémia a pm. tűbiopsiából**
- ✦ **Carcinoembrionális antigén(CEA) mérés**
- ✦ **RET genetikai analízist** minden esetben el kell végezni a sporadikus és hereditér forma elkülönítésére
- ✦ **Mellékvese és mellékpajzsmirigy funkció és morfológia vizsgálata**

# Calcitonin



- ✦ 32 aminosavból áll, 3418 Dalton molekulasúlyú polipeptid
- ✦ Release és szekréció ingere a **szérum Ca szint emelkedése**
- ✦ Gátolja a Ca felszabadulását a csontból
- ✦ **Felezési ideje a szérumban 12 perc**
- ✦ A szérumban **heterogén formákban** fordul elő:
  - ✦ Monomer
  - ✦ Az immunreaktív calcitonin molekulák többsége nagyobb, mint a monomer forma
  - ✦ Nagyobb prekursor forma a procalcitonin (SÉPSIS DG-ában)

# Hypercalcaemia okai



## ✦ Fiziológias okok:

- ✦ Kisgyermekkor
- ✦ Terhesség és szoptatás

## ✦ Pathológias okok:

- ✦ C-sejt-hyperplasia
- ✦ Medullaris pajzsmirigy carcinoma
- ✦ Kis sejtű tüdő tumor, zabsejtű tüdő tumor
- ✦ Különböző neuro-endokrin tumorok
- ✦ Chronikus veseelégtelenség
- ✦ Aneamia pernicioza
- ✦ Zollinger syndroma
- ✦ Lymphocytás thyreoditis
- ✦ Follicularis és papillaris pajzsmirigy carcinoma
- ✦ Hyperparathyreosis

## ✦ Stimuláció után (pentagastrin v. Ca)

- ✦ MTC -ben emelkedett basalis calcitonin szint stimuláció után 5-10-szeresére nő, más kórképekben kis mértékű növekedés, vagy nem nő!!

# Calcitonin mérése



## ✦ Módszerek:

- ✦ Immunoassay: RIA, IRMA, ELISA, EIA
- ✦ Az eredmények értékelését nehezíti:
  - ✦ a keringő antigén heterogenitása
  - ✦ a módszerek közötti különbség
  - ✦ calcitonin prekursorok (pre- és procalcitonin) és poszt-transzlációs peptidek (katalcin és N-terminális peptid) interferálnak a mérni kívánt calcitoninnal
  - ✦ érzékenység fokozására terheléses teszt



# Calcitonin mérés klinikai jelentősége

- ✦ Pajzsmirigy göb esetén rutinszerű mérése lehetővé teszi a sporadikus **MTC korai felismerését**
- ✦ **A sebészi terápia utáni követés része:**
  - ✦ Felezési idő a preoperatív calcitonin szinttől is függ, túl korai kontroll félrevezető
  - ✦ Ha a szérumbazális calcitonin értéke a műtét után több, mint 6 hónappal is magas, ez reziduális betegségre utal
  - ✦ A calcitonin és CEA növekedési üteme fontos jellemzője a folyamat aktivitásának

Köszönöm a figyelmet a  
pajzsmirigy betegek nevében is!



Rolando: La Chirurgia 1264 Az első pajzsmirigy műtét