

Η αξία του προσδιορισμού των ορμονών ως καρκινικοί δείκτες των ενδοκρινικών νεοπλασμάτων



Μαριάννα Α. Νταλαμάγκα *MD, MSc, MPH, PhD*
Ιατρός Βιοπαθολόγος-Επιδημιολόγος, *FCAP, FASCP*
Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

1

- ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

2

- Η ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

3

- ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

4

- ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ (NETs)

5

- ΓΕΝΙΚΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

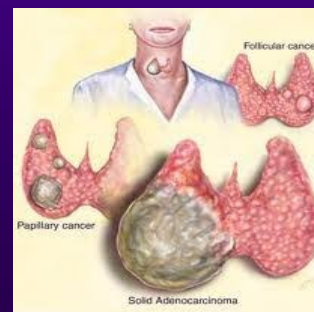


**Βιοδείκτες Καρκίνου
θυρεοειδούς**

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

- ❖ 13^η αιτία διάγνωσης καρκίνου
- ❖ 6^η αιτία καρκίνου στις γυναίκες

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ (%)	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ (%)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ % (ΕΤΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ)
ΘΗΛΩΔΕΣ (ΔΚΘ)	78-90 %	5 %	95% (35-40)
ΘΥΛΑΚΙΩΔΕΣ (ΔΚΘ)	4-10 %	0 %	80% (35-40)
Hurthle Cell	2-5%	-	
ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΣ	2- 7.5 %	25 %	65% (10)
ΦΤΩΧΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ	3.5 %	0 %	<20% (5)
ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΟ	2 %	0 %	<10% (0.5)



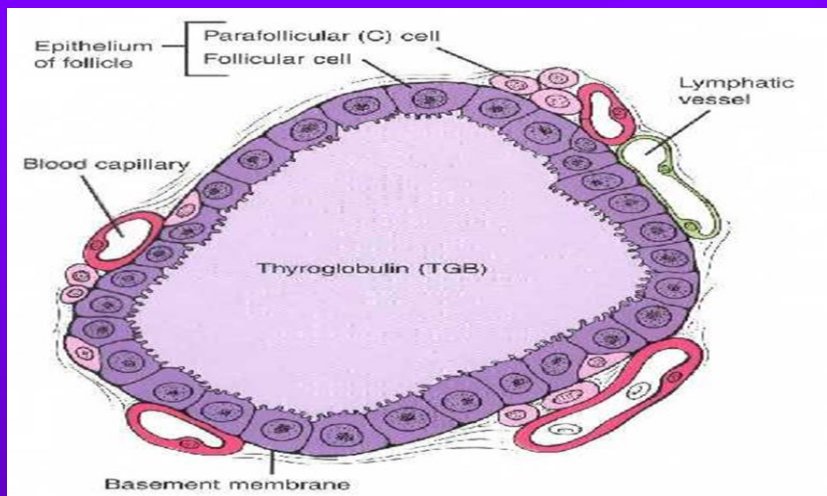
Bhattacharyya et al. JAMA 2023.

Kitahara CM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022

Elisei & Princhera, Nat Rev Endocrinol 2012

Grani et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2017

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ-θυρεοσφαιρίνη (TG)



- ❖ **Γλυκοπρωτεΐνη 660Kd.** Παράγεται από τα θυλακικά κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου. Η TG παρέχει **το υπόστρωμα** για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών.
- ❖ Ειδικός και ευαίσθητος δείκτης για την παρακολούθηση του **διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου** (θηλώδης και θυλακιώδης Ca) μετά τη θυρεοειδεκτομή

Προβλήματα

- ✓ Η παρουσία **αντι-TG** (20-30%) στους ασθενείς δίνει **ΨΘ** αποτελέσματα στις ραδιοανοσολογικές μεθόδους και **ΨΑ** στις ανοσοραδιομετρικές μεθόδους και ECLIA
- ✓ Η συγκέντρωση αντι-TG Ab σχετίζεται με την TG
- ✓ ↓ σύνθεση TG στους μη διαφοροποιημένους Ca.
- ✓ ↓ αντι-TG ισοδυναμεί με εξαφάνιση κυττάρων που παράγουν TG (έλλειψη διαφοροποίησης)

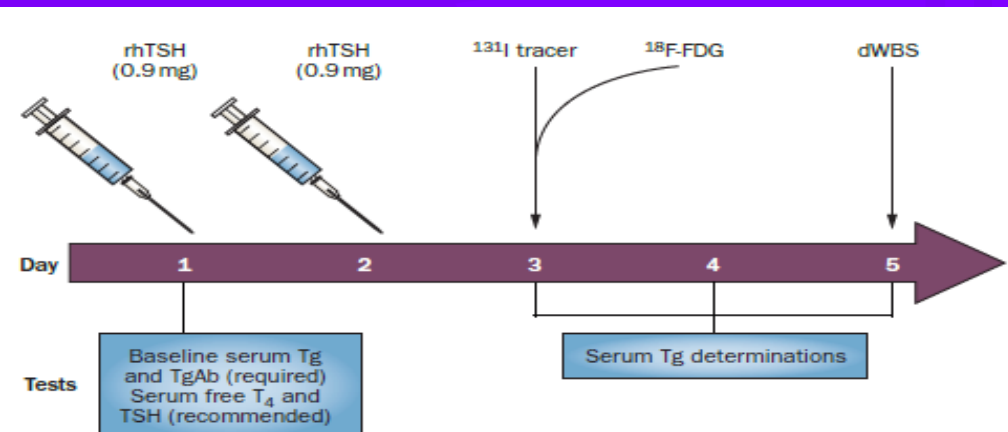
Bhattacharyya et al. JAMA 2023.

Kitahara CM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022

Elisei & Princhera, Nat Rev Endocrinol 2012

Grani et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2017

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ-θυρεοσφαιρίνη (TG)



Ελεύθερος νόσου θεωρείται:

- ✓ Μη μετρήσιμη η βασική τιμή της TG
- ✓ Μη μετρήσιμη η τιμή της TG μετά από διέγερση με rhTSH (όταν η βασική τιμή της TG είναι >0.1-0.3 μg/L)
- ✓ Μη μετρήσιμα τα anti-TG αντισώματα (δείκτης υποτροπής νόσου)
- ✓ Έλεγχος με TG και U/S κάθε 12-18 μήνες

- ✓ Έλεγχος στο ίδιο εργαστήριο με την ίδια μεθοδολογία
- ✓ Καλύτερη μεθοδολογία: LC-MS/MS, RIA
- ✓ Σε ασθενείς με θετικά αντι-TG, προτείνεται η μέτρηση TG mRNA και TSHR mRNA με qRT-PCR
- ✓ Κακός προγνωστικός δείκτης: χρόνος υποδιπλασιασμού TG < 1 χρόνο και η παρουσία μετάλλαξης *BRAF Val600Glu* στο θηλώδες ΚΘ.

Bhattacharyya et al. JAMA 2023.

Kitahara CM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022

Elisei & Princhera, Nat Rev Endocrinol 2012

Grani et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2017

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟΕΙΔΗ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

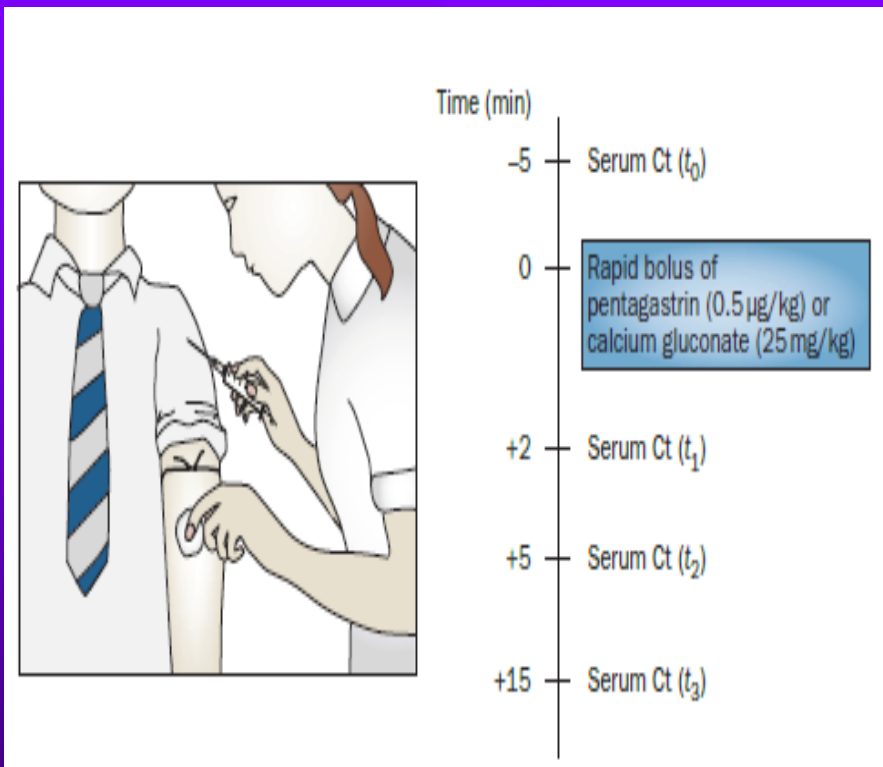


- Η διερεύνηση όζου θυρεοειδούς πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της **καλσιτονίνης**
- Ο **μυελοειδής καρκίνος** του θυρεοειδούς συνοδεύεται από υπερέκκριση καλσιτονίνης
- Καλσιτονίνη: ♂: < 18 pg/mL
♀: < 11.5 pg/mL
- **Ανοσοχημικός προσδιορισμός:** IRMA, ECLIA (sandwich assay)
- Μέτρηση και μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα:

- 1) Θυρεοειδικά αίτια (θυρεοειδίτιδα, μικροθηλώδες Ca, υπερπλασία κυττάρων C θυρεοειδούς)
- 2) Μη-θυρεοειδικά αίτια (SCLC, νευροενδοκρινείς όγκοι, σ. Zollinger, ΧΝΑ, παγκρεατίτιδα, κακοήθης αναιμία)
- 3) Ετερόφιλα αντισώματα, πρόδρομα μόρια (προκαλσιτονίνη)

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟΕΙΔΗ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ



- ✓ Η **καλσιτονίνη** θεωρείται ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση του ΜΚΘ
- ✓ **Παρεμβολή** από προκαλσιτονίνη και από συμπλήρωμα (C1q) λόγω ενεργοποίησης από Ca^{++} . Καλύτερα πλάσμα (EDTA)
- ✓ Λόγω του $\uparrow t_{1/2}$ της καλσιτονίνης, η μέτρηση πρέπει να γίνεται μετά από 3 μήνες από τη θυρεοειδεκτομή
- ✓ Το **CEA** αποτελεί επίσης έναν αξιόπιστο δείκτη πρόγνωσης του ΜΚΘ
- ✓ Κακή πρόγνωση όταν ο χρόνος υποδιπλασιασμού της καλσιτονίνης ή/και του CEA < 6 μήνες
- ✓ Κακός προγνωστικός δείκτης και η παρουσία μεταλλάξεων στο **RET** ογκογονίδιο (40—50% των περιπτώσεων σποραδικού ΜΚΘ)

Bhattacharyya et al. JAMA 2023.

Kitahara CM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022

Elisei & Princhera, Nat Rev Endocrinol 2012

Grani et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2017

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ ΜΕ ΓΛΥΚΟΝΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ Ή ΠΕΝΤΑΓΑΣΤΡΙΝΗ

- ❖ Σε υποψία μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς αδένα
- ❖ Χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου 20 mg/kg ή πενταγαστρίνης 0.5 mg/kg και προσδιορισμός **καλσιτονίνης** στους χρόνους 0', 2', 5' και 10.

Stimulated calcitonin peak (ng/l)	Clinical significance
<10	Absence of C-cell disease
>10 but <100	Indeterminate (probable false-positive result)
>100 but <500	Probable C-cell hyperplasia
>500 but <1,000	Probable medullary thyroid carcinoma
>1,000	Medullary thyroid carcinoma

Costante et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009

ΨΘ επί ΧΝΑ, αλκοόλ, λήψη PPIs, ύπαρξης ετερόφιλων αντισωμάτων

ΟΓΚΟΙ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ



ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ Α΄ΘΟΥΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

80% **ασυμπτωματικός**

STONES (νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση)

BONES (οστεοπόρωση, οστικά άλγη, κυστική ινώδης οστεΐτις)

MOANS abdominal (ανορεξία, ναυτία, δυσκοιλιότητα)

GROANS neuromuscular and psychic groans (Διαταραχή συγκέντρωσης & μνήμης, Σύγχυση, stupor, κόπωση, Μυϊκή αδυναμία)

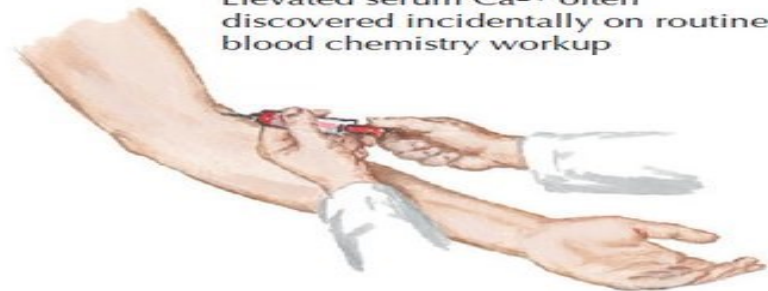
Εργαστηριακά

↑PTH, ↑Ca (ολικό και ιονισμένο), ↓P, ↑B-ALP, ↑Ca⁺⁺ ούρων 24ώρου

CLINICAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Mild, asymptomatic: Most common
(serum Ca²⁺ often <12 mg/dL)

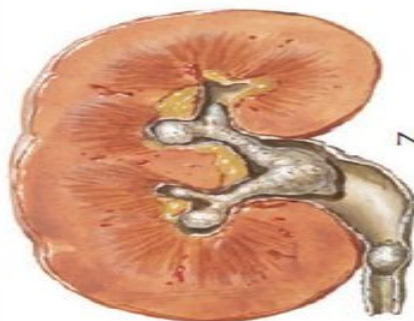
Elevated serum Ca²⁺ often discovered incidentally on routine blood chemistry workup



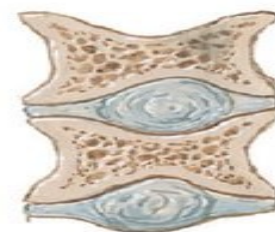
f. Netter M.D.



Moderate-to-severe, symptomatic: Uncommon
(serum Ca²⁺ often >12 mg/dL)

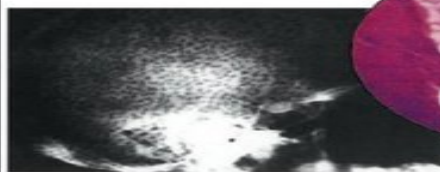


Nephrolithiasis

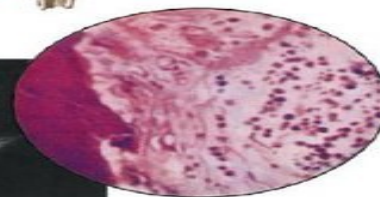


Biconcave ("codfish") vertebral bodies

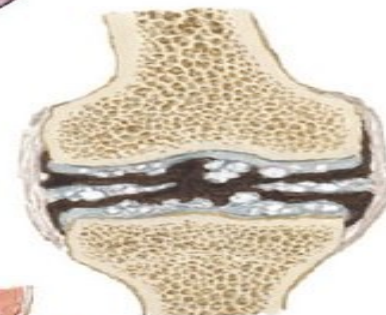
Bone biopsy shows increased resorption and peritrabecular fibrosis.



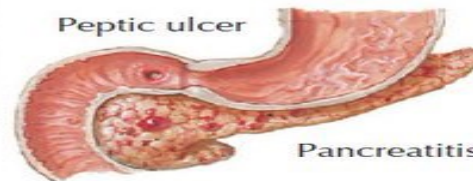
Radiograph shows spotty decalcification of skull.



Radiograph shows subperiosteal resorption.

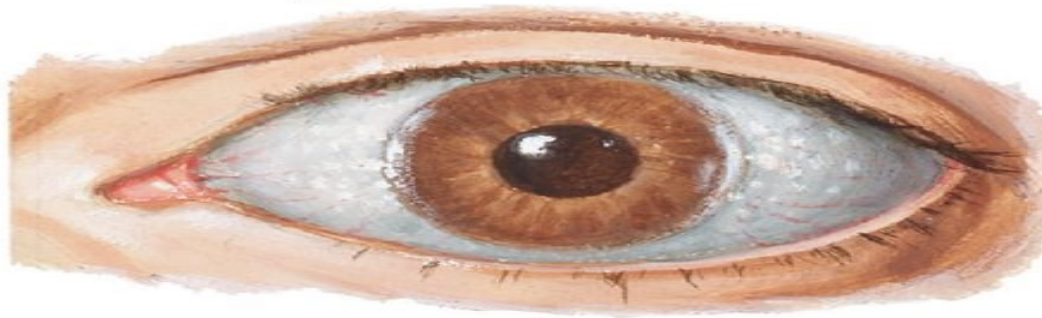


Calcification of joint cartilage (pseudogout)

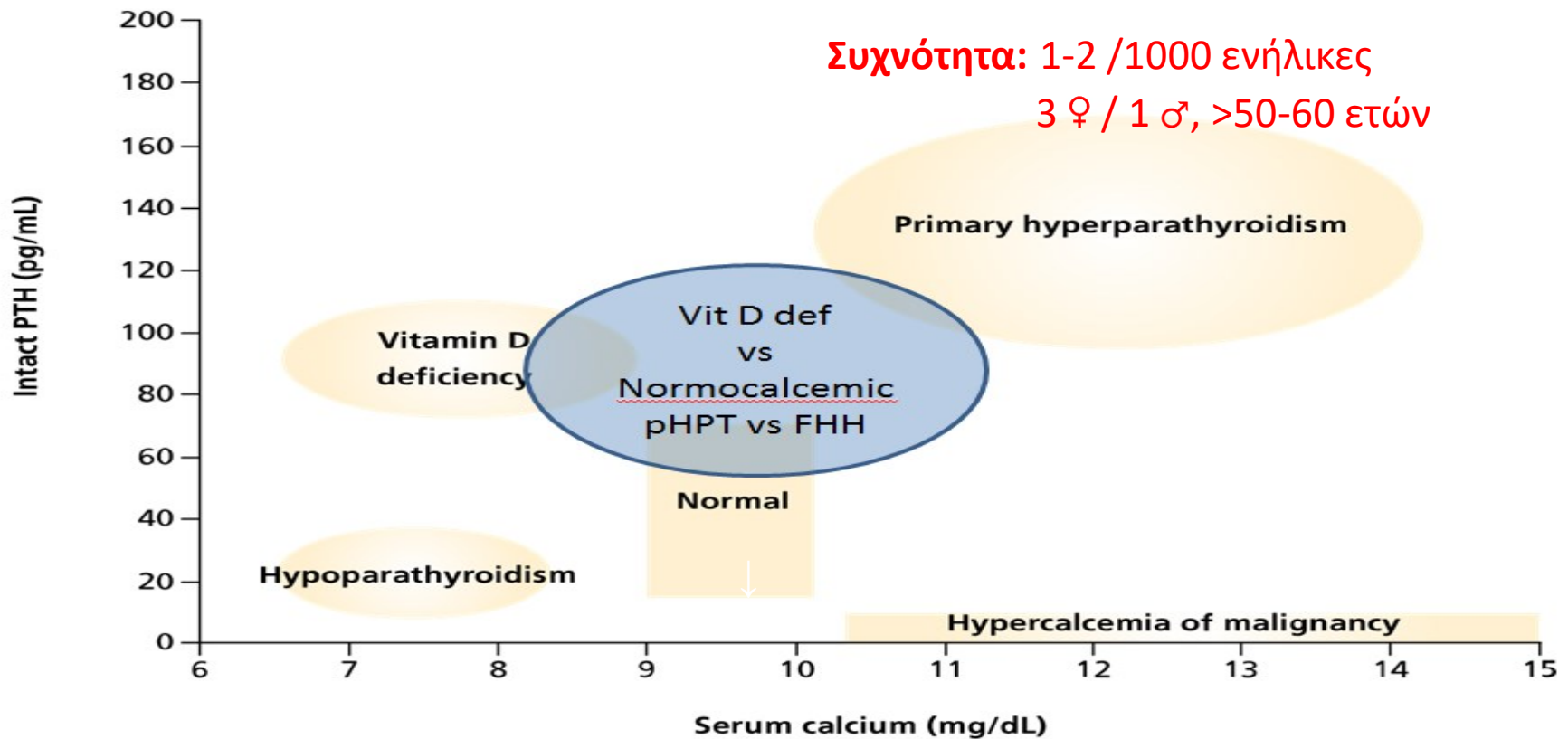


Peptic ulcer

Pancreatitis



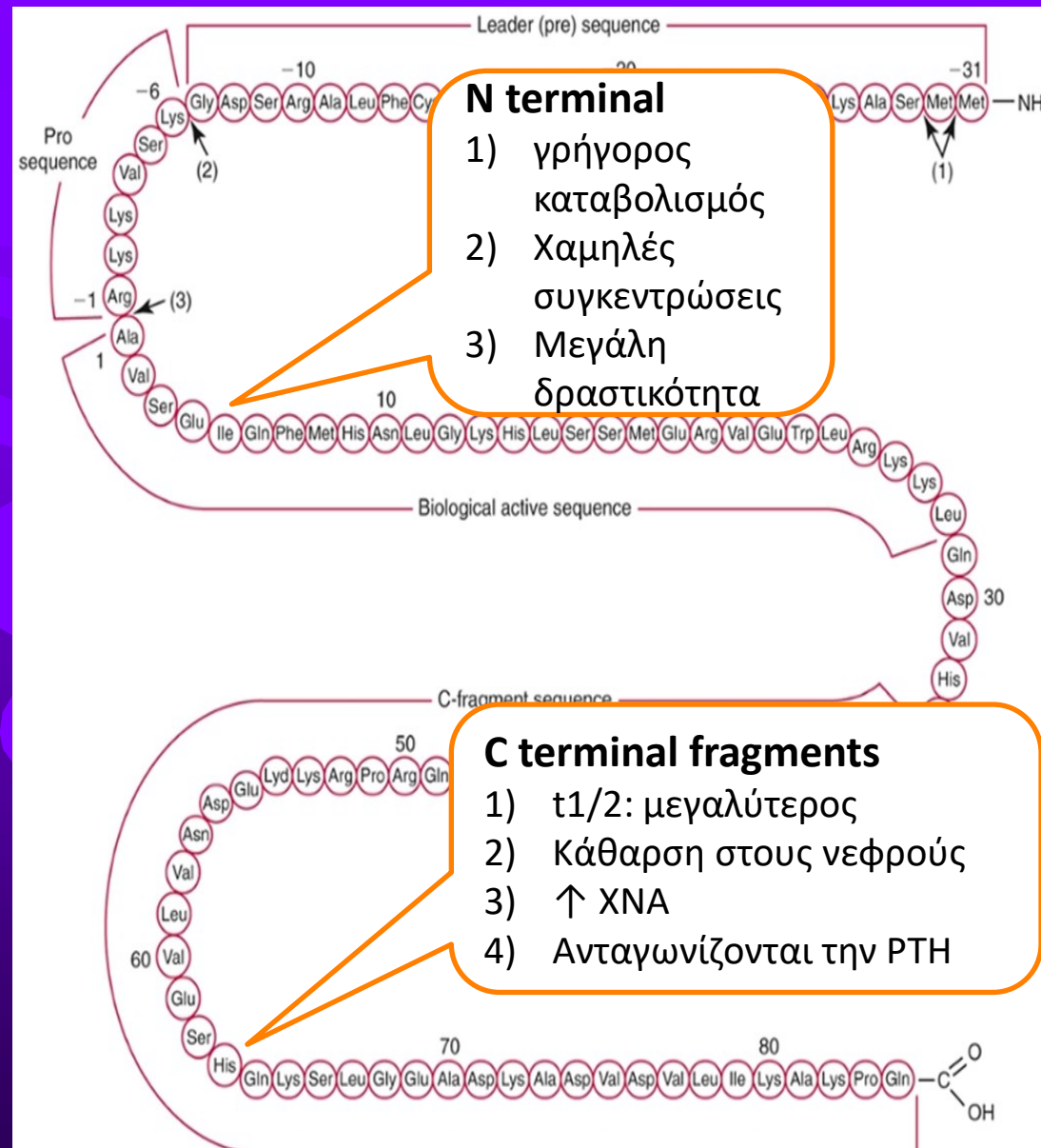
Conjunctival calcification; band keratopathy may be seen on slit-lamp examination.

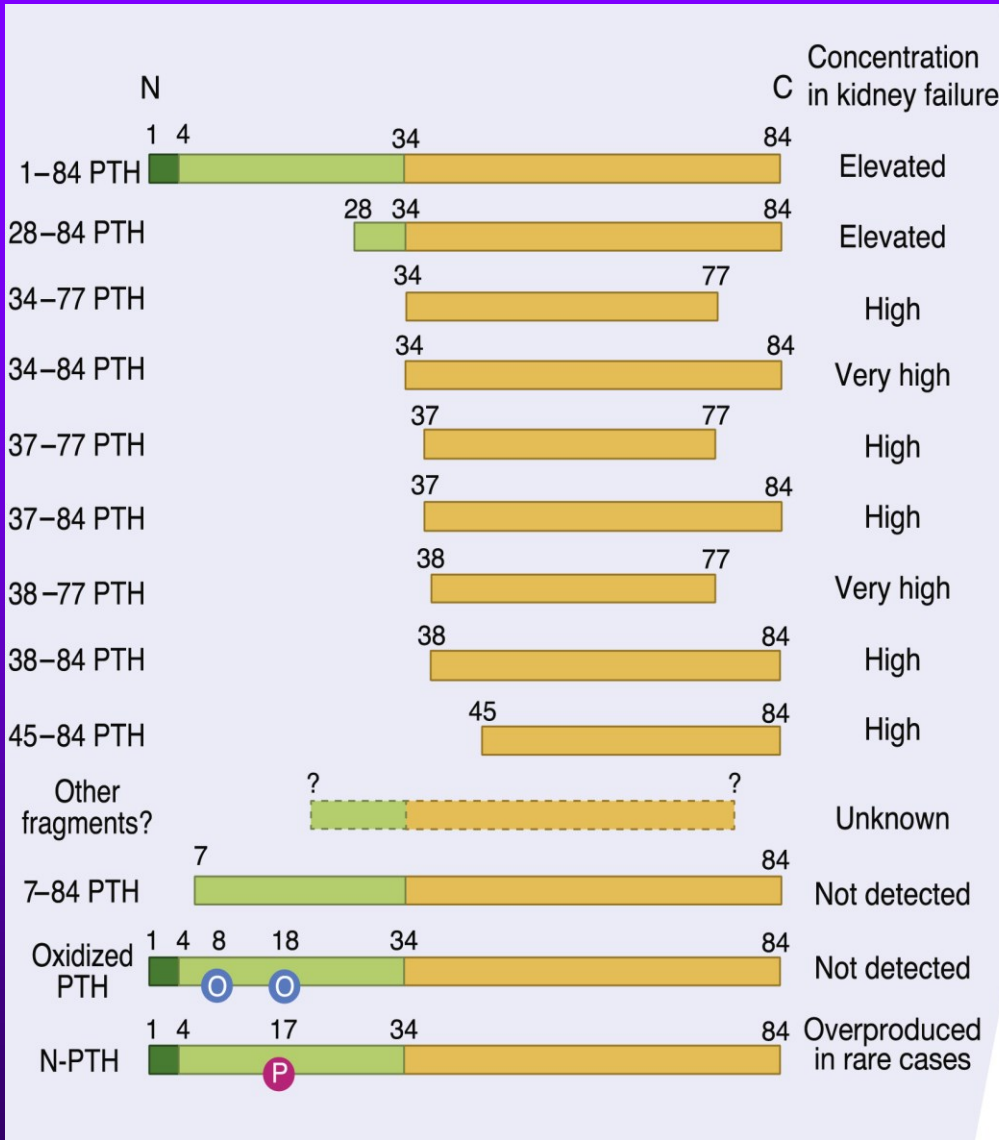


- ✓ **Συναξιολόγηση** με ολικό Ca^{++} (+Alb) ή ιονισμένο Ca^{++} , P, B-ALP, Ca^{++} ούρων 24ώρου και ενίοτε 25-OHD
- ✓ **PTH-Προαναλυτική φάση**
 - 1) Εποχική διακύμανση (\downarrow καλοκαίρι)
 - 2) Κιρκαδικός ρυθμός (διφασικό μοτίβο με άνοδο και πτώση αργά το απόγευμα/νωρίς το βράδυ και μια ευρύτερη αύξηση αργά το βράδυ/νωρίς το πρωί που φτάνει στο ναδίρ τα μέσα του πρωινού)
 - 3) Βιταμίνη D (συμπληρώματα) μειώνει την PTH
 - 4) **Μεγαλύτερη σταθερότητα** στο πλάσμα

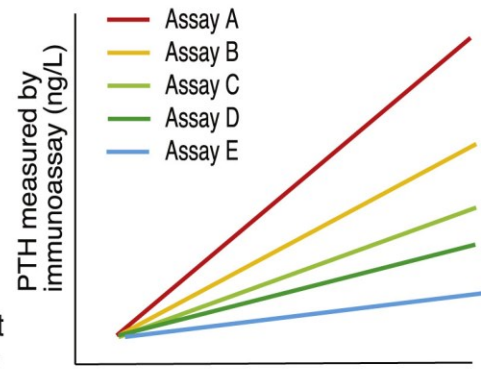
Χημική δομή Παραθορμόνης

- Μία πεπτιδική αλυσος από 84 αμινοξέα, 9425 Da.
- Στο αίμα κυκλοφορούν, μόρια:
 - **intact PTH (1–84)** : 5 min ($t_{1/2}$)
 - **Βιολογικά μη ενεργά μόρια** : $t_{1/2}$: 1-2h με κάθαρση στους νεφρούς (\uparrow ΧΝΝ)
 - Truncated: PTH 7–84
 - PTH carboxyl fragments, mid- molecules.
 - **N- terminal fragments** : PTH1R.
 - Δραστικό και το 1-34
 - **C-terminal fragments** (7-84)
 - Ανταγωνιστική δράση με PTH 1-84
 - Έχει ειδικούς υποδοχείς στα οστά και νεφρούς .

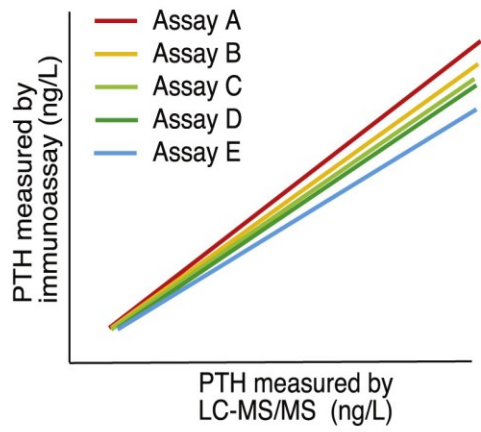




Measurement with different PTH immunoassays



Standardization by LC-MS/MS

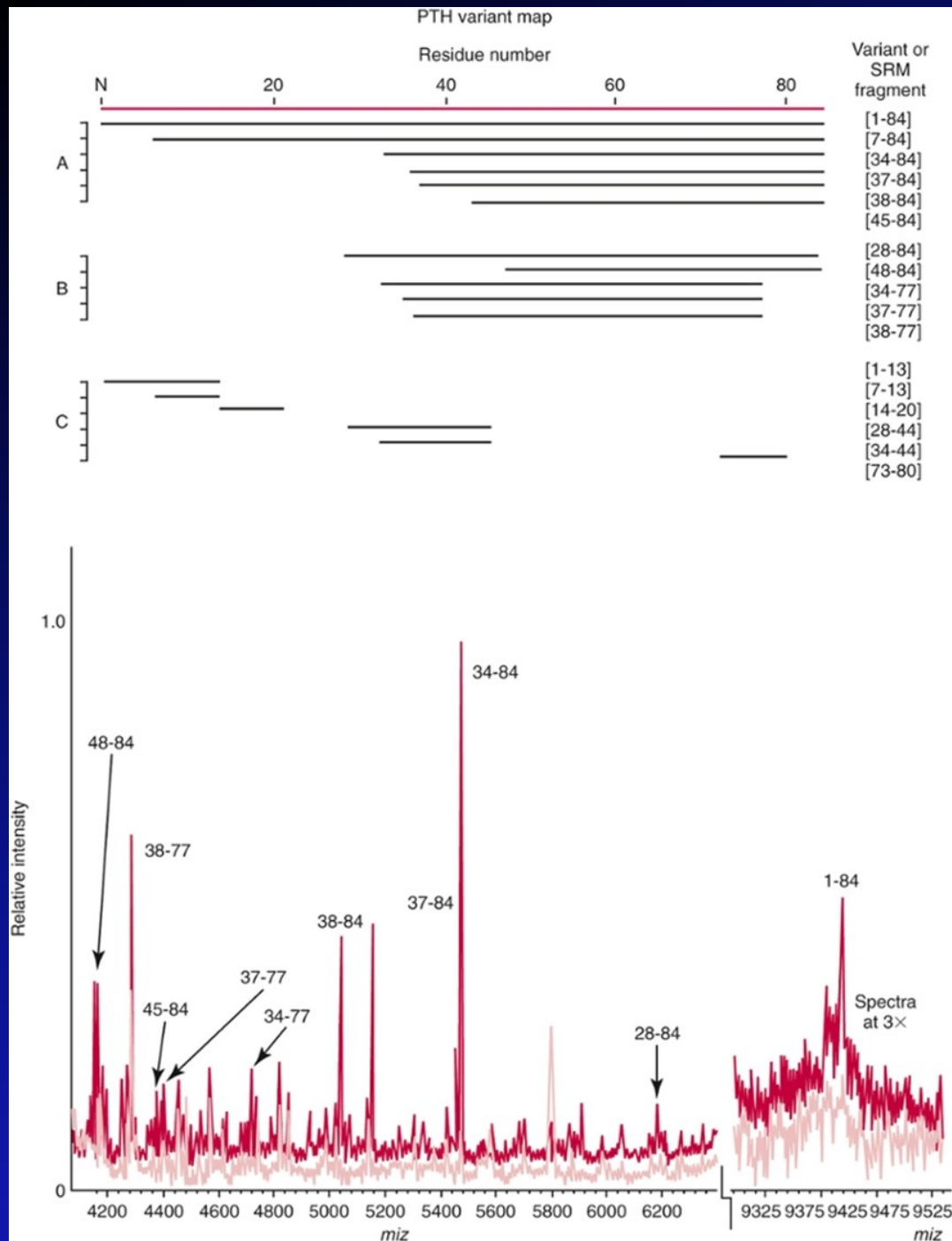


Ανοσοχημικές μέθοδοι μέτρησης παραθορμόνης στο αίμα

Table 1. Characteristics of Second- and Third-Generation PTH Assays

	Second-Generation Assays	Third-Generation Assays
Assay name	Intact PTH	Whole PTH Bio-intact PTH
Technique	Sandwich-type immunoassay	Sandwich-type immunoassay
Antibodies	N-terminus (amino acids 12–24 or 26–32) C-terminus (amino acids 34–84)	N-terminus (amino acids 1–4) C-terminus (amino acids 34–84)
Cross-reactivity	C-terminal fragments Oxidized PTH	Amino PTH Oxidized PTH
Standardization	Companies use different international standards	Companies use different international standards

- 1) Οι **1^{ης} γενιάς IA (RIA)** χρησιμοποιούσαν πολυκλωνικά Ab έναντι των C-περιοχών κυρίως
- 2) Οι **2^{ης} γενιάς IA** αντιδρούν με τη δραστική PTH (intact 1- 84). Ωστόσο, στην πράξη υπάρχει αντίδραση με C-τελικά και N-τελικά θραύσματα PTH
- 3) Οι **3^{ης} γενιάς IA** είναι πιο επιλεκτικές για τη δραστική PTH αν και υπάρχει αντίδραση και με το N-τελικό τμήμα. ↑ ειδικότητα. Προσοχή στην παρεμβολή βιοτίνης
- 3) Για τον άθι υπεραποθυρεοειδισμό, ο τύπος της δοκιμασίας PTH που χρησιμοποιείται δεν θα επηρεάσει τη διάγνωση ή την αντιμετώπιση, επειδή η ακριβής συγκέντρωση της PTH δεν ενδιαφέρει.



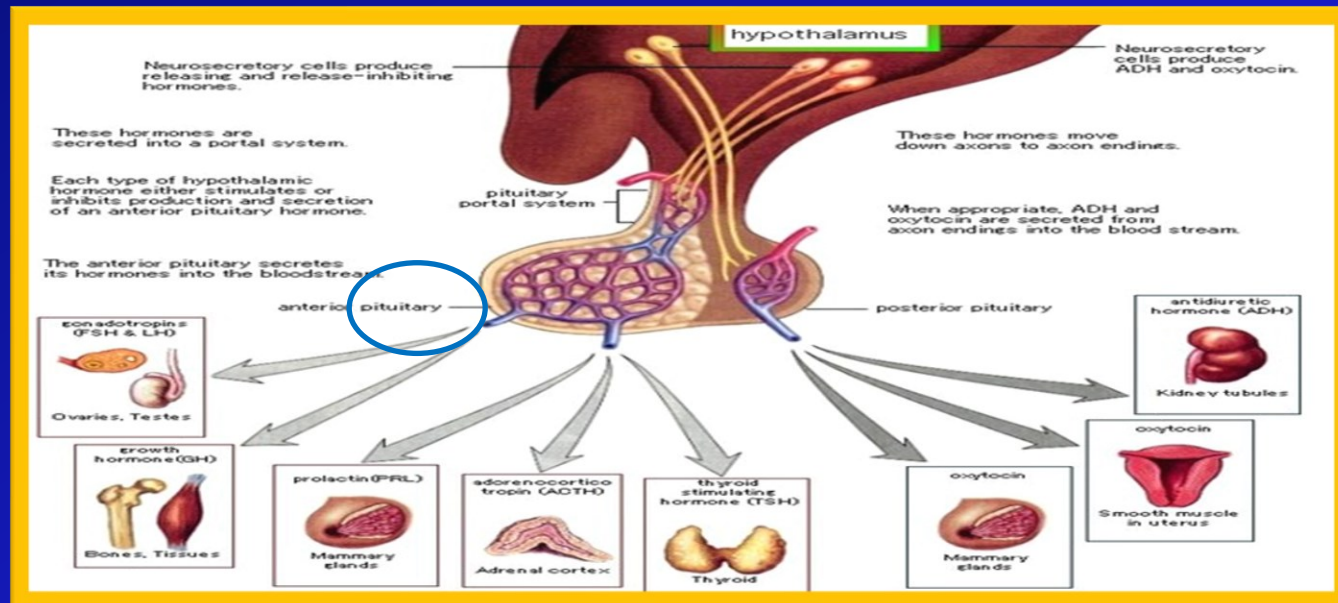
- ✓ **Μειονέκτημα(2η και 3η γενιάς IA):** Ανίχνευση μεταμεταφραστικών τροποποιήσεων PTH.
- ✓ Γίνεται προσπάθεια **προτυποποίησης** με την χρήση πρότυπης PTH (1-84)/WHO για 3ης γενιάς IA και LC-MS/MS
- ✓ **Η LC-MS/MS:** ↑ ειδικότητα, ↓ αναλυτική ευαισθησία
- ✓ **Μη διασταυρούμενη αντίδραση** με PTH-related protein

ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΡΤΗ

- ✓ Προηγείται βασική μέτρηση ΡΤΗ
- ✓ Μετά από αναμονή 5 min από την αφαίρεση του παραθυροειδούς αδένου γίνεται αιμοληψία και επαναπροσδιορισμός ΡΤΗ
- ✓ Επιτυχής αφαίρεση αν ΡΤΗ < 50% της αρχικής τιμής
- ✓ Η ΡΤΗ έχει $t^{1/2}=5$ min
- ✓ Μεγάλη σημασία έχει ο χρόνος διενέργειας της εξέτασης
- ✓ Η ΡΤΗ και το Ca^{++} επανέρχονται στο 1^ο 24ωρο-1^η εβδομάδα μετά την επέμβαση
- ✓ Οι μετρήσεις της ΡΤΗ με μια **ΙΑ δοκιμασία 3ης γενιάς** σχετίζονται περισσότερο με την επιτυχία της αφαίρεσης συγκριτικά με τις ΙΑ δοκιμασίες 2^{ης} γενιάς.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΜΕ ΟΡΜΟΝΕΣ & ΔΕΙΚΤΕΣ

1. Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH)
2. Αυξητική ορμόνη (GH)
3. Προλακτίνη (PRL)
4. Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
5. Γοναδοτροπίνες
 - Θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)
 - Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)



ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΡΜΟΝΩΝ PRL-GH-ACTH

Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH)

Πλάσμα (EDTA) & τοποθέτηση σε πάγο

Άμεση φυγοκέντρηση σε ψυχόμενη φυγόκεντρο

Άμεση ανάλυση ή άμεση κατάψυξη

Μέθοδος σε ευρεία χρήση: **ECLIA**

Τιμές αναφοράς: Πρωί 9 – 52 pg/ml

Απόγευμα 5–30 pg/ml

Αυξητική ορμόνη (GH)

Ορός

Άμεση φυγοκέντρηση & διαχωρισμός

Άμεση ανάλυση ή άμεση κατάψυξη

Μέθοδος σε ευρεία χρήση: **ECLIA**

Τιμές αναφοράς: Ενήλικες < 8 ng/ml

Παιδιά < 10 ng/ml

Προλακτίνη (PRL)

Ορός

Ανάλυση εντός ωρών ή άμεση κατάψυξη

Μέθοδος σε ευρεία χρήση: **ECLIA**

Τιμές αναφοράς: Άντρες 3 – 15 ng/ml

Γυναίκες 3 – 23 ng/ml

Αγόρια <11 ng/ml

Κορίτσια <20 ng/ml

ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- ❖ Από μεγάλα μητρώα καρκίνου: επιπολασμός: **230** περιπτώσεις αδενωμάτων υπόφυσης **ανά 100.000 κατοίκους**
- ❖ Από νεκροτομικά ευρήματα: ↑↑ συχνότητα: **20%**
- ❖ Εξαιτίας της ευρείας χρήσης MRI (+CT): ↑↑ συχνότητα: **10-20%** (τυχαιώματα), συνήθως μικροαδενώματα
- ❖ Διακρίνονται αυθαίρετα σε:
μικροαδενώματα (<1 cm) και
μακροαδενώματα (>1 cm)
- ❖ Σχεδόν πάντα καλοήθη, αλλά μπορεί να είναι διηθητικά και σπάνια κακοήθη. Μπορεί να εκκρίνουν > 1 ορμόνη
- ❖ **Μικρό % σχετίζεται με οικογενή σύνδρομα:** MEN τύπου 1, Carney's, οικογενών απομονωμένων αδενωμάτων της υπόφυσης (FIPA)
- ❖ Η **γνώση της φυσιολογίας της πρόσθιας υπόφυσης** είναι θεμελιώδης για την ερμηνεία των μετρήσεων των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης
- ❖ **Συναξιολόγηση με τις ορμόνες των οργάνων-στόχων:**
ACTH με κορτιζόλη, TSH με fT4, LH & FSH με E2, τεστοστερόνη, GH με IGF-1/IGFBP3

ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Επιπολασμός ↑ PRL: 0.1% ♂, 1% ♀ 25-34 ετών, 5-10% σε ♀ με αμηνόρροια, 75% σε ♀ με αμηνόρροια (όχι εγκυμοσύνη) και γαλακτόρροια

- ❖ **Φυσιολογικά:** γαλουχία, κύηση, ύπνος, stress, άσκηση, συνουσία, ερεθισμός θηλής μαστού, κλπ
- ❖ Προλακτίνωμα ή μικτό αδένωμα GH/PRL
- ❖ Κατάργηση ανασταλτικού ντοπαμινεργικού τόνου: από χρήση φαρμάκων (αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, οιστρογόνα, αντιανδρογόνα) ή από βλάβη περιοχής ΥΥ (όγκοι, κύστες, κοκκιωματώδεις νόσοι, κλπ)
- ❖ Ελαττωμένη κάθαρση (επί νεφρικής /ηπατικής ανεπάρκειας)
- ❖ Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός (↑TRH)
- ❖ PCOS
- ❖ Έκτοπη έκκριση (υπερνέφρωμα, βρογχογενές Ca)
- ❖ Ιδιοπαθής, κλπ

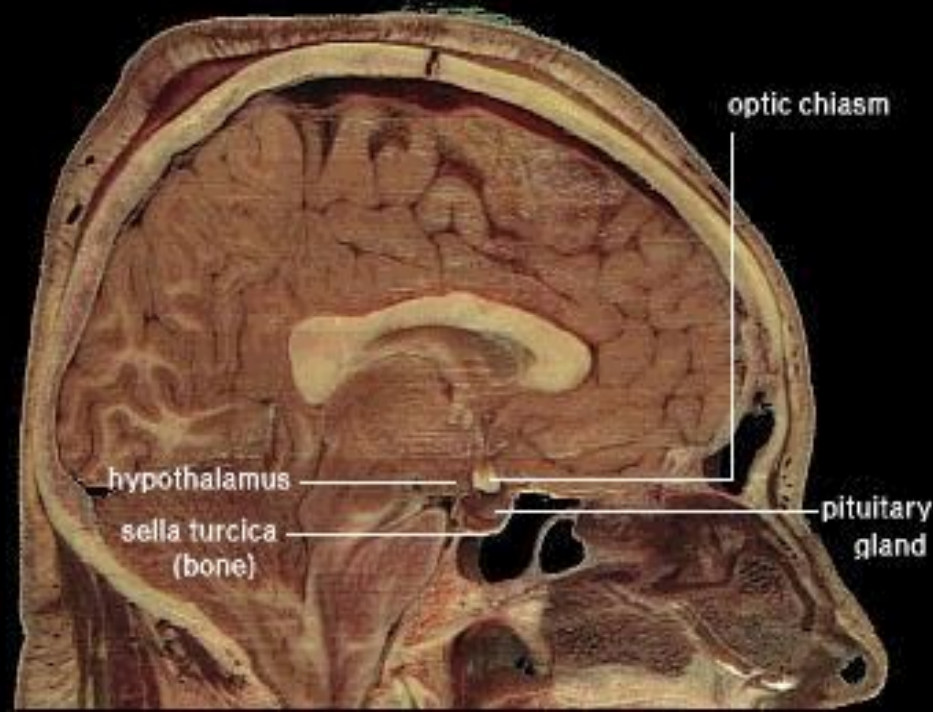
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η **αιμοληψία** πρέπει να γίνεται το πρωί και να μην είναι εργώδης. Ιδανικά: 2-3 δείγματα ορού, με αιμοληψία ανά 20-30 min ή μετά από τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα.

- ❖ PRL (♂: 0-20 ng/mL, ♀: 0-25 ng/mL)
- ❖ FSH, LH, E2
- ❖ TSH, fT3, fT4
- ❖ Έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- ❖ β-HCG επί αμηνόρροιας

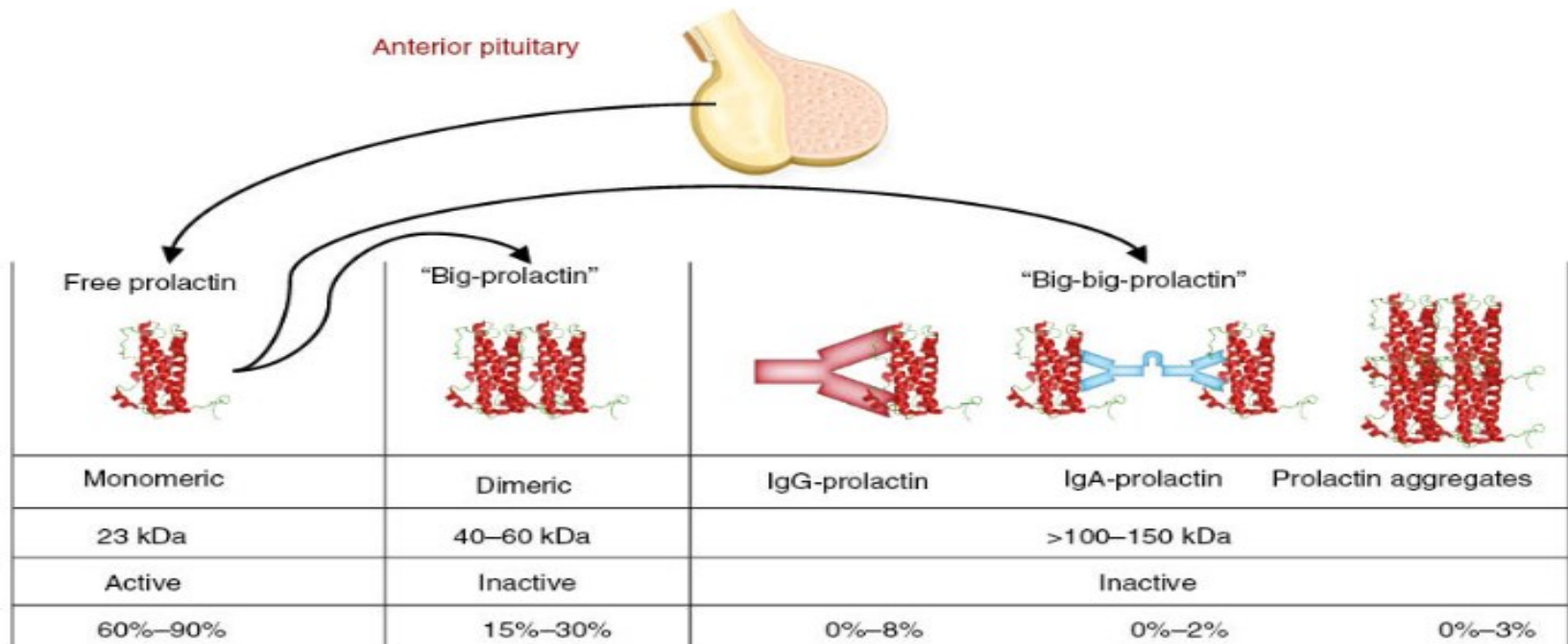
-Τιμή PRL >150 ng/mL επί συμπτωμάτων:
ισχυρή ένδειξη προλακτινώματος
-Συνήθως: PRL // μέγεθος όγκου
-PRL<100 ng/mL με μακροαδένωμα (μη εκκριτικός όγκος)

MRI περιοχής ΥΥ, με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (ευαισθησία μέχρι 2 mm)



Πώς κυκλοφορεί η PRL στο αίμα;

- 1) μη-γλυκοζυλιωμένη **μονομερής** 23kDa (60-90%) δραστική
 - 2) **διμερής** HMW (big-PRL) 50kDa (15-30%)
 - 3) **Τετραμερής** HMW (big big PRL) 160kDa (0-8%)
- ❖ Η **μακροπρολακτίνη** (100kDa) είναι σύμπλεγμα πολυμερών μορίων PRL ή και σε συνδυασμό με αντι-PRL αντισώματα
 - ❖ **22% γυναικών με ↑PRL** έχουν μακροπρολακτιναιμία, **4% συνολικά**



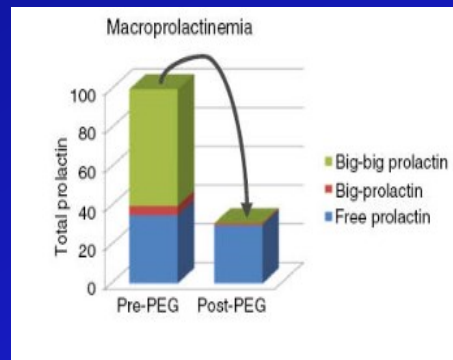
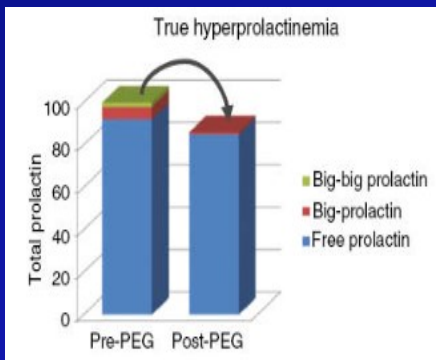
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

ΨΕΥΔΩΣ ΥΨΗΛΕΣ ΤΙΜΕΣ

- ✓ Σε περιπτώσεις **μακροπρολακτίνης**. Ανιχνεύεται από όλες τις μεθόδους.
- ✓ Η IgG-προλακτίνη μπορεί να διαχωριστεί με **χρωματογραφία γέλης**
- ✓ **Προσθήκη PEG**, καθίζηση συμπλόκου και μέτρηση PRL στον υπερκείμενο ορό (πιο χρησιμοποιούμενη μέθοδος)

ΨΕΥΔΩΣ ΧΑΜΗΛΕΣ ΤΙΜΕΣ

- ✓ **Φαινόμενο προζώνης** (hook effect).
- ✓ Με **ανοσομετρικές μεθόδους** (πχ IRMA), μπορεί να παρουσιαστεί φαινόμενο προζώνης με ψευδώς χαμηλές τιμές (σε σχέση με τις αναμενόμενες).
- ✓ Χρειάζεται να γίνουν διαδοχικές **αραιώσεις** του ορού και επαναμέτρηση.



Ghazal et al. Ann Lab Med 2022;42:3-23

Lippi & Plebani. Clin Chem Lab Med 2016; 54: 519–22

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ PRL

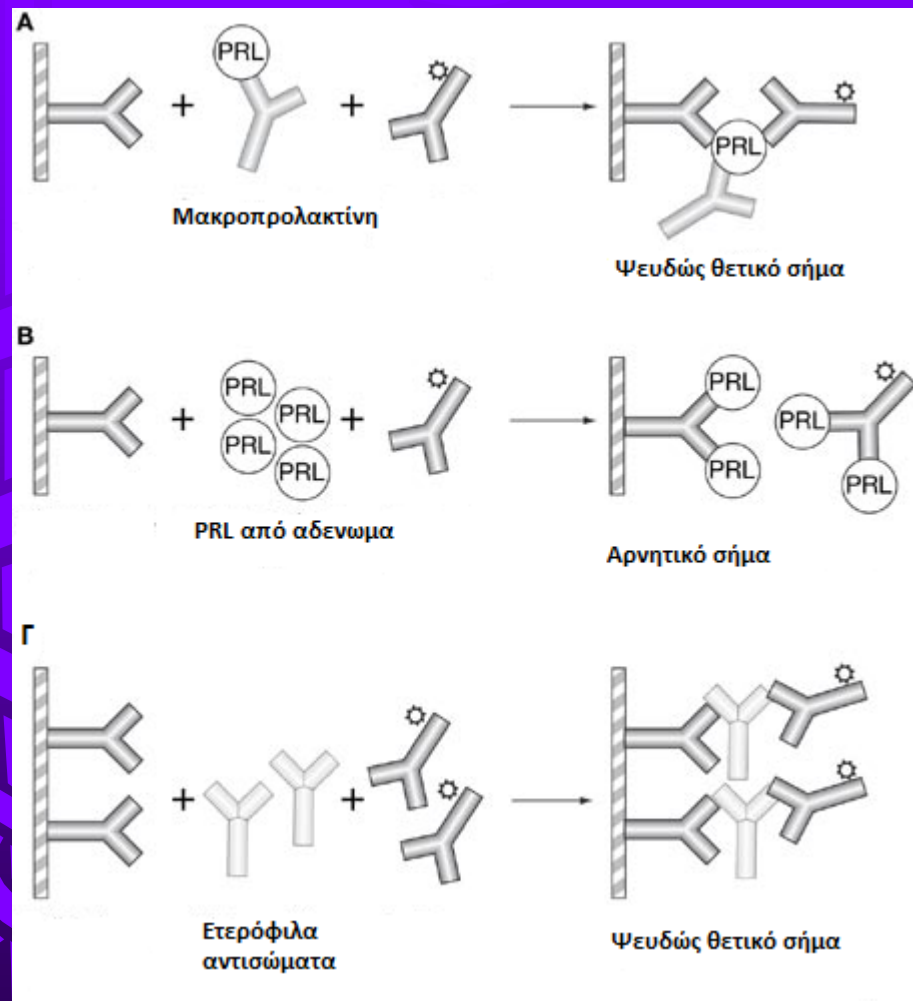
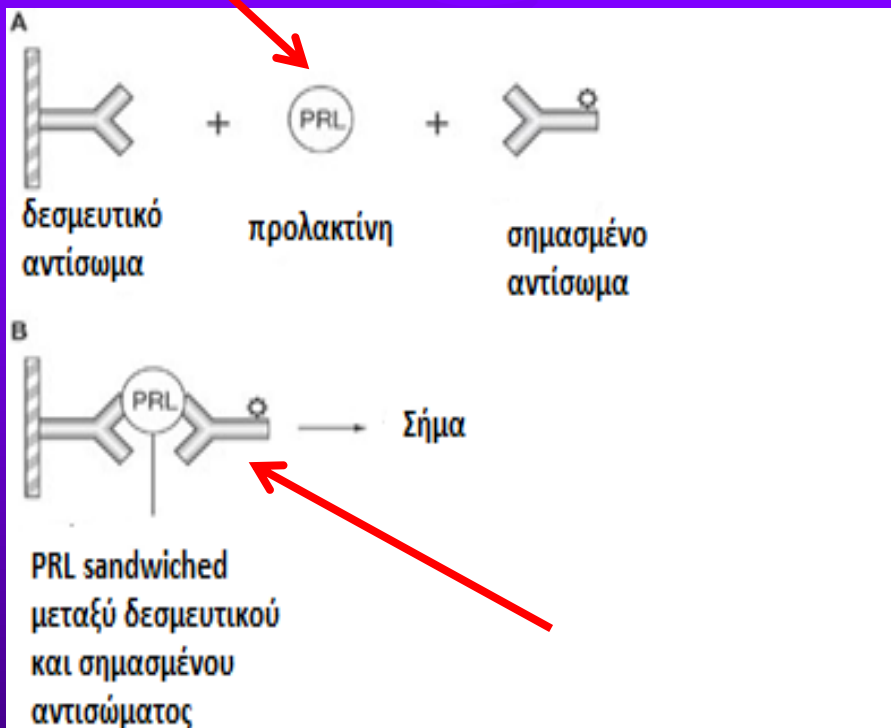


Table 2. Examples of reported cases of the hook effect for hormone measurements

Analyte	Measured concentration before dilution	Actual concentration after serial dilution	Reference
Prolactin	164.5 ng/mL	26,000 ng/mL (macroadenoma)	Frieze, <i>et al.</i> 2002 [28]
Calcitonin	182 ng/L	450,000 ng/L	Schiettecatte, <i>et al.</i> 2016 [193]
Thyroglobulin	3.8 ng/mL 4.6 ng/mL	207,855 ng/mL 140,462 ng/mL	Hillebrand, <i>et al.</i> 2020 [194]
HCG	Low/normal	5,899,478 mIU/mL (gestational trophoblastic disease)	Cormano, <i>et al.</i> 2015 [195]

Abbreviation: HCG, human chorionic gonadotropin.

Εργαστηριακή προσέγγιση μακροπρολακτιναιμίας

- Έλλειψη γραμμικότητας σε αραιώσεις PRL
- Μέθοδος αναφοράς: **χρωματογραφία γέλης**
- **Καθίζηση με PEG**

α) μέτρηση PRL (pre-PEG)

β) μέτρηση PRL (post-PEG) στον υπερκείμενο ορό μετά από κατεργασία με PEG και φυγοκέντρηση στις 9500 στροφές για 10 min. [+ ορός ελέγχου για μακροπρολακτίνη πχ UK NEQAS[®]]

γ) ανάκτηση PRL (%) = $\frac{\text{υπερκειμενη PRL (post-PEG)}}{\text{αρχικη PRL (pre-PEG)}} \times 100$

Αν ο λόγος <40% → μακροπρολακτίνη

Αν ο λόγος > 65% → προλακτίνη

Αν ο λόγος 40-65% → χρωματογραφία

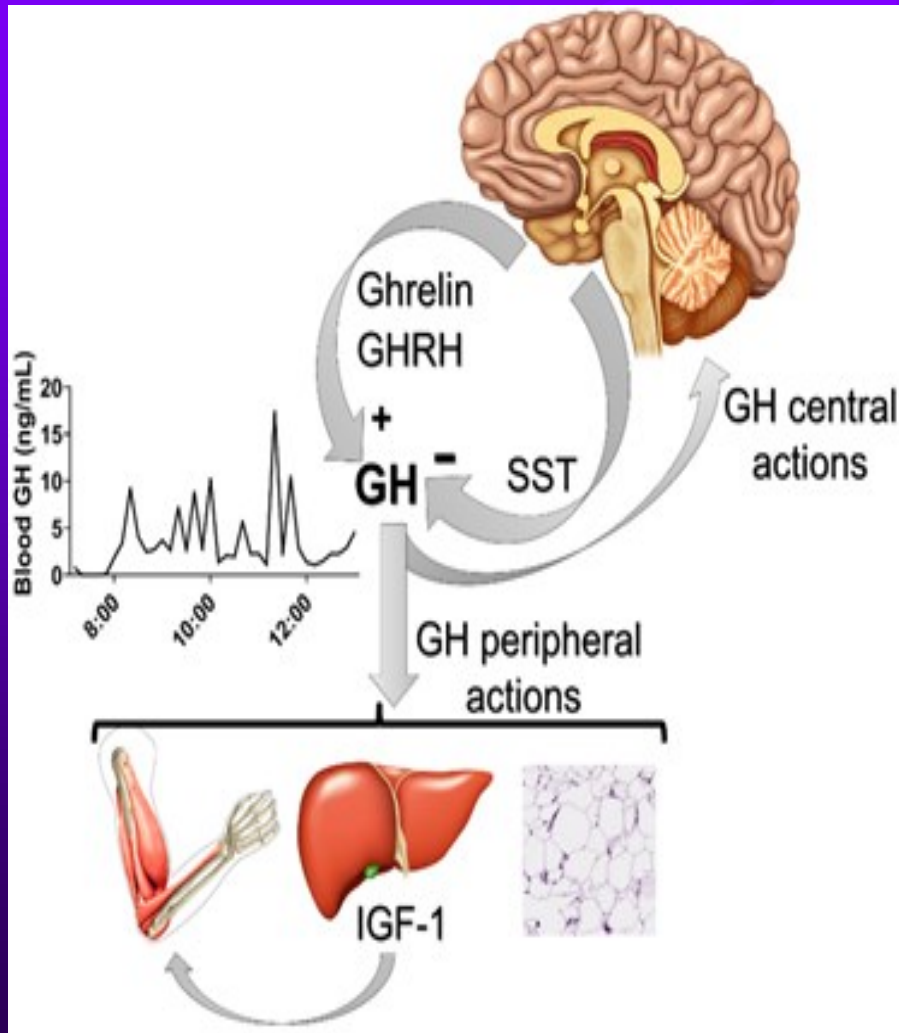
➤ Προσοχή!!!! Η IgA-PRL κατακρημνίζεται μερικώς

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Γυναίκα 30 ετών με BMI: 30.3 kg/m² παρουσίασε ήπια γαλακτόρροια και αραιομηνόρροια. Η PRL ήταν 178 ng/mL (εύρος αναφοράς: 3-23 ng/mL). Οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα. Της δόθηκε βρωμοκρυπτίνη αλλά η αραιομηνόρροια συνεχίστηκε και μετά από διακοπή της θεραπείας η PRL ήταν **89 ng/mL**.

Τελική PRL **μετά PEG**: 14.5 ng/mL, ανάκτηση: **16.3 %**

Έλεγχος ορμονών στην μεγαλακρία & γιγαντισμό

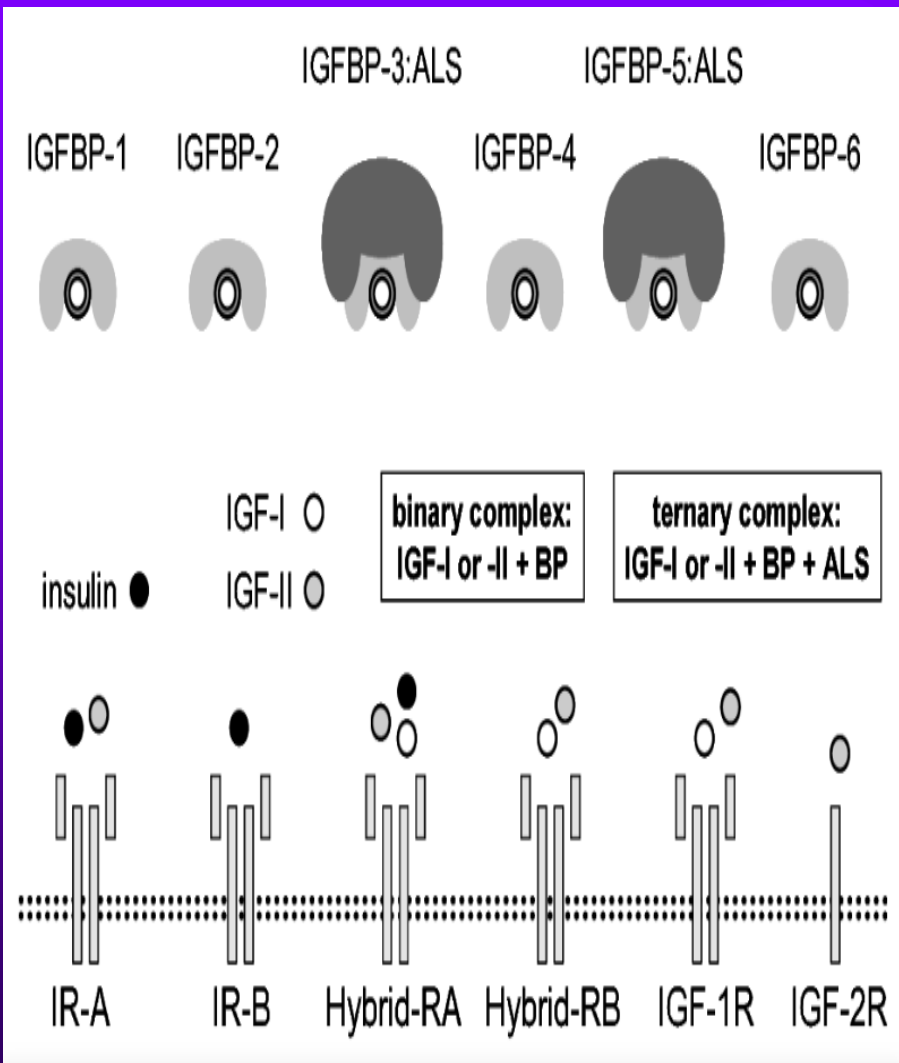


- ✓ Η ακρομεγαλία & ο γιγαντισμός οφείλονται κατά 95-99% σε αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει GH. Σπανιότατη αιτία μεγαλακρίας: έκκριση GHRH (αμαρτώματα υποθαλάμου, έκτοπη παραγωγή από # όγκους)
- ✓ Μπορεί να υπάρχει συνέκκριση PRL (30%) ή άλλων ορμονών.
- ✓ Τυχαία μέτρηση GH δεν είναι χρήσιμη
- ✓ **Στην εγκυμοσύνη:** + πλακουντιακή GH, σχεδόν πανομοιότυπη με την υποφυσιακή GH, και αύξηση του IGF-1
- ✓ Η γλυκόζη καταστέλλει την GH. Η **αποτυχία καταστολής της GH στην OGTT** αποτελεί screening test (ναδίρ <0.4 ng/mL)
- ✓ Χρήση και άλλων δοκιμασιών λόγω ΨΘ αποτελεσμάτων

GH (Αυξητική ορμόνη)

- ❖ GH in vivo: **σύμπλεγμα** από μονομερείς, διμερείς και ολιγομερείς ισομορφές, μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις
- ❖ -Μονομερής μορφή: **22 kDa (90%)**
-5-10% ισομορφή GH-N ή GH-1 με απώλεια 15 AA (**20 kDa**)
- ❖ Σε περιπτώσεις doping ή λήψης GH (pegvisomant), χαμηλά επίπεδα GH-N
- ❖ Από τις **ανοσοχημικές εξετάσεις**, καλύτερες οι ανοσομετρικές (CLIA, ECLIA, κλπ). Δεν έχει παρατηρηθεί φαινόμενο προζώνης (σε ↑ GH, ACTH)
Μέτρηση ολικής GH στην ρουτίνα. 50% της GH είναι συνδεδεμένη με δεσμευτική πρωτεΐνη GHBP. Πιθανές παρεμβολές από την GHBP.
- ❖ Ο **ορός** είναι το καλύτερο δείγμα για τη μέτρηση της GH αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί το πλάσμα με αντιπηκτικό EDTA ή ηπαρίνη
- ❖ **Παλμική έκκριση** της GH. Άρα, χρειαζόμαστε > 3 δείγματα σε # μέρες
- ❖ **Επιτυχημένη χειρουργική εκτομή:** ↓ GH ορού εντός 24h από την επέμβαση. Ο IGF-1 πέφτει αργότερα (>1 μήνα).

IGF-1 και IGFBP3



- ❖ Τα **επίπεδα IGF-1** στον ορό είναι σταθερά και συσχετίζονται με την GH με ένα plateau που αντανακλά την μέγιστη ηπατική ικανότητα ανταπόκρισης στην GH.
- ❖ Όρια αναφοράς βάσει ηλικίας και BMI. Τα επίπεδα ↓ προϊούσης της ηλικίας
- ❖ $\uparrow t^{1/2}$ σε σχέση με GH
- ❖ **Ανοσοχημικές εξετάσεις:** CLIA
- ❖ Ελάχιστες διασταυρούμενες αντιδράσεις με IGF-2 στις ανοσομετρικές (# RIA)
- ❖ **Παρεμβολές** κυρίως από δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGF-BPs)
- ❖ **Καλύτερη μεθοδολογία:** LC-MS/MS

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ TSH-FSH-LH ΣΕ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

Θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)

Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)

Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)

Ορός

Ανάλυση εντός ωρών ή άμεση κατάψυξη
Μέθοδος σε ευρεία χρήση: ECLIA

Τιμές αναφοράς

TSH: 0.27 – 4.2 μIU/ml

FSH:

Άνδρες 1,1 - 13,3 IU/L

Γυναίκες

Παραγωγική : 2,5 - 10,2 IU/L

Ωχρινική: 1,5 - 9,1 IU/L

Μεσοκυκλική Αιχμή: 3,4-116,3 IU/L

Εμμηνόπαυση: 3,4 - 33,4 IU/L

Παιδιά < 12 ετών: < 4 IU/L

LH:

Άνδρες: 1,4 - 9,2 IU/L

Γυναίκες

Παραγωγική φάση: 1,9 - 12,5 IU/L

Ωχρινική φάση: 0,5 - 16,9 IU/L

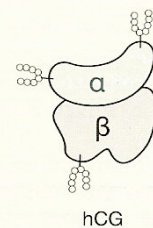
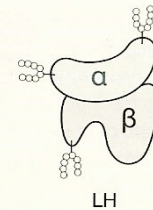
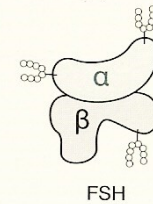
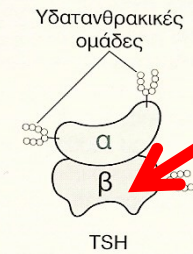
Μεσοκυκλική αιχμή: 8,7-76,3 IU/L

Εμμηνόπαυση: 5,0 - 52,3 IU/L

Παιδιά < 12 ετών: < 3,6 IU/L

ΟΙ TSH, FSH, LH (+HCG) ΕΙΝΑΙ
ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ.

ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΙΑ ΚΟΙΝΗ α -ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ
ΚΑΙ ΜΙΑ ΔΟΜΙΚΑ ΞΕΧΩΡΙΣΤΗ β -
ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ. Η β -ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ
ΚΑΘΟΡΙΖΕΙ ΤΗΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ.

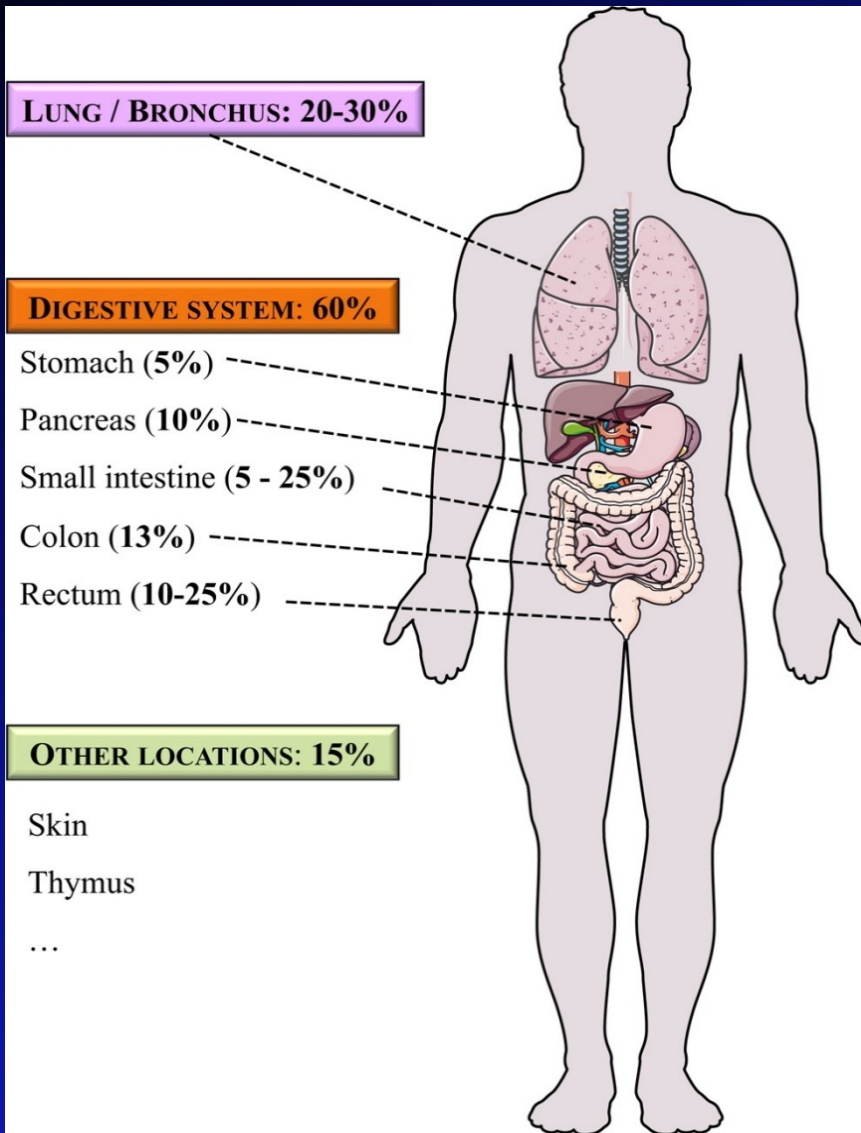


Σχήμα 44.8. Δομές των TSH, FSH και LH και hCG. Οι α -υπομονάδες είναι οι ίδιες και μπορούν πειραματικά να ανταλλαχθούν. Οι β -υπομονάδες διαφέρουν και παρέχουν την βιολογική εξειδίκευση. Οι ορμόνες αυτές είναι γλυκοπρωτεΐνες.

ΧΡΗΣΙΜΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ FSH-LH

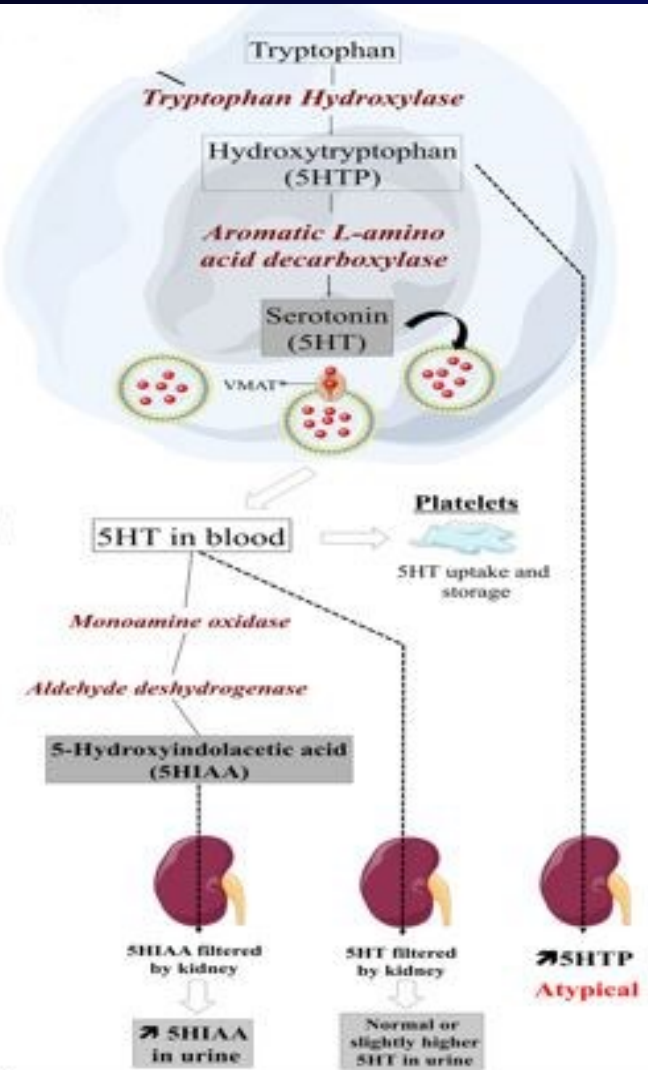
- Σπάνια, τα αδενώματα της υπόφυσης μπορεί να εκκρίνουν βιολογικά **ενεργές γοναδοτροπίνες** που οδηγούν σε κλινικό σύνδρομο υπερδιέγερσης των γονάδων. Υπάρχουν αναφορές γυναικών που παρουσιάζουν διαταραχές στην έμμηνο ρύση, πυελικό άλγος, κύστες στην ωοθήκη και ασκίτη (από υπερέκκριση FSH από αδένωμα της υπόφυσης).
- Όπως υπάρχει μακροπρολακτίνη, υπάρχουν **μακρο-FSH και μακρο-LH (0.17% σε ♀)**. Ίδιος τρόπος διερεύνησης με μακρο-PRL.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ (NETs ή NENs)

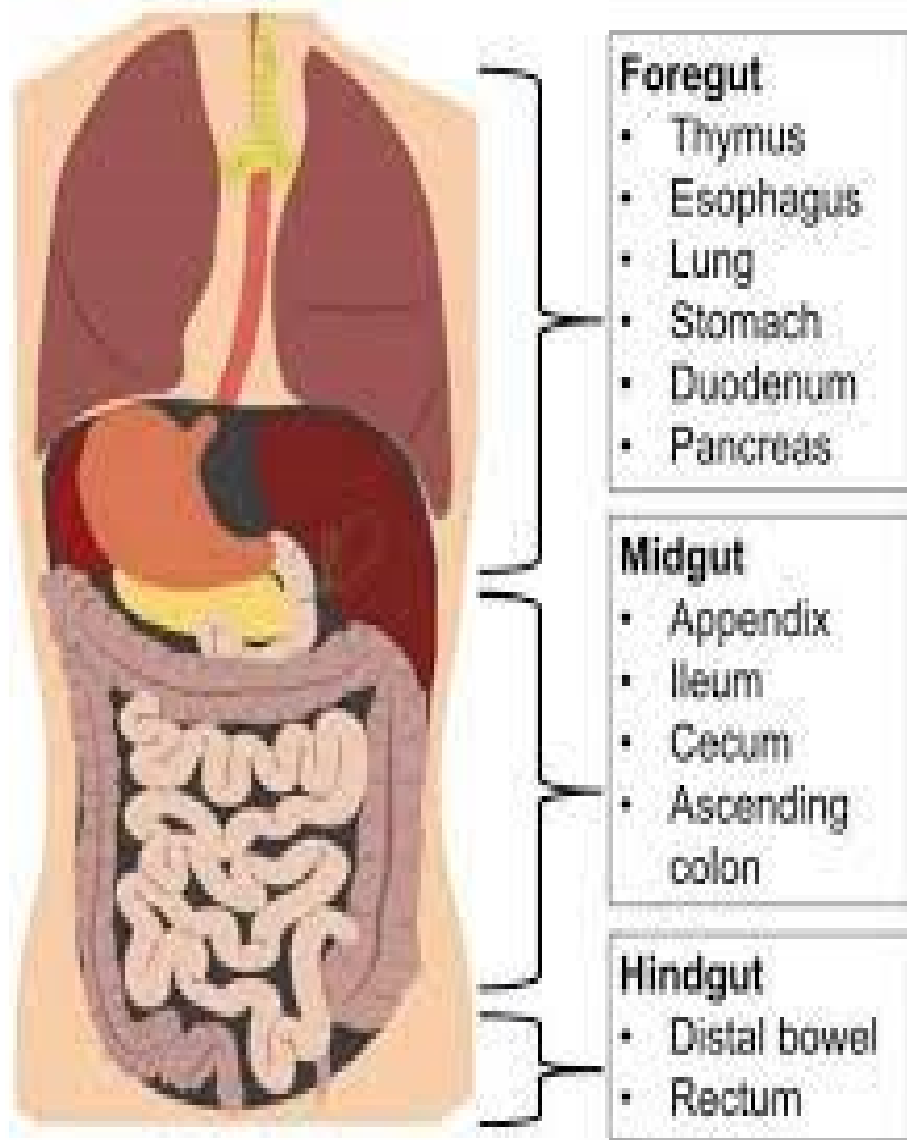


- ❖ **Ετερογενής ομάδα** σπάνιων νεοπλασμάτων. Προέρχονται από νευροενδοκρινικά κύτταρα τα οποία είναι διάσπαρτα στο σώμα.
- ❖ **Πλειοψηφία:** καλά διαφοροποιημένοι, αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι. Μειοψηφία: επιθετική συμπεριφορά.
- ❖ Διακρίνονται σε **λειτουργικούς** και **μη λειτουργικούς όγκους**. Λειτουργικοί: παράγουν, αποθηκεύουν και εκκρίνουν **βιοενεργά πεπτίδια**, παρουσιάζοντας κλινικά σύνδρομα που σχετίζονται με τις δράσεις αυτών.
- ❖ **>60% εντοπίζονται στο ΓΕΣ**
- ❖ **Επιπολασμός (SEER):** 35 ανά 100,000
- ❖ **0.5%** όλων των νεοπλασιών

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ (NETs ή NENs)



- ❖ Παράγουν **>40 τύπους** βιολογικά δραστικών αμινών ή πεπτιδίων
- ❖ Πιο συχνά: **σεροτονίνη** (εντερικά NETs), **ισταμίνη** (καρκινοειδείς όγκοι στομάχου-πνεύμονα), **κατεχολαμίνες** (φαιοχρωμοκυτώματα και παραγαγγλιώματα/PPGLs), **ταχυκινίνες** (ουσία P, νευροκίνη A, νευροπεπτίδιο k), καλικρεΐνη και προσταγλανδίνες.
- ❖ Η σεροτονίνη (5-HT) καταβολίζεται σε **5-HIAA** το οποίο αποβάλλεται στα ούρα.
- ❖ Η ↑ σεροτονίνη προκαλεί διάρροια. Η εκτροπή του **μεταβολισμού της τρυπτοφάνης (Trp)** στη σύνθεση 5-HT (>70% αντί για 1%) οδηγεί σε ↓ Trp, έλλειψη νιασίνης και πελλάγρα (3D: dermatitis-dementia-diarrhea)



Τα NETs του ανώτερου ΓΕΣ και πνεύμονα (foregut) δεν συνθέτουν το ένζυμο αποκαρβοξυλάση των αρωματικών L-αμινοξέων.
Δεν παράγουν σεροτονίνη.

Carcinoid syndrome

Locations of
Neuroendocrine
Tumors

Bronchi

Stomach

Pancreas

Large intestine

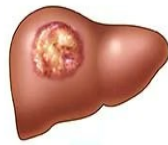
Small intestine

Appendix

① NET of the GI tract causes
hormones to flood the liver

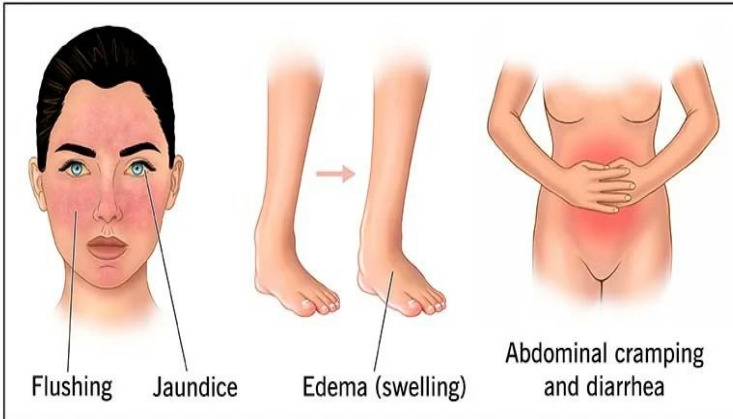


② Liver cannot breakdown
the excess hormones made



③ Hormones flood your body
causing carcinoid syndrome

Symptoms



A



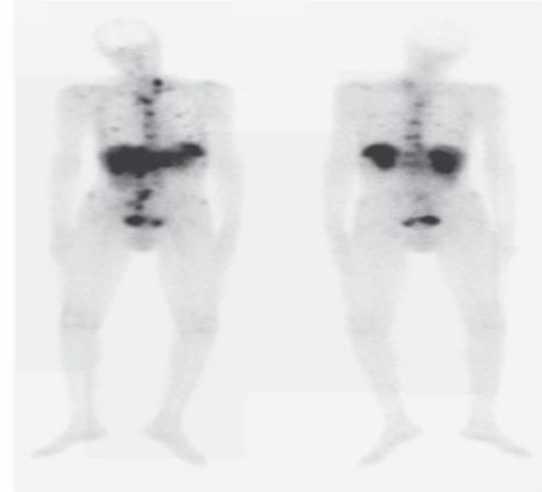
B



C

Anterior

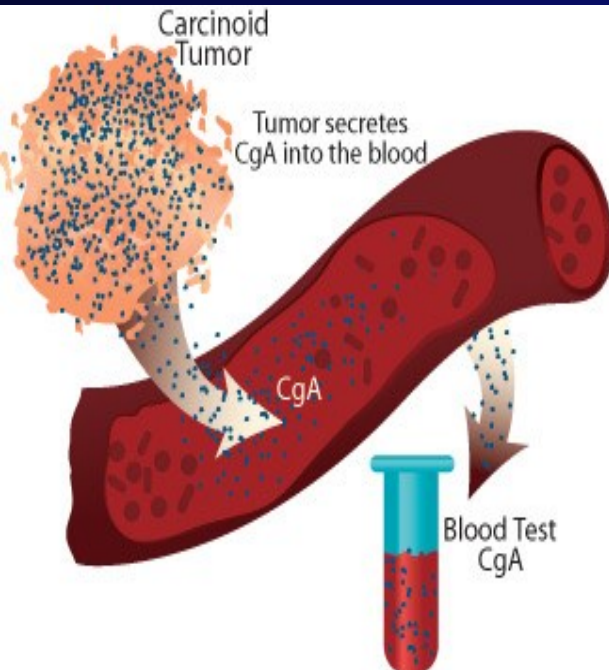
Posterior



Right

Left

ΓΕΝΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ NETs



- ❖ **Χαρακτηριστικό NETs:** παρουσία κυτταρικών συστατικών για τη συσκευασία αμινών και πεπτιδικών ορμονών στα εκκριτικά κυστίδια
- ❖ **Βιοδείκτες των εκκριτικών κυστιδίων: Χρωμογρανίνη A (CgA, από μεγάλα κυστίδια) και συναπτοφυσίνη** (μικρά κυστίδια, ανοσοϊστοχημικός δείκτης)
- ❖ **CgA:** ο πιο μελετημένος βιοδείκτης NETs (πολυπεπίδιο 439 AA), κυρίως για τα **διαφοροποιημένα GI NETs και PNETs**. Σχετίζεται με την επιβίωση, πρόγνωση και φορτίο του όγκου. **↑ με PPIs**
- ❖ **Παγκρεατοστατίνη:** Προϊόν πρωτεολυτικής διάσπασης CgA (52 AA). Πλεονέκτημα: δεν αυξάνεται από τα PPIs.
- ❖ **Ειδική Νευρωνική Ενολάση (NSE):** Δείκτης σε **φτωχά διαφοροποιημένα NETs**. Δείκτης επιτήρησης. Επηρεάζεται από αιμόλυση.
- ❖ **Παγκρεατικό πολυπεπίδιο (PP):** Εναλλακτικός δείκτης σε συνδυασμό με CgA αυξάνει η ευαισθησία διάγνωσης σε ασθενείς με NETs, ειδικά σε μεταστάσεις
- ❖ **5-HIAA ούρων**

Table 2 Indications of current biomarkers in GEP-NENs according NCCN 2.2015, NANETS 2010, ESMO 2012, ENETS 2009–2016 and UKINETS 2012 guidelines.

Guideline	CgA	NSE	u-5HIAA	Others
NCCN (Kulke <i>et al.</i> 2015)	In immunohistochemistry to establish neuroendocrine differentiation For diagnosis (GEP-NENs) For follow-up (GEP-NENs)		For diagnosis (GEP-NENs) For follow-up (GEP-NENs)	<i>PP</i> : For PNEN diagnosis
NANETS 2010 (Boudreaux <i>et al.</i> 2010, Kulke <i>et al.</i> 2010)	For diagnosis (GEP-NENs, bronchial NENs**) For follow-up (GEP-NENs)	Diagnosis bronchial NENs Useful for follow-up (gut-NENs)**	For diagnosis (GEP-NENs) For follow-up (GEP-NENs)	
ESMO 2012 (Oberge <i>et al.</i> 2012)	For diagnosis (GEP- bronchial -NENs) For follow-up(GEP-bronchial-NENs)	For bronchial NENs Value as general marker	For midgut, bronchial NENs	<i>PP</i> : For non-functioning PNEN diagnosis
ENETS 2009–2016 (O'Toole <i>et al.</i> 2009, Niederle <i>et al.</i> 2016)	For diagnosis (GEP- bronchial -NENs) For follow-up(GEP-bronchial NENs) Useful in NEC	NEC diagnosis and follow-up	For midgut, bronchial NENs	
UKI NETS 2012 (Ramage <i>et al.</i> 2012)	For diagnosis For follow-up		In bronchopulmonary and gut-NENs For follow-up carcinoid syndrome	<i>NT-proBNP</i> : To rule out CHD morbidity, midgut NENs <i>PP</i> : alternative when CgA is within the reference range NKA: in gut-NENs

**Suggested. **Limited use.

CHD, carcinoid heart disease; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO, European Society of Medical Oncology; Gut-NENs include tumors in the jejunum, ileum, appendix, and cecum; NANETS, North American Neuroendocrine Tumor; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NEC, neuroendocrine carcinoma; NKA, neurokinin A; NSE, plasmatic neuron-specific enolase; NT-pro-BNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PNEN, pancreatic neuroendocrine neoplasm; PP, pancreatic polypeptide; u-5HIAA, urinary 5-Hydroxy-indolacetic acid; UKI NETS, UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society.

Table 3 Sensitivity and specificity of current and novel neuroendocrine biomarkers.

Tumor marker	Primary tumor location	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Chromogranin A (Schurmann <i>et al.</i> 1992, Bajetta <i>et al.</i> 1999, Seregni <i>et al.</i> 2001, Nolting <i>et al.</i> 2012, Duque <i>et al.</i> 2013, Wang <i>et al.</i> 2014, Oberg <i>et al.</i> 2017)	Non-specific	60-83	72-85
Urinary5-HIAA (Bajetta <i>et al.</i> 1999, Zandee <i>et al.</i> 2016, Oberg <i>et al.</i> 2017)	Midgut	35-68	90-100
Pancreatic polypeptide (Panzuto <i>et al.</i> 2004, Metz & Jensen 2008, Oberg <i>et al.</i> 2015)	Pancreas, midgut	31-63	~67
Neuron-specific enolase (Baudin <i>et al.</i> 1998, Bajetta <i>et al.</i> 1999, Oberg <i>et al.</i> 2015)	Non-specific	33	73
NT-proBNP (Oberg <i>et al.</i> 2015, Modlin <i>et al.</i> 2016)	Midgut (non-specific for CHD)	87	80
Pro-GRP (Korse <i>et al.</i> 2011)	Lung	43	99
PNMA2 (Cui <i>et al.</i> 2010)	SB-NENs	46-50	NDA
DCR (Edfeldt <i>et al.</i> 2017)	SB-NENs	AUC: 0.74	
TFF3 (Edfeldt <i>et al.</i> 2017)	SB-NENs	AUC: 0.72	
Midkine (Edfeldt <i>et al.</i> 2017)	SB-NENs	AUC: 0.71	
Multritranscript genes (Modlin <i>et al.</i> 2013, Kidd <i>et al.</i> 2015, Bodei <i>et al.</i> 2016)	GEP-NENs	75-98	

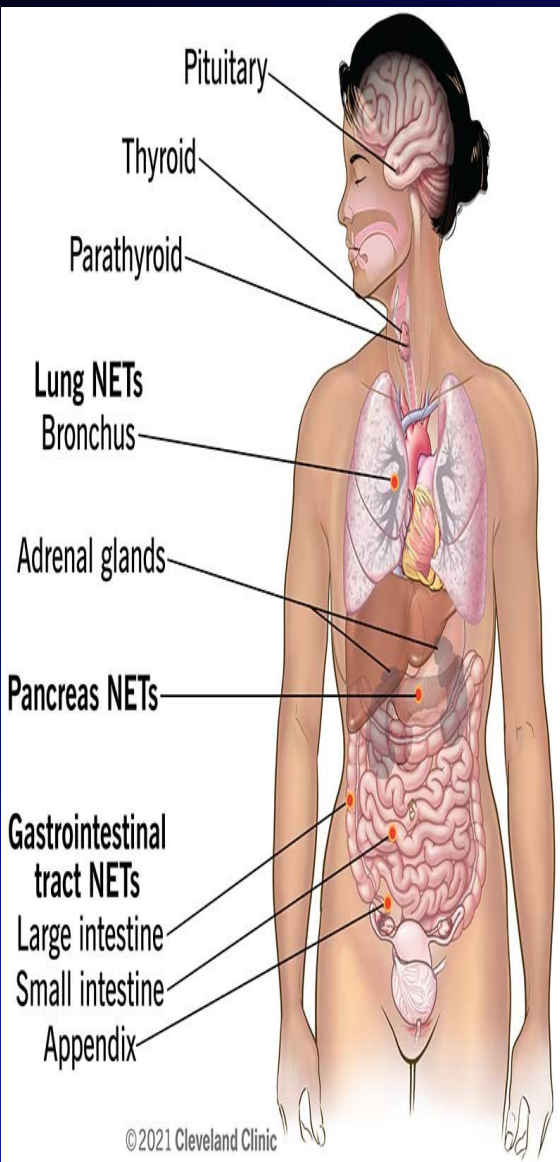
AUC, area under the curve; NDA, no data available.

ΠΡΟΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ

Table 1 Foods, drugs and other conditions which interfere with the results of current NENs biomarkers (Schwartz 1983, Batterham *et al.* 2003, Jin *et al.* 2015, Gut *et al.* 2016).

Current marker	False-positive results	False-negative results
5-HIAA	<p><i>Foods and drinks:</i> Fruits (banana, kiwis, avocado, pineapple, plums, tomato, aubergine, figs, grapefruit, melon), red wine, coffee, tea, chocolate, cheese, vegetables (black olives, spinach, broccoli, cauliflower)</p> <p><i>Drugs:</i> Somatostatin analogs, levodopa, methyl dopa, heparin, isoniazid, monoamine oxidase inhibitors, methenamine, tricyclic antidepressants, phenothiazines, acetylsalicylic acid</p>	<p><i>Drugs:</i> Paracetamol, naproxen, phenacetin, fluorouracil, testosterone, methysergide, acetanilide, reserpine, atenolol, pindolol, oxprenolol, ephedrine, diazepam, methocarbamol</p>
Cg-A	<p><i>Foods and drinks:</i> 30–90 min after a meal</p> <p><i>Drugs:</i> Proton pump inhibitors, histamine type-2 receptor antagonists</p> <p><i>Diseases:</i> Atrophic gastritis, pancreatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis, impaired kidney function, chronic heart failure, acute coronary syndrome, untreated hypertension, rheumatoid arthritis, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease</p> <p><i>Others:</i> Strenuous exercise before the test</p>	<p><i>Diseases:</i> Low proliferative, rapidly Proliferating and poorly differentiated NENs</p>
Pancreatic polypeptide	<p><i>Foods and drinks:</i> 30–90 min after a meal</p> <p><i>Diseases:</i> Uncontrolled diabetes mellitus</p> <p><i>Others:</i> Increased age, exercise</p>	<p><i>Drugs:</i> Atropine</p> <p><i>Diseases:</i> Chronic pancreatitis, pancreatic resection</p>

ΕΙΔΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ NETs



- ❖ Τα πιο πολλά εργαστήρια τριτοβάθμιων νοσοκομείων εκτελούν **βιοδείκτες GI NETs**: ινσουλίνη, C-πεπτίδιο, γαστρίνη, ACTH, και 5-HIAA ούρων.
- ❖ Τα **γαστρικά NETs** προέρχονται από τα ECL κύτταρα του στομάχου και εκκρίνουν **ισταμίνη ως κύριο δείκτη (και οι 3 τύποι)**.

Καλύτερο τεστ: ισταμίνη ούρων

Τύπος I: ↑ γαστρίνης, ατροφική γαστρίτιδα, αχλωρυδρία

Τύπος II: ↑ γαστρίνης, γαστρίνωμα ή MEN1 σύνδρομο

Τύπος III: σποραδικά νεοπλάσματα, 50% μεταστάσεις,

↑ ισταμίνη

❖ **Παγκρεατικά NETs (PNETs)**

A κύτταρα: γλυκαγόνη

B κύτταρα: ινσουλίνη

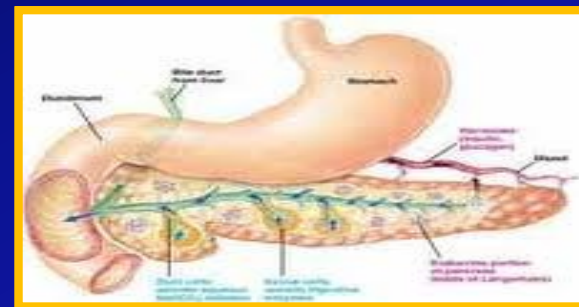
PP κύτταρα: PP

D κύτταρα: σωματοστατίνη

Τα PNETs μπορεί να εκκρίνουν **πλειάδα ορμονών**

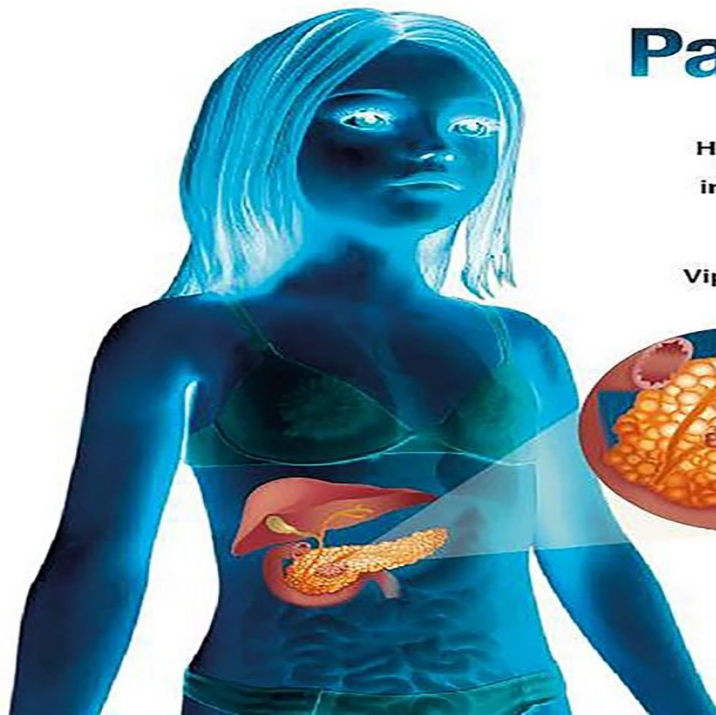
(σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ορμονών): γαστρίνη, VIP, ACTH, CRH, GHRH, IGF2, PTH-rp, EPO, LH, γκρελίνη, ρενίνη, καλσιτονίνη.

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ NETs



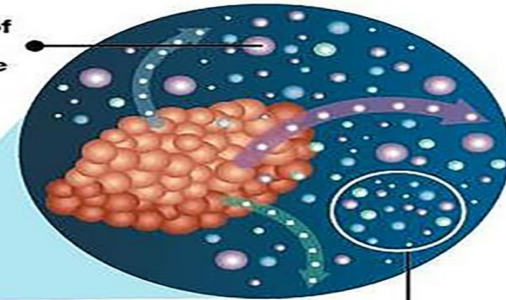
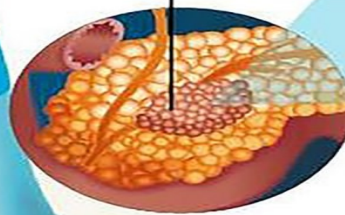
- ❖ 75% των pNETs δεν σχετίζονται με ένα κλινικό ορμονικό σύνδρομο. Μπορεί να εκδηλωθούν με τοπικά συμπτώματα ή ηπατικές μεταστάσεις.
- ❖ Για τη μειοψηφία των ασθενών με κλινικό σύνδρομο, **η επιλογή βιοδεικτών** καθοδηγείται από την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων και σημείων της διαταραχής υπερέκκρισης ορμονών (ινσουλίνωμα, γαστρίνωμα, γλυκαγόνωμα, σωματοστατίνωμα, VIPωμα και σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ορμονών).
- ❖ **Παγκρεατικό panel:** ινσουλίνη, C-πεπτίδιο, γαστρίνη, γλυκαγόνη, VIP, σωματοστατίνη, 5-HIAA. Άγνωστο κόστος-όφελος για μη εκκριτικά pNETs.
- ❖ Για **ινσουλινώματα:** δοκιμασία παρατεταμένης νηστείας σε νοσοκομείο (μέχρι και 72h). Η μέτρηση του **C-πεπτιδίου (συγχρόνως με γλυκόζη και ινσουλίνη)** βοηθά στον αποκλεισμό λήψης εξωγενούς ινσουλίνης.

Pancreatic Vipoma



Hypersecretion of
the vasoactive
intestinal peptide
(VIP)

Vipoma



Polypeptide
Calcitonin
Gastrin
Neurotensin
Gastric inhibitory peptide
Serotonin
Somatostatin

Growth hormone-releasing hormone

VIPoma (WDHA Syndrome)



VIP Secreting Islet Cell Tumor

Watery diarrhea*

Hypokalemia*

Achlorhydria*

Acidosis

Associated with neurogenic tumors (catecholamine overproduction) in children

*characteristic feature

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ ΔΕΙΚΤΩΝ NETs

- ❖ Οι περισσότεροι δείκτες για NETs είναι μικρά πεπτίδια-πρωτεΐνες που βρίσκονται σε **χαμηλές** συγκεντρώσεις στον ορό
- ❖ Οι περισσότεροι προσδιορισμοί γίνονται στον **ορό (καλύτερα σε σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό)**
- ❖ Μέτρηση με **ανοσοχημικές εξετάσεις** (CLIA, FRIA, ELISA, IRMA, κλπ)
Χρωματογραφία (HPLC) για προσδιορισμό 5-HIAA
LC-MS/MS
- ❖ Οι **ανοσοχημικές εξετάσεις** έχουν **μειονεκτήματα**: διασταυρούμενες αντιδράσεις, ετερογενή αντιγόνα, φαινόμενο προζώνης, παρεμβολές σήματος, επιδράσεις μήτρας, παρεμβολές από ενδογενή ή εξωγενή Abs, κλπ
- ❖ **LC-MS/MS**: υψηλή ειδικότητα. **Μειονέκτημα**: έλλειψη προτυποποίησης μεταξύ των εργαστηρίων που χρησιμοποιούν αυτό το σύστημα.

ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ινσουλίνη

(β κύτταρα νησίδων Langerhans)

Ορός μετά από 12ωρη νηστεία

Μέθοδος σε ευρεία χρήση:

Χημειοφωταύγεια

Τιμές αναφοράς: 4 - 25 μIU/ml

Καμπύλη ινσουλίνης - γλυκόζης
(προκαθορισμένοι χρόνοι)

Γλυκαγόνη

(α κύτταρα νησίδων Langerhans)

Προαπαιτούμενη 12ωρη νηστεία

Προπαγωμένα σωληνάρια
Πλάσμα (EDTA) & τοποθέτηση σε
πάγο

Άμεση φυγοκέντρηση (ψυχόμενη
φυγόκεντρος)

Άμεση ανάλυση ή άμεση κατάψυξη

Μέθοδος σε ευρεία χρήση: **RIA**

Τιμές αναφοράς: <80 pg/mL

Take home- messages

- ✓ Η **TG** είναι ειδικός και ευαίσθητος δείκτης για την παρακολούθηση του διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου. Προσοχή στα anti-TG Ab
- ✓ Η **καλσιτονίνη** θεωρείται ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση του ΜΚΘ
- ✓ Οι ανοσοχημικές δοκιμασίες 3^{ης} γενιάς είναι καλύτερες για τον προσδιορισμό **PTH** και ειδικά για την διεγχειρητική εκτίμηση.
- ✓ Για τους **όγκους της υπόφυσης**, χρειάζεται συναξιολόγηση με ορμόνες του άξονα και προσοχή στην προ-αναλυτική φάση, το φαινόμενο προζώνης και την ύπαρξη μακρο-ορμονών.
- ✓ Η **CgA** είναι καλός γενικός δείκτης των **διαφοροποιημένων NETs**. Σχετίζεται με την επιβίωση, πρόγνωση και φορτίο του όγκου. ↑ με PPIs.
- ✓ Η **NSE** είναι δείκτης επιτήρησης σε **φτωχά διαφοροποιημένα NETs**. Προσοχή στην αιμόλυση.



Take home- messages

- ✓ Οι κύριες μέθοδοι προσδιορισμού των ορμονών-βιοδεικτών για τους ενδοκρινικούς όγκους: ανοσοχημικές, χρωματογραφία και LC-MS/MS (καλύτερη). Στη ρουτίνα, χρησιμοποιούνται οι ανοσοχημικοί προσδιορισμοί
- ✓ Επανάληψη εξετάσεων με # μεθόδους και γνώση του ιστορικού του ασθενούς
- ✓ Ο συνδυασμός βιοδεικτών είναι πιο χρήσιμος για τη διάγνωση ενδοκρινικών όγκων.
- ✓ Η παρακολούθηση των βιοδεικτών χρειάζεται να γίνει στο ίδιο εργαστήριο και με την ίδια μεθοδολογία
- ✓ Το εργαστήριο παίζει κεντρικό ρόλο στην διάγνωση και την ανάδειξη πιθανών παρεμβολών.



ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Νταλαμάγκα Μ. Διαλέξεις: Ορμονολογικός έλεγχος-Δυναμικές Δοκιμασίες. Αθήνα 2021

- 1. Νταλαμάγκα Μ και συν. Επίκαιρα Θέματα Κλινικής Βιοχημείας. Αθήνα 2007**
- 2. Αντωνάκος Γ. Διάλεξη Ορμονολογικός Έλεγχος. Αθήνα 2020.**
- 3. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Βασικές Αρχές Βιοχημείας, Τόμος 2, Κεφάλαιο 23.**
- 4. Devlin TM. Βιοχημεία-Κλινικοί Συσχετισμοί. Τόμος II. Κεφάλαιο 23 (23.1, 23.2).**
- 5. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders Elsevier, New-York 2007**
- 8. Marshall W, Bangert SK. Clinical Chemistry. Broken Hill Publishers-Elsevier 2011.**
- 9. Rorstad OP. Endocrine Biomarkers. Elsevier Editions 2017.**
- 10. Herrera-Martínez AD et al. Neuroendocrine neoplasms: current and potential diagnostic, predictive and prognostic markers. Endocr Relat Cancer 2019; 26: R157-79.**
- 11. Haddad RA, et al. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. Clin Diabetes Endocrinol 2019; 5:12.**
- 12. Reincke M et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 876–92.**
- 13. Fleseriu M et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9: 847-875.**
- 14. Smit MA et al. Clinical Guidelines and PTH Measurement: Does Assay Generation Matter? Endocr Rev. 2019; 40: 1468-1480**



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

