

Új markerek a neuroendokrin daganatok laboratóriumi diagnosztikájában

Patócs Attila

*Semmelweis Egyetem, Központi Izotóplaboratórium és
MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Semmelweis
Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Neuroendokrin daganatok prevalenciája

Carcinoid	5-8/millió/év
Insulinoma	1-4/millió/év
Gastrinoma	1-2/millió/év
VIPoma	1/10 millió/év
Glucagonoma	1/20 millió/év
Somatostatinoma	1/40 millió/év

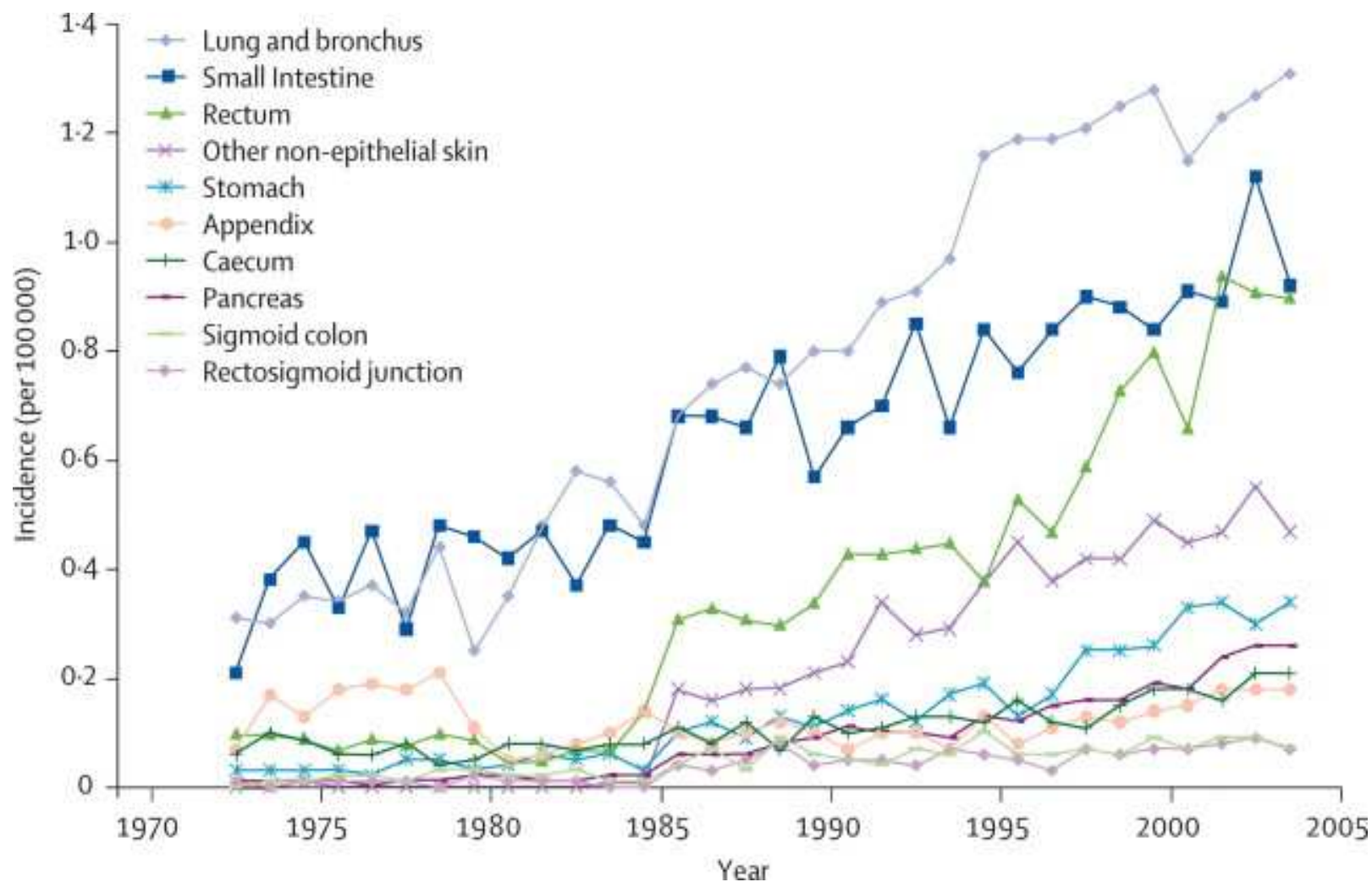
Nem funkcionáló neuroendocrin tumorok

Kórboncolás során	0.65-1.2%
--------------------------	------------------

(Mayo Clinic, Malmö)

Carcinoid tumorok incidenciája

(USA, 1970-2005)



(Modlin et al., Lancet Oncol, 2008 9:61-72)

Carcinoid tumorok jellegzetességei

Lokalizáció: bél ~75%
tüdő ~25%
vese/petefészek <1%

Szekretálhatnak:

Neurotranszmittereket: szerotonint, hisztamint

Neuropeptideket: tachykinineket, VIP-t,
bradykinint, prosztagladinonkat, substance P,
neuropeptide K-t

Laboratóriumi diagnóza:

Tryp→5-HT → Serotonin → 5-hydroxyindol ecetsav (5-HIAA)

Gyűjtött vizelet 5-HIAA jól korrelál a tumormérettel → biomarker

-*Fals pozitív*ás: banán, kivi, ananász,ogyoró, kávé, csokoládé,
acetaminophen, szalicilátok.

-*Fals negatív*: gyomor, hasnyálmirigy és proximális duodenum carcinoidok
esetén (alacsony az l-aminosav-dekarboxiláz aktivitása)

NET daganatok jellegzetességei

Lokalizáció: hasnyálmirigy 90 % (jobb prognózisú, mint az egyéb típusú pancreas tumorok)
gyomor, duodenum, vékonybél
bronchus

Szekretálhatnak:

biogén aminokat (hisztamin), vazoaktív anyagokat és biológiailag aktív peptidhormonokat (gasztrin, katekolaminok, ACTH, CRH, inzulin, GHRH);
szekretagógókat (graninok, **chromogranin A-CgA**)

Laboratóriumi diagnózisa: hormonok
szérum-CgA
szöveti (biopszia és immunhisztokémia)

Neuroendokrin daganatokhoz társuló eltérések rutin laboratóriumi eltérései

Klinikai tünet

Labor. eltérés

Hasmenés

Hypokalaemia

”Flush”

Hyponatraemia

Nehézlégzés (asthma bronch)

Dehydratio

Testsúly változás

Hypoglycaemia

Peptikus fekély

Hyperglycaemia

Steatorrhoea

Achlorhydria

Anaemia

Hyperaciditás

Neuroendokrin daganatok biokémiai markerei

Hormonok/metabolitok

- **ACTH**
- **Calcitonin**
- **Gastrin**
- VIP
- **Inzulin**
- **Glukagon**
- **5-HIAA**
- **Catecholaminok**
- **Catecholamin metabolitok**

Cytoplasma markerek

- **NSE**
- Synaptophysin
- Protein gene product 9.5
- Protein S100
- Protein P65
- Synapsin (1A, 1B, 2A, 2B)

Szekrécións granulum markerek

- **Chromogranin A**
- Chromogranin B
- Chromogranin C
- Pancreastatin
- Cytochrome b561
- Leu-7 (HNK-1)

Hagyományos tumormarkerek

- CEA
- **AFP**
- **bHCG**

Neuroendokrin daganatok laboratóriumi diagnosztikája

Hormonlaboratórium

- Hormon túltermelésre utaló tünetek esetén az adott hormon mérése (ACTH, kortizol, GH, IGF1, calcitonin)
- Szérum/plasma Chromogranin A
- NSE, AFP, bHCG
- Gyűjtött vizelet 5-HIAA, catecholamin és metabolitjai

Molekuláris genetikai laboratórium

- Molekuláris biológiai (menin, RET, vhl, SDH gének szűrése)

Carcinoid diagnóza: hormonvizsgálatok

Előbél	Középbél	Hátsóbél
trachea, bronchus, tüdő gyomor, pancreas, epeh.	vékonybél, appendix, Jobb colon, here, ovarium	rectum
• Chromogranin A • Hisztamin • Gasztrin • ACTH (kortizol) • GH (IGF-I) (NSE, PP, PPY, Substance P, calcitonin, VIP, Somatostatin, PTH-RP, GHRH, CGRP. AVP)	• Chromogranin A • 5-HIAA • Prostaglandin	• Chromogranin A

Graninonok detektálhatósága neuroendokrin daganatokban

	Chromogranin A	Chromogranin B	Secretogranin III
Carcinoid	+	+	+
Gastrinoma	+	+	ND
Glucagonoma	+	+	+
Insulinoma	+	+++	+
PPoma	+	ND	ND
Somatostatinoma	+	ND	ND
VIPoma	+	ND	ND
Non-functioning islet cell carcinoma	+	ND	ND
Corticotrophinoma	+	+	+
Gonadotrophinoma	+	+	+
Somatotrophinoma	+	+	+
Thyrotrophinoma	+	+	+
Prolactinoma	—	+	+
Non-functioning pituitary adenoma	+	+	+
Phaeochromocytoma	+	+	+
Parathyroid adenoma	+	+	+
Ganglioneuroblastoma	+	ND	ND
Ganglioneuroma	+	ND	+
Neuroblastoma	+	+	+
Medulloblastoma	+	ND	ND
Paraganglioma	+	+	+
Medullary thyroid carcinoma	+	+	+
Prostate tumour with neuroendocrine differentiation	+	+	+
Breast tumour with neuroendocrine differentiation	+	+	+

Chromogranin A

Kémiai szerkezet

- 415-430 aminosav tartalmú glycopeptid, granin család tagja

Biológiai funkció

- **Intracelluláris**
 - szekréciónak granulum érése
 - hormon transzport és tárolás
 - hormon szekréció
- **Extracelluláris**
 - hormon prekursor (pancreastatin, vasostatin I, II, cetastatin)

Klinikai alkalmazás

- **Tumor marker**

Egyéb lehetséges klinikai jelentőség

- Neurodegeneratív betegségek
- Vese-, máj- és szívelégtelenség
- Essentialis hypertonia

Chromogranin A diagnosztikai alkalmazása: **immunhisztokémia**

Hypophysis tumorok

- hormontermelő daganatok (ACTH, FSH, LH, GH, TSH)
- hormonálisan inaktív daganatok (nulla-sejt)

GEP neuroendokrin tumorok

- carcinoid, insulinoma, gastrinoma, glukagonoma, somatostatinoma, VIPoma, Ppoma, CRHoma, GHRHoma, Calcitoninoma,
- hormonálisan inaktív GEP neuroendokrin daganat

Bronchopulmonalis neuroendokrin tumorok

- bronchus carcinoid
- kis sejtes tüdő carcinoma
- nagy sejtes neuroendokrin tüdő carcinoma

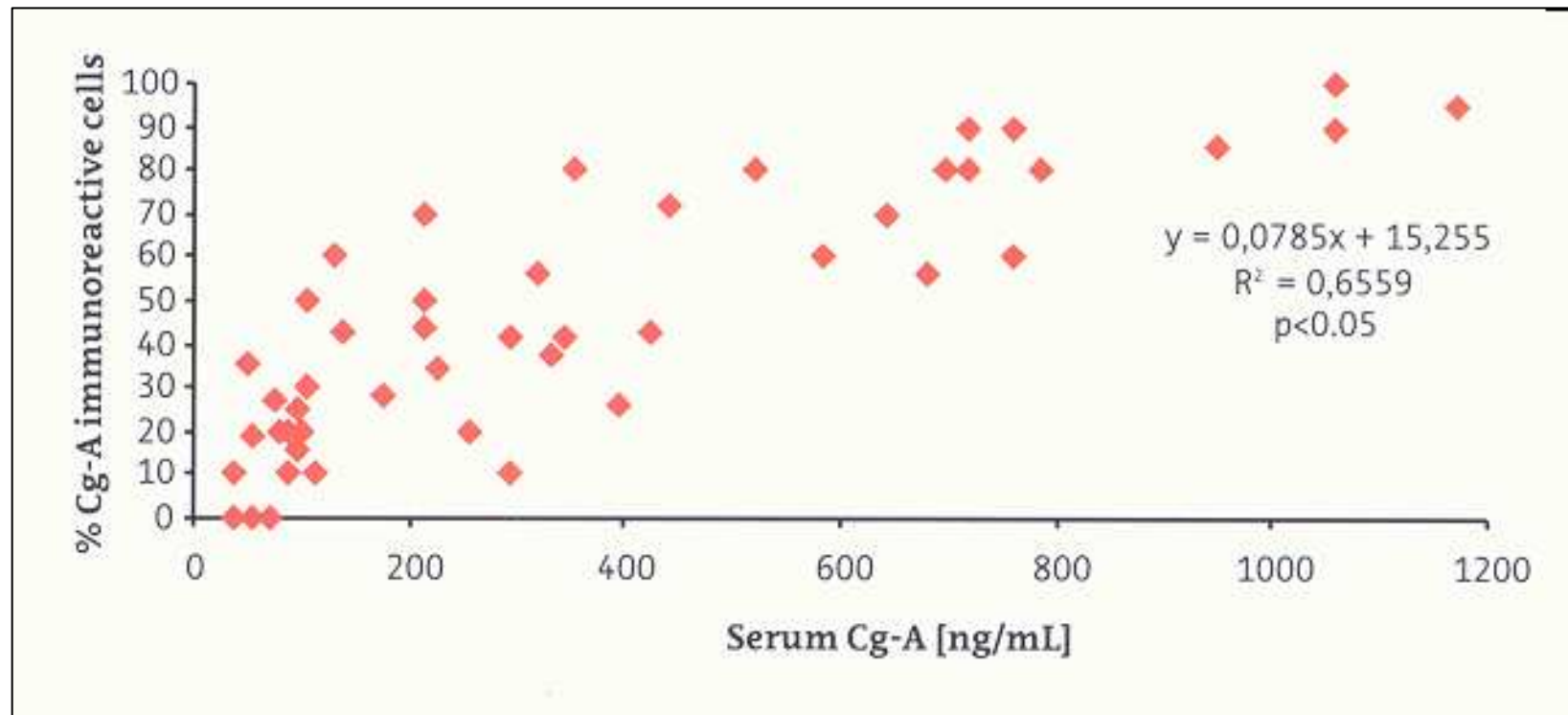
Medulláris pajzsmirigy carcinoma

Phaeochromocytoma, paraganglioma

Neurális tumor

Merkel sejt tumor

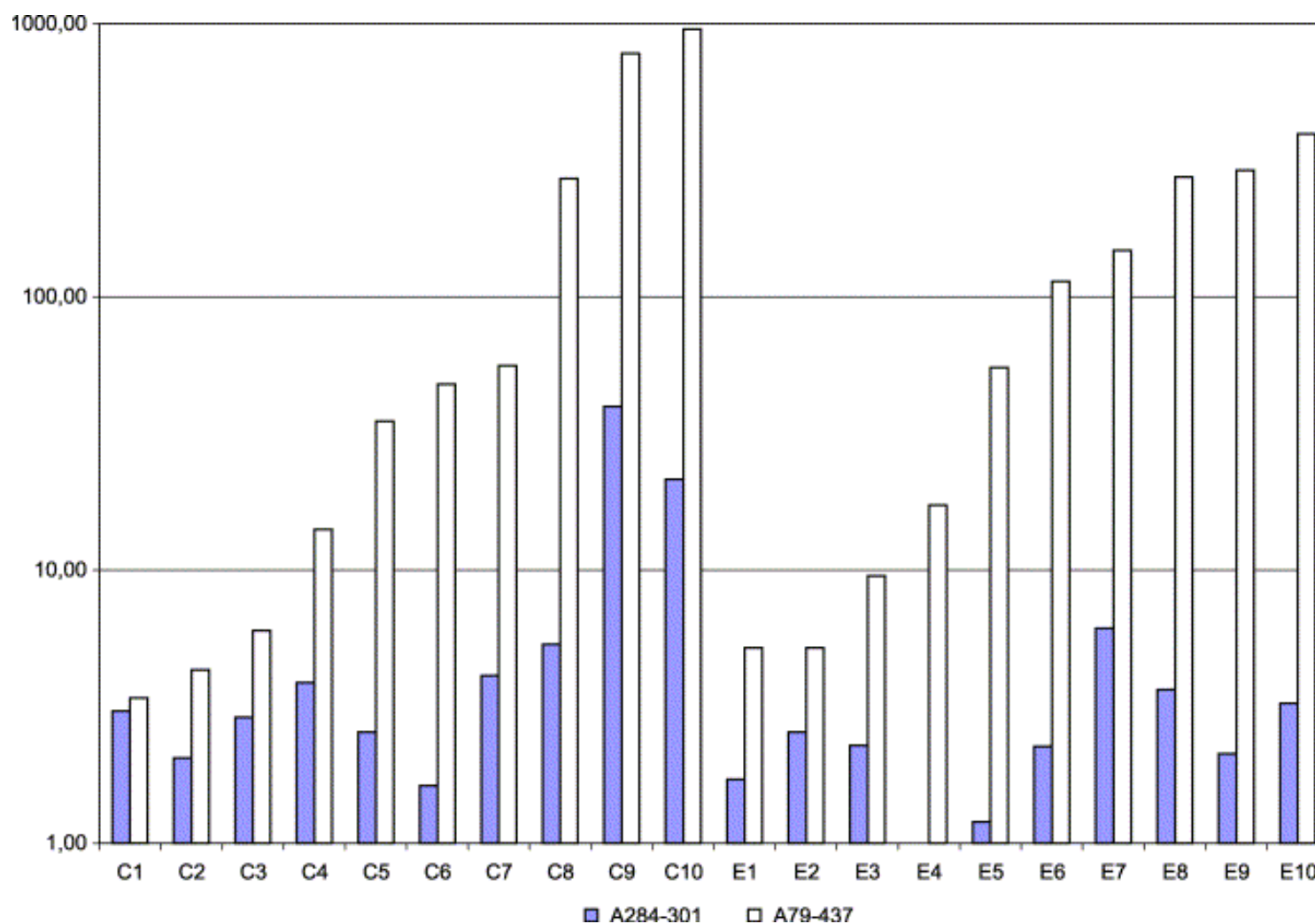
CgA immunhisztokémia és szérumban CgA



CgA mérés gyakorlati megfontolásai

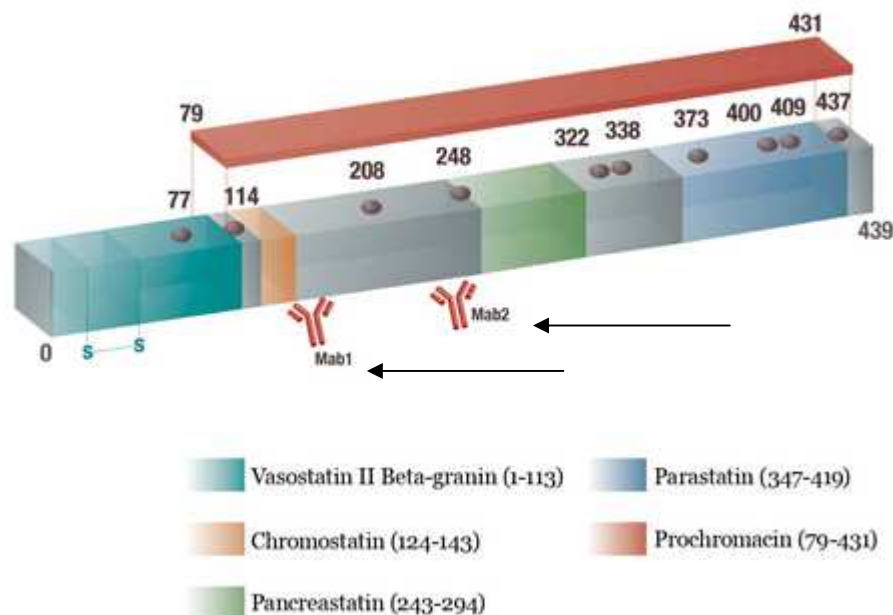
- **1984:** első chromogranin A radioimmunoassay
- **1993:** chromogranin A hasító-enzimek (prohormon konvertáz) mennyisége befolyásolja az eredményeket
- **2000:** C-terminális és N-terminális *proteolízis* egyaránt jelentős (a középső szakasz elleni antitestekkel végzett radioimmunoassay pontosabb
- **2000:** klinikai **diagnosztikai célra a kettős antitesttel (Two-site CgA) IRMA vagy ELISA** a legalkalmasabb
- Szoros korreláció a plazma és szérum között

A különböző fragmentek elleni antitestek jelentős különbséget eredményeznek



Kettős antitesttel végzett mérés alapelve

Two-site CgA Assay: chromogranin A középső, nem degradábilis szakaszának két különböző epitopja ellen, kétféle monoclonális antitest alkalmazása (Cis Bio)

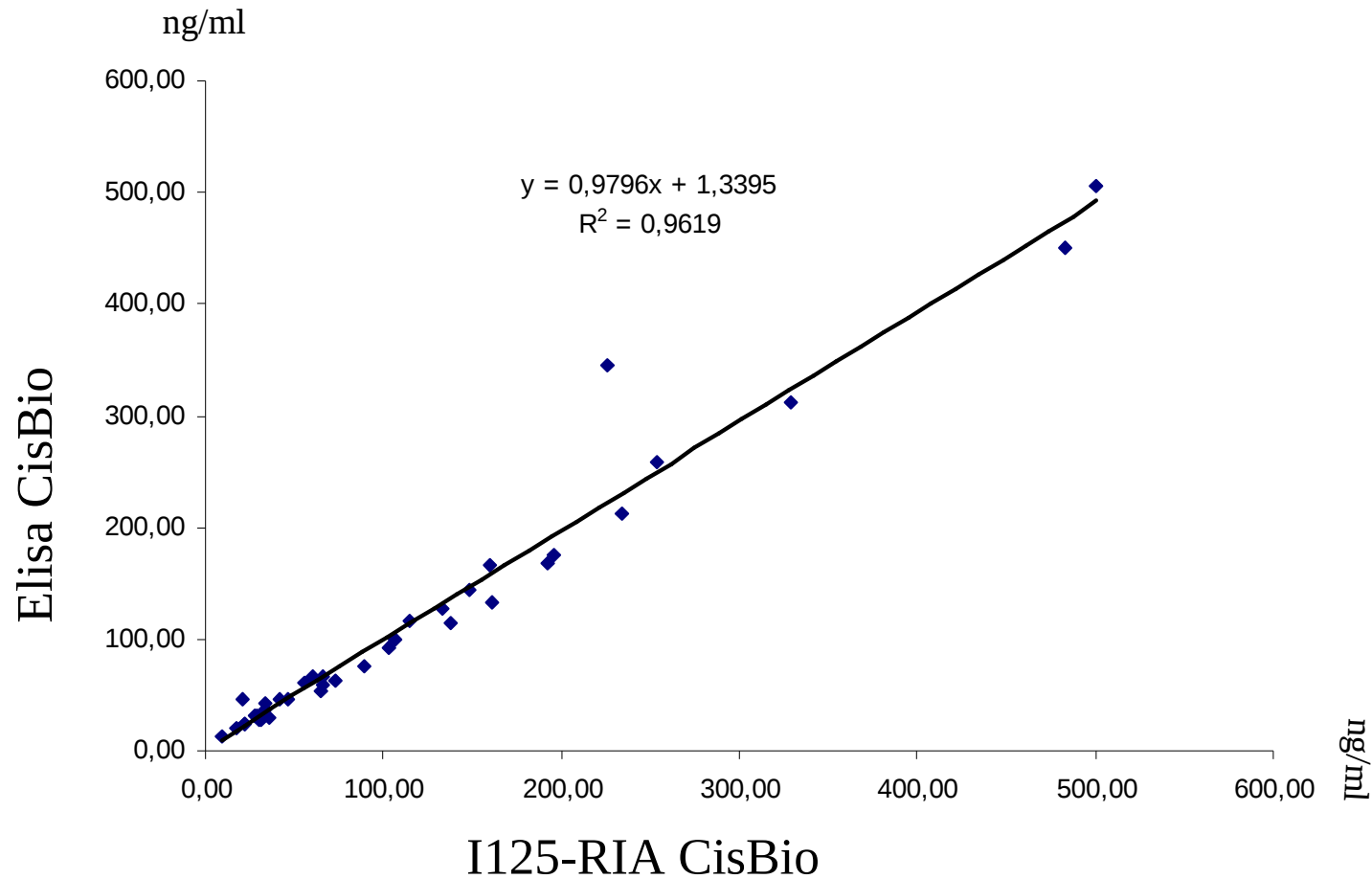


Detektálás alapján:

RIA, hagyományos

ELISA, elérhető 2009-től

Szoros korreláció mérhető a CisBio CGA RIA és ELISA kitjével meghatározott CGA értékek között



A kereskedelemben elérhető CgA méréshez használt laboratóriumi kitek jellemzői: 1

Kit	Szenzitivitás	Specificitás	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
CIS RIA	67	96	97	63
Dako ELISA	88	85	91	76
ED RIA	93	88	93	88

RIA, radioimmunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ED, EuroDiagnostica **Stridsberg M et al. J Endocrinol. 2003;177:337–41**

A kereskedelemben elérhető CgA méréshez használt laboratóriumi kitek jellemzői, az ELISA sem mind jó

P-CgA level	ED RIA (ng/ml)	Dako ELISA (ng/ml)
High	520	370
	420–570	250–500
Intermediate	400	140
	320–450	30–330
Low	68	27
	60–74	15–50

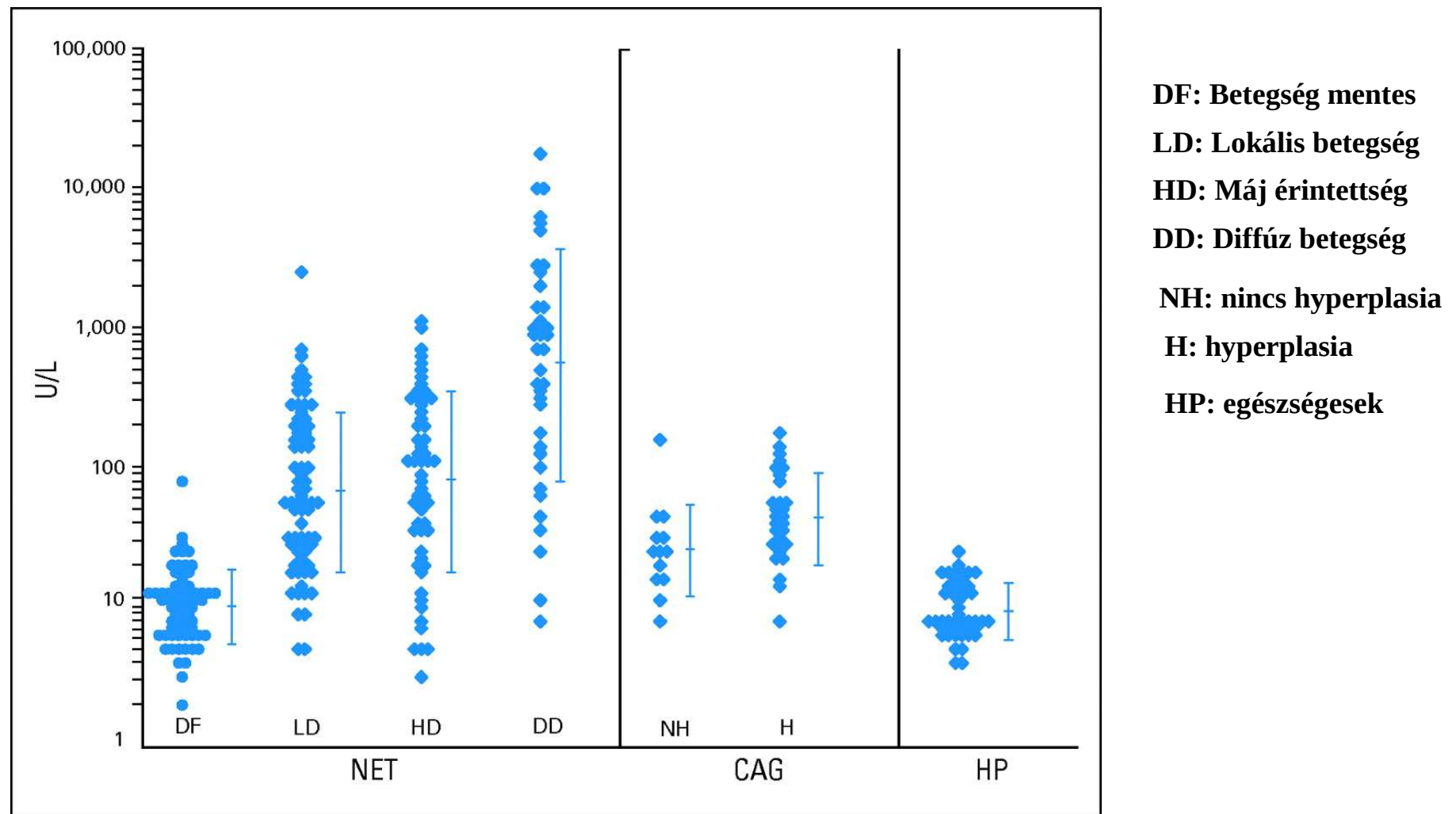
CgA, chromogranin A; P, plasma; RIA, radioimmunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ED, EuroDiagnostica

ED (IRMA): két **monoklonális** antitest a 145-197 és 198-245 aminosav ellen, nem befolyásolja a degradáció

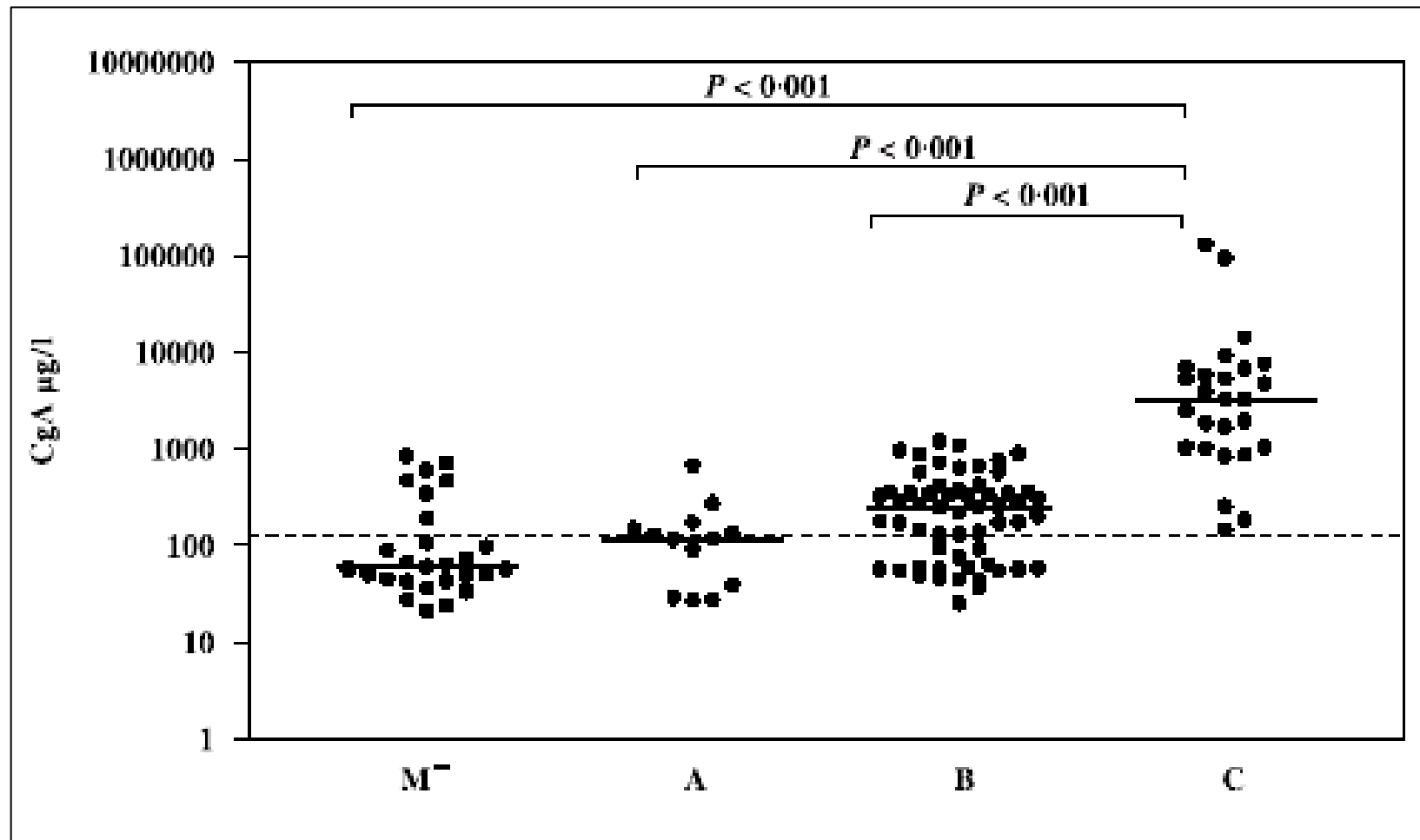
DAKO ELISA: két **poliklonális** antitest a C-terminális vég ellen, degradált fragmenseket is méri

A korreláció a két mérés között elfogadható volt (**R²=0,843**), de az eredmények **36 %-a diszkordáns** volt.

Szérum Chromogranin A koncentrációja 238 neuroendokrin daganatos (NET), 42 krónikus atróphiás gastritises (CAG) betegben és 48 egészséges kontroll személyben

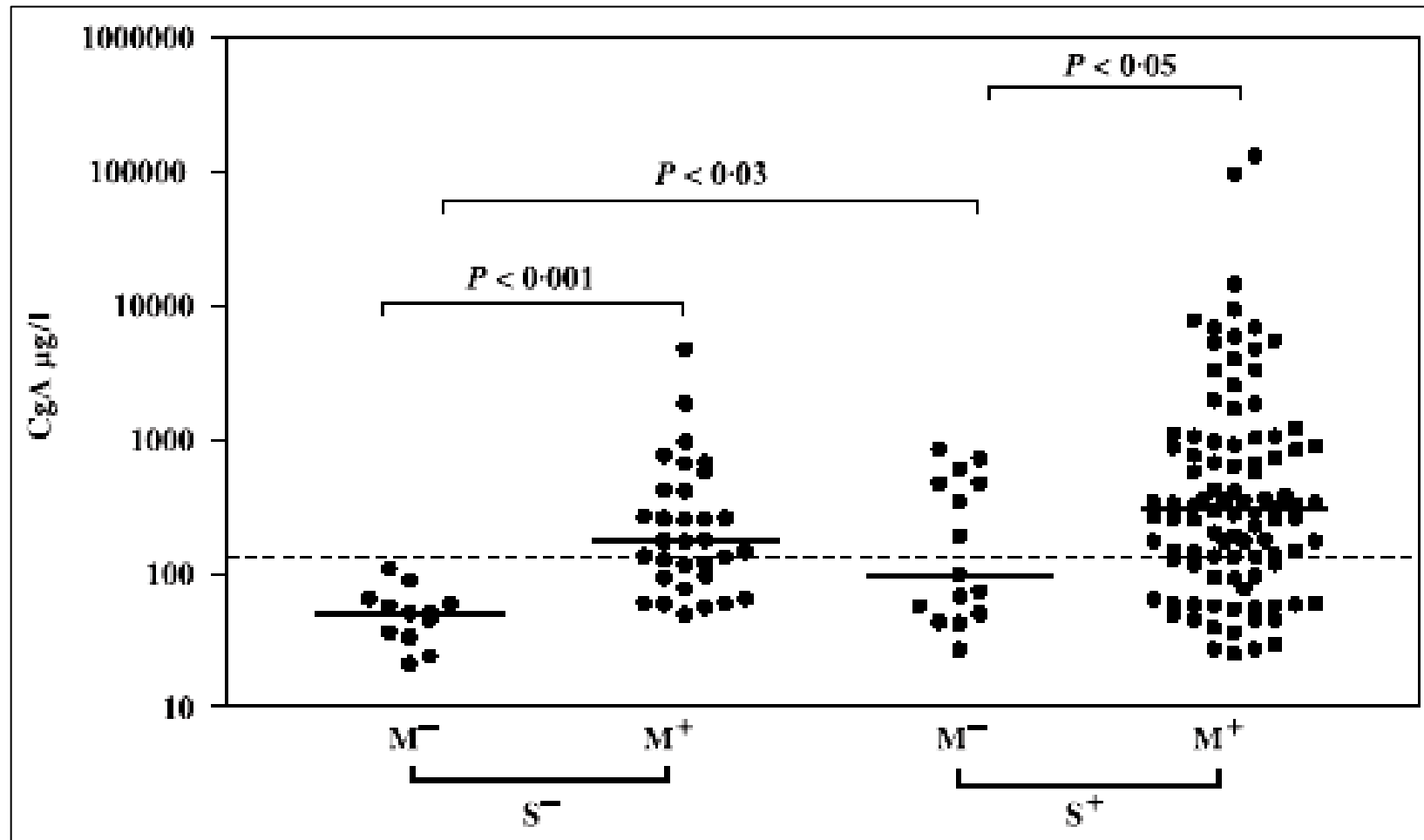


Szérum CgA metasztázis nélküli (M⁻) és különböző mértékben kiterjedt (A, B, C) GEP neuroendokrin tumorokban



Nehar D és mtsai, Clin Endocrinol 60: 644-652, 2004)

Szérum CgA nem funkcionáló (S^-) és funkcionáló (S^+), metastasis nélküli (M^-) és metastasisos (M^+) GEP neuroendokrin tumorokban



Nehar D és mtsai, Clin Endocrinol 60: 644-652, 2004)

Szérum CgA vizsgálat diagnosztikai pontossága GEP neuroendokrin tumoros esetekben

Diagnózis

Funkcionáló GEP

specificitás: 98.4%

szenzitivitás: 62.9%

Nem funkcionáló GEP

specificitás: 73%

szenzitivitás: 45%

NPV 50.0%

metastasis esetén PPV 100.0%

Követés

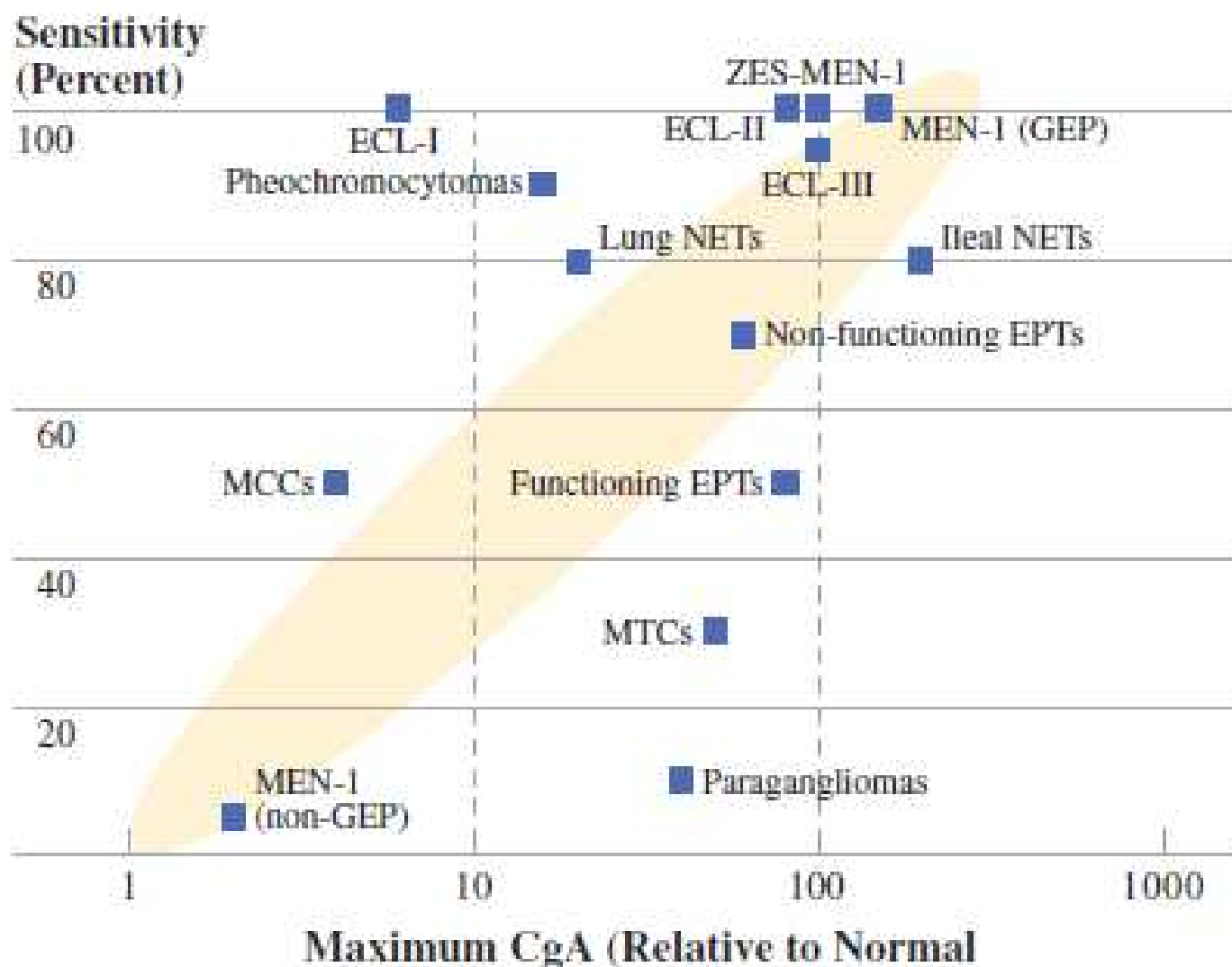
Klinikai státusszal konkordáns 80%

Klinikai státusszal konkordáns szérum CgA és hormon markerek GEP neuroendokrin tumorok követése során

	Progresszió	Regresszió	Stabil	Összes
Szérum CgA				
GEP	89%	79%	78%	80%
Nem funkcionáló GEP	100%	84%	86%	88%
Szekretáló pancreas GEP	72%	100%	71%	74%
Szekretáló carcinoid	85%	70%	83%	81%
Szérum glukagon vagy gastrin				
Szekretáló pancreas GEP	86%	100%	28%	74%
Plazma szerotonin				
Szekretáló carcinoid	39%	65%	60%	54%

Nehar D és mtsai, Clin Endocrinol 60: 644-652, 2004

A szérumban CgA érzékenysége a neuroendokrin daganatok típusa szerint



Szérum CgA hasznos marker az octreotid kezelés nyomonkövetésében

Vizsgálat: 39 carcinoid szindrómás beteg (19-ben a primér tumor kiindulási helye nem ismert), átlagos túlélés 48 hónap, kezelés Sandostatin LAR

	0 months	3 months	6 months	9 months	12 months	p value ¹
Functioning items ² , mean $\pm$ SD						
Physical functioning	80 $\pm$ 17 (n = 32)	82 $\pm$ 17 (n = 34)	79 $\pm$ 21 (n = 32)	77 $\pm$ 25 (n = 28)	79 $\pm$ 20 (n = 25)	0.371
Global quality of life	70 $\pm$ 16 (n = 32)	71 $\pm$ 15 (n = 33)	67 $\pm$ 20 (n = 32)	68 $\pm$ 16 (n = 28)	64 $\pm$ 17 (n = 25)	0.275
Carcinoid symptoms ³ , mean $\pm$ SD						
Diarrhea	28 $\pm$ 31 (n = 31)	19 $\pm$ 29 (n = 32)	22 $\pm$ 30 (n = 32)	21 $\pm$ 31 (n = 27)	29 $\pm$ 35 (n = 23)	0.439
Flushes	36 $\pm$ 30 (n = 32)	32 $\pm$ 31 (n = 33)	26 $\pm$ 29 (n = 28)	31 $\pm$ 29 (n = 28)	17 $\pm$ 20 (n = 24)	0.017
Abdominal pain	33 $\pm$ 31 (n = 31)	24 $\pm$ 25 (n = 33)	27 $\pm$ 33 (n = 31)	27 $\pm$ 31 (n = 28)	35 $\pm$ 31 (n = 25)	0.784
Tumor markers						
5-HIAA, μ mol/24 h	213 (12–3,831)	200 (11–3,526)	203 (11–3,596)	206 (11–3,793)	184 (12–2,770)	0.569
Geom. mean (95% CI)	38	36	38	33	31	
Chromogranin A, μ g/l	692 (21–22,860)	543 (15–20,244)	559 (18–17,552)	576 (20–16,500)	520 (17–16,215)	0.004
Geom. mean (95% CI)	38	36	38	32	31	

¹ Repeated measurement analysis using mixed linear models.
² Scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to better functioning.
³ Scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to more carcinoid symptoms.

Table 2. Change in the self-reported health outcomes and tumor markers at the 5 measurement times

Decreasing CgA serum levels were correlated significantly with improved levels of physical functioning ($p = 0.01$) and global quality of life ($p = 0.03$), and were marginally correlated with a reduction in flushes ($p = 0.07$). No significant correlations were found between 5-HIAA levels and any of the HRQL outcomes (table 3).

CM. Korse et al. Neuroendocrinology 2009;89:296–301

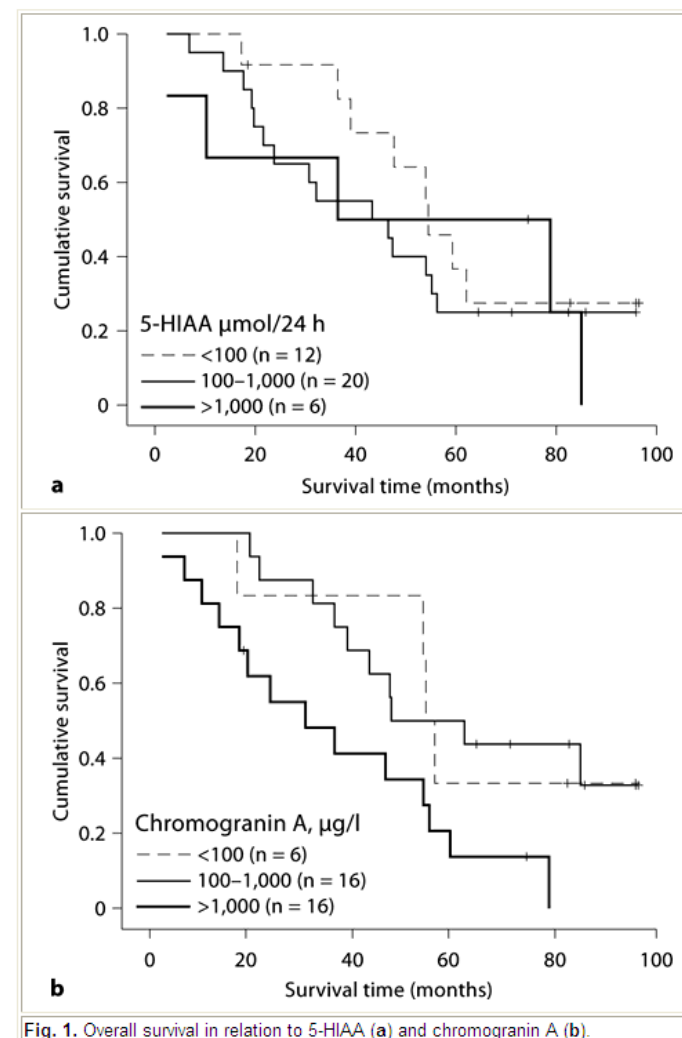


Fig. 1. Overall survival in relation to 5-HIAA (a) and chromogranin A (b).

Szérum CgA és NSE diagnosztikai pontossága neuroendokrin tumorokban

Vizsgálat: 32 *biológiailag inaktív*, carcinoid szindrómás beteg

Table I: Positive-rate of CgA and Nse in limited and extensive NETs.

Neuroendocrine tumours	Limited disease (n=15)		Extensive disease (n=17)	
	Cg-A	NSE	Cg-A	NSE
Pancreatic NET (n=11)	2/6	1/6	4/5	2/5
Carcinoids (n=17)				
Stomach (n=4)	1/1	1/1	3/3	1/3
Duodenum (n=1)	-	-	0/1	1/1
Bronchus (n=2)	0/2	0/2	-	-
Jejunum (n=3)	2/2	1/2	1/1	0/1
Ileum (n=4)	1/1	0/1	2/3	0/3
Appendix (n=2)	0/2	0/2	-	-
Rectum (n=1)	-	-	1/1	0/1
Breast NE carcinomas (n=3)	-	-	0/3	0/3
Paraganglioma (n=1)	1/1	0/1	-	-
	7/15	3/15	11/17	4/17

Az AFP és β HCG értékek, mint prognosztikai markerek neuroendokrin daganatokban

AFP		Ki-67 (MIB-1)	βHCG	CgA	Túlélés (hónapokban)
	Korrelációs koeficiens	0.381 (**)	0.558 (**)	0.451 (**)	-0.419 (**)
	Szignifikancia szint	0.007	0.000	0.000	0.001

βHCG		Ki-67 (MIB-1)	AFP	CgA	Túlélés (hónapokban)
	Korrelációs koeficiens	0.012	0.634 (**)	0.291 (*)	-0.229
	Szignifikancia szint	0.931	0.000	0.019	0.074

** A szignifikancia < 0.01; * A szignifikancia < 0.05

Mindkét tumor marker rossz prognózist jelent!

Szérum CgA vizsgálat és **vizelet catecholamin/catecholamin metabolit** vizsgálat diagnosztikai pontossága **phaeochromocytómában**

Vizsgálat: 22 *egymás utáni phaeochromocytómás beteg* kezdeti diagnosztikájában

	Area under the ROC curve ($\pm$ SE)	95% confidence interval	P-value*
Chromogranin A	0.966 ($\pm$ 0.029)	0.858–0.996	< 0.0001
Epinephrine	0.915 ($\pm$ 0.046)	0.787–0.978	< 0.0001
Norepinephrine	0.930 ($\pm$ 0.041)	0.806–0.985	< 0.0001
Metanephrine	0.950 ($\pm$ 0.037)	0.824–0.993	< 0.0001
Normetanephrine	0.977 ($\pm$ 0.026)	0.864–0.995	< 0.0001

*P-value refers to a comparison of the area under the ROC curve for each variable with a reference area of 0.5.

	Sensitivity	Specificity	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Chromogranin A	91 (69–98)	95 (73–99)	95 (74–99)	90 (68–98)
Epinephrine	82 (59–94)	100 (80–100)	100 (78–100)	83 (62–94)
Norepinephrine	77 (54–91)	100 (80–100)	100 (77–100)	80 (59–92)
Metanephrine	84 (59–96)	100 (78–100)	100 (76–100)	86 (63–96)
Normetanephrine	89 (65–98)	94 (71–99)	94 (71–99)	89 (65–98)

Plasma metanephrin, normetanephrin és 3-methoxytyramine meghatározás LC-MS/MS-el phaeochromocytóma diagnosztikájában

	Intraassay			Interassay		
	Mean, nmol/L	SD, nmol/L	CV, %	Mean, nmol/L	SD, nmol/L	CV, %
<i>Normetanephrine</i>						
Low	0.52	0.051	9.8	0.57	0.066	11.5
Medium	2.09	0.153	7.3	1.95	0.153	7.8
High	5.69	0.23	4.0	5.59	0.261	4.7
<i>Metanephrine</i>						
Low	0.37	0.042	11.4	0.35	0.043	12.2
Medium	1.65	0.117	7.1	1.44	0.14	9.7
High	3.55	0.18	5.1	3.52	0.228	6.5
<i>3-Methoxytyramine</i>						
Low	0.35	0.403	11.5	0.28	0.36	12.9
Medium	1.25	0.114	9.1	1.15	0.117	10.2
High	3.25	0.23	7.1	3.55	0.31	8.9

	Upper reference limit	Sensitivity % (n/N)	Specificity % (n/N)	Area under ROC curve (95% CI)
Normetanephrine LC-MS/MS	1.180 nmol/L	97% (37/38)	92% (9/113)	0.995 (0.98–1.003)
Normetanephrine ELISA	1.092 nmol/L	89% (34/38)	91% (10/113)	0.978 (0.96–1.110)
Metanephrine LC-MS/MS	0.51 nmol/L	45% (21/38)	96% (4/113)	0.723 (0.61–0.82)
Metanephrine ELISA	0.457 nmol/L	45% (21/38)	97% (3/113)	0.742 (0.64–0.84)
Combined metanephrines ^a LC-MS/MS	1.180 nmol/L and/or 0.51 nmol/L	100% (38/38)	96% (5/113)	1.00 (1.00–1.00)
Combined metanephrines ^a ELISA	1.092 nmol/L and/or 0.457 nmol/L	95% (36/38)	95% (6/113)	0.987 (0.97–1.00)

FIGYELEM!!

Szérum CGA és gastrin szintek proton-pumpa gátlók szedésekor

CGA

	Low-dose PPI (n = 11)	Standard-dose PPI (n = 21)	High-dose PPI (n = 22)	Kruskal-Wallis (analysis of variance)
Day 0	49.1 (11.4–98)	39.6 (18.7–95.1)	41.3 (17.7–82.5)	p = NS
Day 5	87.9 (20.8–300.8)	88.9 (21.3–209.89)	145 (25.1–413.8) ^a	p = 0.0035
Day 10	117.8 (27.2–345.6)	126.9 (38.3–429.2)	210.64 (54.7–751.4) ^b	p = 0.0056
Day 28	146 (25.6–237)	133 (22.6–430)	243.7 (75.9–781) ^{c, d}	p = 0.0004

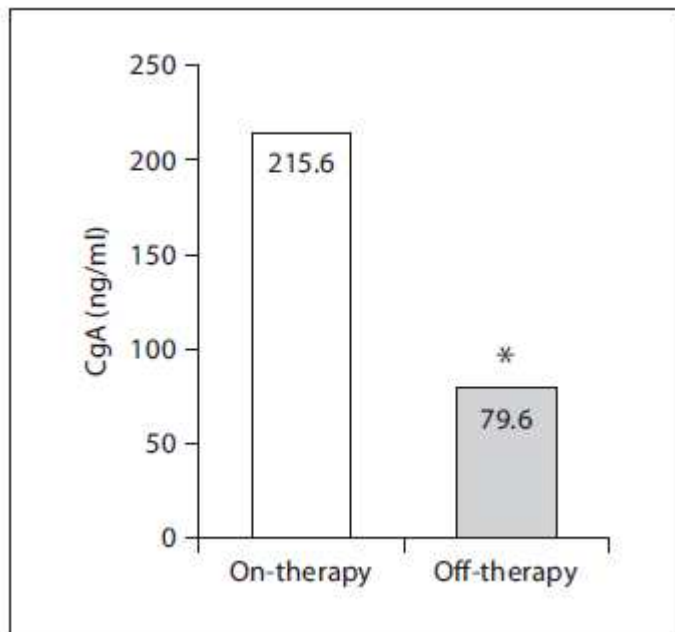
^a p < 0.05 high-dose vs. standard-dose and low-dose PPI; ^b p < 0.05 high-dose vs. standard-dose and low-dose PPI; ^c p < 0.05 high-dose vs. low-dose PPI; ^d p < 0.001 high-dose vs. standard-dose PPI.

Gastrin

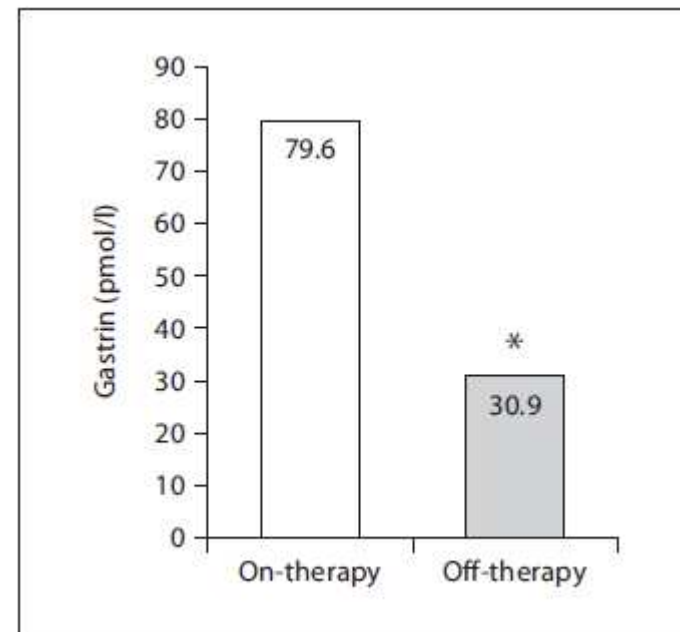
	Low-dose PPI (n = 11)	Standard-dose PPI (n = 21)	High-dose PPI (n = 22)	Kruskal-Wallis (analysis of variance)
Day 0	36.5 (6.2–51)	31.7 (8.3–54)	29.2 (6.4–53)	p = N.S.
Day 5	39.4 (16.6–67)	47.4 (8.7–128.9)	46.22 (25–165.2)	p = N.S.
Day 10	41.7 (4.8–83.1)	43 (25.3–240.5)	53.55 (20.7–367.9)	p = N.S.
Day 28	41.3 (20.7–80)	59.4 (25.5–241)	63.91 (30.5–341)	p = 0.06

Szérum CGA és gastrin szintek proton-pumpa gátlók szedésének abbahagyása után

CGA



Gastrin



Szérum CgA egyéb kórképekben

Nem neuroendokrin tumorok

Prosztatarák

Meduláris pajzsmirigy carcinoma

Egyes hypophysis tumorok

Egyéb

Terhesség

Parkinson kór

Veseelégtelenség

Májelégtelenség

Szívelégtelenség

Achlorhydria (proton-pumpa gátlók és H2 blockolók)

Kortikoszteroid kezelés

**ENETS consensus guidelines:
Biochemical markers.
Neuroendocrinology 2009; 90: 194-202.**

- Napjaink legjobb markere
 - előnyösebb mint az NSE
- Hormontúltermeléssel nem járó daganatokban is használható marker
- Nagy érzékenység
 - Gastrinomában (100%-os)
 - Nagyobb daganattömeg esetében
 - Metasztatikus esetekben
- Prognosztikai értéke nem bizonyított
- Terápia követésére alkalmas
- Mérése egyszerű
- Viszonylag olcsó

A CgA mérés helye a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában

Összefoglalás

- A CgA a **leghasznosabb tumor marker** a NET laboratóriumi diagnosztikájában
- Egészségesekben is lehet emelkedett**
- A NET **daganat típusa** és a **daganat mérete befolyásolja** meghatározásának érzékenységét
- Meghatározásának **módszertana kritikus**: standardizálás és referencia minták mérése elengedhetetlen
- Szérum/plazma szintjét **gyógyszerek befolyásolják** (proton pumpa inhibitorok, ajánlott legalább 3 fél élet-időtartamig történő felfüggesztés)

Monogénes betegségek, a patogenetikai ok feltárása endokrin rendszer daganatos betegségeiben

Endokrin szervek daganatai között az örökletes esetek relatív gyakoriak

Daganat	Betegség-okozó gének	Összes %-a
Phaeochrom.	RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, SDH5, TMEM127 NF1, MEN1	30%
Gastrinoma	MEN1	25%
Hypophysis tu.	MEN1, PRKAR1A, GNAS	15%
Somatostatinoma	NF1	10%
Insulinoma	MEN1, VHL	10%
Szigetsejt NF	MEN1, VHL	10%
Előbél carcinoid	MEN1	10%
Medull. pajzsm tu.	RET	10%
Mellékpajzsm tu	MEN1, RE, CaSR, HRPT2	5%
Mvesekéreg tu.	MEN1, PRKAR1A, GNAS, TP53	2%
De pl. Emlő rák	BRCA1, BRCA2, TP53	6-8 %

Rosszindulatú endokrin betegség laboratóriumi diagnosztikája, hormonvizsgálatok és molekuláris biológiai vizsgálatok jelentősége

Medulláris pajzsmirigy carcinoma

Hormon laboratórium: Szérum calcitonin
 Szérum CEA

Molekuláris biológiai laboratórium: perifériás vér *Ret* mutáció-analízis

Medulláris pajzsmirigy carcinoma - egyéb szérum markerek

- **szérum CEA**
 - medulláris pajzsmirigy carcinomában a rutin diagnosztika része, de a szérum calcitoninhoz képest jelentősége kisebb
- **Peptid-hormonok (ectopiás termelés)**
 - corticotrop hormon (ACTH)
 - Ectopiás Cushing szindrómát okozhat

Kalcitonin

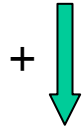
- **Pajzsmirigy parafollicularis sejtjei (C-sejtek) termelik**
- **32 aminosavból álló fehérje, diszulfid kötést tartalmaz**
- **Fiziológiás szerep:**
 - **Posztprandiális szérum-kalcium szint növekedésben szerepe lehet**
 - **hiánya (pajzsmirigy eltávolítás) nem okoz kimutatható osteoporosit/osteopeniát**
 - **kalcitonin kezelés (osteoporosis esetén) nem okoz zavart a kalcium-homeosztázisban**
- **Calcitonin szekréció szabályozás**
 - **Szérum kalcium szint**
 - **Gasztrointesztinális hormonok (gasztrin, glukagon, glukokortikoidok**

Szérum calcitonin vizsgálat klinikai alkalmazása

- Pajzsmirigy medullaris carcinoma specifikus szérum-markere
 - de ritkán egyéb malignus és benignus tumorok is termelik (például inzulinoma, egyéb gastrointestinalis neuroendokrin daganatok, tüdő carcinoid) és koncentrációja egyéb okok miatt is növekedhet (égés, pancreatitis, toxicus shock, hemodialízis, stb)
- Klinikai alkalmazás
 - alap szérum calcitonin vizsgálat
 - Medulláris pajzsmirigy carcinomában koncentrációja legtöbbször nagymértékben növekszik, de többek szerint mikroszkopikus méretű tumor esetén normális is lehet
 - stimulált (pentagrasztin, calcium-infúzió) szérum calcitonin
 - mikroszkopikus méretű tumor kimutatására alkalmas (?)
 - 2-es típusú multiplex endokrin neoplaziában a medulláris pajzsmirigy carcinomát megelőző C-sejt hyperplasia kimutatására alkalmas
- Medulláris pajzsmirigy carcinoma esetén mind primer diagnosztikus célra, mind műtét után követéses vizsgálatra alkalmas
- Familiaris medulláris carcinomában családszűrésre alkalmas

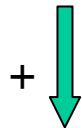
Hyperparathyreosis

Laboratóriumi vizsgálatok: : se $\text{Ca} \uparrow$, parathormon $\uparrow$



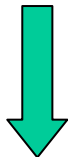
Enteropancreaticus neuroendocrin daganatok:

- gastrinoma (se gastrin $\uparrow$)
- insulinoma (vércukor $\downarrow$, se. inzulin $\uparrow$)



Hypophysis daganatok

Laboratóriumi vizsgálatok: (hypophysis hormonok)



MEN1



Medullaris pajzsmirigy carcinoma

Laboratóriumi vizsgálatok: (se. Calcitonin $\uparrow$)



Phaeochromocytoma

Laboratóriumi vizsgálatok: (plazma vagy vizelet catecholamin és catecholamin-metabolit, serum chromogranin A)



MEN2

