

Szérumtireoglobulin és tireoglobulin-antitest együttes meghatározásának jelentősége a differenciált pajzsmirigy-karcinómás betegek gondozása során

Lócsei Zoltán dr.¹ ■ Horváth Dóra dr.¹ ■ Rácz Károly dr.³
Toldy Erzsébet dr.^{2, 4}

Vas Megyei Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktató Kórház,

¹Általános Belgyógyászati Osztály, ²Központi Laboratórium, Szombathely

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszéki Csoport,
Szombathelyi Képzési Központ, Szombathely

A differenciált pajzsmirigy-karcinómás betegek gondozásában a szérumtireoglobulin alapvető tumormarker. A tireoglobulin teljes hiányát nem lehet bizonyítani immunanalitikai módszerekkel, ha a beteg szérumában tireoglobulin ellen képződő autoantitest van jelen, ami differenciált pajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegek közel 20%-ában előfordul. Ezért a szakmai ajánlások csak a tireoglobulin-autoantitest mennyiségének ismeretében javasolják a szérumtireoglobulin-lelet értékelését. A tireoglobulin-autoantitest normális szintje nem zárja ki a zavaró hatást, ugyanis nem ismert, hogy mekkora antitest-koncentrációnál nem kell antitest-interakcióval számolnunk. Ebben a tekintetben nem következetesek az irodalmi ajánlások, mivel ritkán tesznek különbséget a tireoglobulinautoantitest-negativitás és az alacsony, de még mérhető antitestszint között. Ezért nem egyértelmű, hogy az alacsony antitestszintek mennyire befolyásolják a tireoglobulin kimutathatóságát. A szerzők az irodalmi adatok és szakmai ajánlások tükrében tekintik át a szérumtireoglobulin- és tireoglobulinautoantitest-vizsgálat preanalitikai és analitikai korlátait, és saját eredményeik alapján javaslatot tesznek a tireoglobulinmeghatározás diagnosztikai pontosságának növelésére. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 743–752.

Kulcsszavak: differenciált pajzsmirigy-karcinóma, tireoglobulin, antitest-interakciók

The significance of simultaneous measurement of serum thyroglobulin and thyroglobulin antibody during the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma

Serum thyroglobulin is an essential marker during the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Demonstration of the total absence of thyroglobulin is not possible by immunoanalytic methods if thyroglobulin antibody is present in serum samples that occur in almost 20% of patients with differentiated thyroid carcinoma. Therefore, current guidelines recommend estimation of thyroglobulin levels only if quantitative level of thyroglobulin antibody is known. However, normal thyroglobulin antibody level fails to exclude interference with the antibody, because antibody concentration within the normal range may interfere with the thyroglobulin assay. In this respect recommendations are not consistent because they distinguish only occasionally cases with normal and those with non-detectable serum thyroglobulin level. In addition, the possible impact of normal thyroglobulin antibody level on

the thyroglobulin assay has not been entirely explored. Authors review literature data and current guidelines on the analytical and preanalytical limitations of the thyroglobulin and thyroglobulin antibody measurements. On the basis of their own studies, authors make recommendation for improvement of the diagnostic accuracy of the thyroglobulin measurement. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 743–752.

Keywords: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, antibody interference

(Beérkezett: 2011. március 14.; elfogadva: 2011. március 31.)

Rövidítések

ATA = American Thyroid Association; BTA = British Thyroid Association; CRM = Certified Reference Material; DTC = differenciált pajzsmirigy-karcinóma; ETA = European Thyroid Association; FS = funkcionális szenzitivitás; HAAA = humán anti-animal-antitestek; IMA = immunmetrikus assay; NACB = National Academy of Clinical Biochemistry; RFAH = referenciartomány alsó határa; rhTSH = rekombináns humán TSH; RIA = radioimmúnassay; Tg = tireoglobulin; TgAb = tireoglobulin-autoantitest; TSH = pajzsmirigyserkentő hormon

A malignus megbetegedések közül a pajzsmirigy-karcinóma ritka (<1%), de a rosszindulatú endokrin daganatok között a leggyakoribb. Incidenciája függ a jódelettartottságtól. Gyakorisága mindkét nemből világszerte növekszik, különösen a papillaris karcinómák tekintetében, míg az anaplasztikus forma egyre ritkábban fordul elő [1]. Az elmúlt évtizedben a növekedés nagyobb, mint 5%-os volt [2]. Közleményünkben a pajzsmirigy folliculushámjából kiinduló differenciált pajzsmirigy-karcinóma (DTC) tumormarkereivel foglalkozunk. A DTC az összes pajzsmirigy-karcinóma 80%-a, a papillaris forma 4–5-ször gyakoribb a follicularisnál. A betegség nők körében közel háromszor gyakoribb, mint a férfiakban, a hazai új esetek száma évente 500 körüli [1, 2].

A pajzsmirigyrákos beteg egész életén át gondozásra szorul, s a recidíva időben történő felismerése alapvető a beteg további sorsát illetően. A szérumbiokémia (Tg-) szintnek a betegek nyomon követésében van kitüntetett szerepe. Teljes thyreoidectomiát és ¹³¹I-ablátív terápiát követően az emelkedett szérumbiokémia (Tg-) szint korán jelezheti a daganatrecidívát, ha az alkalmazott módszer érzékenysége lehetővé teszi az alacsony szintek biztonságos mérését. A jelenleg érvényben lévő szakmai ajánlások egyhangúak abban, hogy DTC-ben szenvedő betegek gondozása során a Tg-szintek ismerete nélkülözhetetlen [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Ugyanakkor a Tg meghatározásához alkalmazott immunanalitikai módszerek több ponton kétségesek az eredmények megbízhatóságát [2, 7, 8, 9, 10]. A megbízható eredmény legnagyobb gátját a beteg mintájában lévő, Tg ellen képződő autoantitestek (TgAb) jelentik. Ezért az irányelvek a két marker együttes mérését javasolják [1, 2, 3, 4, 5, 6].

A jelen közlemény célja, hogy felhívja a figyelmet a fontos markerek preanalitikai és analitikai korlátaira és az ezzel összefüggő leletértékelési szempontokra. A kü-

lönböző konszenzusos ajánlások összehasonlításával kitérnek azok kritikájára. Saját vizsgálataik eredményeit klinikai tapasztalataikra adaptálva javaslatot tesznek arra, hogy a DTC-ben szenvedő betegek monitorozásához szükséges tumormarker-meghatározásokat miként kellene hazánkban szervezettebbé, megbízhatóbbá és gazdaságosabbá tenni.

A tireoglobulin biokémiája, keringő formái és koncentrációja

A Tg 2768 aminosavból álló pajzsmirigy-specifikus glikoprotein, molekulatömege 660 kDa. A pajzsmirigysejtekben termelődik és a folliculuslumen kolloidjában tárolódik. A Tg nem homogén molekula, több izoformája létezik. Poszttranszlációs átalakulása (glikoziláció, jodináció, szulfatáció stb.) során a molekula konformációváltozása további epitopok keletkezésével vagy vesztésével jár. A szövethez kötött formák eltérnek a plazmában keringő molekuláktól, az utóbbiak 10%-a glikozilált, 0,1–2%-a jodált formában kering. Változékonyságát tovább növeli, hogy az egyes izoformák koncentrációi eltérőek az egészséges népességben és autoimmun, illetve malignus pajzsmirigybetegségekben. Pajzsmirigy-karcinómában domináns a glikozilált izoforma, míg a jodált alacsonyabb koncentrációban fordul elő. A Tg biológiai felezési ideje szériásvartartalmától függ, így néhány órától 6 nap is lehet, átlagosan a klinikai gyakorlatban 3 nappal számolunk [7, 8, 9, 10].

A Tg referenciartartománya

Normális pajzsmirigyműködés mellett a Tg-szint jól korrelál a pajzsmirigyszövet méretével. A Tg a pajzsmirigyhormonok (T₄, T₃) prohormonja és tárolómolekulája. A pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) a pajzsmirigysejtek számának növelésén túl fokozza a proteolízist, amelynek során a mirigyből szabaddá válik a pajzsmirigyhormon és a Tg. Így a keringésbe kijutó Tg mennyisége függ a TSH-szinttől. A fokozott pajzsmirigyhormon-kibocsátás (hyperthyreosis) is megemeli a Tg-szintet. A pajzsmirigyszövetet érő különböző hatások – például műtét, biopszia, radiojódkezelés, gyulladáshatóanyagok – szintén növelik a Tg kibocsátását. Ezért Tg-meghatározásra mintavételt a beavatkozás után 4–6 héttel érdemes végezni.

1. táblázat | Néhány Tg-módszer funkcionális szenzitivitása

Módszer	Tg-módszer automata	FS (funkcionális szenzitivitás)* (ng/ml)	Referenciatartomány alsó cut off értéke (ng/ml)	Gyártó
RIA	RIA	Nincs adat, csak analitikai szenzitivitás: 0,8	7	Diagnostic Systems Laboratories Inc. Texas, USA
IMA Első generáció	ELISA-hTg (IRMA)	1	1	Schering-Cis-Bio, International Gif-sur-Yvette, France
	Cobas, Elecsys (ECLMA)	<1; 0,6**	1,4	Roche, Mannheim
	LIASON (ILMA)	0,5	0,2	Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA
	DYNTest Tg-plus (IRMA)	0,2	2	BRAHMS, Henningsdorf, Berlin
	Immulite (CLMA)	0,9	1,6	Siemens, Los Angeles, CA
IMA Második generáció	Access (CLMA)	0,05	1	Beckman Coulter, Fullerton, CA

*Gyártók által közölt.

**Szerzők által mért adat.

CLMA = kemiluminometrikus assay; ECLMA = elektrokemiluminometrikus assay; IMA = immunometrikus assay; IRMA = immuno-radiometrikus assay; RIA = radioimmunoassay

Az egészséges népességben a Tg referenciatartománya függ a jódeállottságtól. Megfelelő jódeállottság mellett a módszertől függően 2–70 ng/ml, jódehiányos területen a jódehiány mértékének, illetve a pajzsmirigy méretének megfelelően növekszik [11]. Stabil TSH-szint mellett 4 hónapos periódusban vizsgálva a Tg-szintek egyéni változása körülbelül $\pm 15\%$ -ra tehető [7]. Az egészséges népességben mért Tg-szintekhez képest magasabb értékek fordulnak elő a fokozott metabolikus aktivitás miatt koraszülöttekben, gyermekekben és terhes nőkben.

Thyreoidectomián átesett betegekben a „normális tartomány” fogalma érvényét veszíti. Ekkor a megmaradt pajzsmirigyszövet mennyisége és a TSH-szint együttesen határozza meg a referenciatartományokat. Általában 1 g pajzsmirigyszövet normális TSH mellett 1 ng/ml, illetve szupprimált TSH mellett 0,5 ng/ml szérumszinttel jár együtt [5].

A szérumszint-Tg-értékek az immunanalitikai módszerekben használt eltérő antitestek és jelölési technikák miatt jelentősen különbözhetnek. Teljes thyreoidectomián és sikeres radiojódeabláció átesett betegekben azonban – akikben elméletileg nincs jelen pajzsmirigyszövet – a vizsgálati módszertől függetlenül nem lehet jelen Tg a szérumban. Ennek pontos analitikai bizonyítása azonban sok esetben nagy kihívást jelent [12, 13].

A szérumszint-Tg-meghatározás jelentősége nem dagasztos betegekben meglehetősen csekély. A DTC-terápia monitorozásán kívül csak két ritka kórkép esetén nyújt differenciáldiagnosztikai segítséget: elkülöníti a thyreotoxicosis facticiát a valódi hyperthyreosistól (az előbbiben normális, míg az utóbbiban magas értékek a jellem-

zőek), a congenitalis hypothyreosis etiológiájának vizsgálatakor pedig a nem detektálható Tg-szint a pajzsmirigy hiányát erősíti meg [7, 8, 9]. A rendkívül ritka struma ovarii esetében a Tg nem a pajzsmirigyből származik.

Tg-mérés vékonytű-aspirációs citológiai mintából

A Tg pajzsmirigyszövet-specifikus, ezért a nyaki nyirokcsomóból nyert aspirátum sóoldatában kimutatható Tg pajzsmirigy-karcinóma metasztázisára utal [7]. Természetesen az aspirátumból mért Tg-szintek értékelése nem nélkülözheti a laboratóriumi szakember állásfoglalását a módszer megbízhatóságára nézve a mátrixeffektus esetleges torzító hatása miatt.

A Tg-szintek klinikai értékét befolyásoló analitikai korlátok

A szérumszint-Tg-mérés kapcsán négyféle metodikai probléma ronthatja a teszt klinikai értékét.

1. Eltérő standardizálás, a módszerek közötti és módszeren belüli torzítások

Ugyanazon mintában különböző módszerekkel mért Tg-értékek egymással nem vethetők össze. *Spencer és munkatársai* tanulmányukban 4 radioimmunoassay (RIA) és 10 immunometrikus assay (IMA) módszerrel mérték a szérumszint-TG-koncentrációt 110 euthyreoid egyénben. A módszerek közötti variációs koefficiens 47% volt, és

az eltérés még akkor is nagy maradt (37%), amikor csak azokat a módszereket vették figyelembe, amelyeket a CRM-457 (Certified Reference Material, by Commission of European Union) jelű referenciaanyagra kalibráltak [14]. A módszerek közötti variabilitás mindenkor nagyobb volt, mint a biológiai változékonyság (14%). DTC-ben szenvedő betegekben a Tg-szint mérése hosszú évtizedeken keresztül szükséges, ezért már kicsiny koncentrációváltozásoknak is lehet klinikai jelentősége. Döntő fontosságú tehát a módszerek szenzitivitásának pontos ismerete, valamint az, hogy a méréseket következetesen ugyanazon módszerrel végezzék [1, 4, 7, 10].

2. A módszerek nem megfelelő funkcionális szenzitivitása

A különböző assay-k szenzitivitása az immunkémiai elvtől függően nagyságrendekkel is eltérhet egymástól (1. táblázat). Általánosságban a „telítő szendvics” módszerek (IMA) sokkal (közel 10-szer) érzékenyebbek, mint a kompetitív elven működők (például RIA). A klinikai gyakorlat számára fontos a funkcionális szenzitivitás (FS) ismerete. Az FS azt a legkisebb Tg-szintet (kimutathatósági határt) jelenti, amelyet a laboratórium hosszabb távon (ugyanazon módszer alkalmazásával, különböző időpontokban) 20%-ot meg nem haladó variációval biztosan mérni tud. Ennek meghatározását minden laboratóriumnak el kell végeznie szigorúan meghatározott protokoll szerint [7, 9, 10]. Az immunanalitika tulajdonságából adódóan, az eltérő időpontokban történő meghatározások miatt, különösen az alacsony tartományban adódhatnak olyan magas inter-assay variációs koefficiensek, amelyek a biológiai variabilitást meghaladják. A klinikailag releváns időtartamban (ez DTC esetében 6–12 hónap), egy módszerrel, de különböző időpontokban mért ugyanazon szérum-Tg mérésének során észlelt variabilitást ismertté kell tenni a leletet értelmező klinikai szakember előtt. Az FS ismeretében dönthetünk, hogy stabil TSH-szint esetén melyik az az alacsony méréstartományban kimutatható Tg-szint, amelyre hagyatkozhatunk <20%-os hiba mellett [7, 10, 15].

A Tg keringő formái heterogének, ezért a molekula immunreaktivitása változhat. Ha két különböző antitestet alkalmazó módszer között azonos standardizáció mellett kétszeres a különbség, akkor mind az FS, mind a referenciatartomány alsó határa (RFAH) között is kétszeres kell legyen az eltérés ahhoz, hogy a két módszert azonosnak tekinthessük klinikai szempontból. Ezért a Tg esetében az ultraszenzitív elnevezés félrevezető. A forgalomban lévő Tg-módszerek (1. táblázat) néhány kivétellel [16] alig képesek különbséget tenni az RFAH és az FS között. Az FS abszolút értékének ismerete nem elégséges ahhoz, hogy összehasonlítsuk a különböző módszerek klinikai szenzitivitását, még akkor sem, ha azt a szigorú előírásoknak megfelelően határozták meg [7, 9].

A módszerek közötti differenciálásra sokkal inkább lehetőséget nyújt, ha az FS és az RFAH közötti eltérést vizsgáljuk meg, mivel ez jobban jelzi a módszer klinikai hatásfokát. *Spencer* a generációkba való besorolást az RF/FSAH hányadosérték alapján javasolja [10]; ennek értékét a RIA-módszernél <10-nek, az első generációs IMA esetében >10-nek és a második generációs IMA esetében >100-nak adja meg [10, 17].

DTC-ben szenvedő betegek következeke a Tg jelenlétének hiányát kell bizonyítani, így a döntéshozatali cut offnak azonosnak kell lennie a módszer FS-értékével. Minél alacsonyabb a detektálhatósági határ, annál megbízhatóbb és klinikailag hasznosabb a Tg-módszer, feltéve, ha a TgAb-interakciót kizártuk. Ezért a RIA és az első generációs IMA-módszerek alkalmatlanok a korai recidíva kimutatására, különösen akkor, ha a beteg TSH-szuppressziós terápiában részesül [7, 18]. *Schlumberger és mtsai* [19] hét különböző funkcionális szenzitivitású (0,02–0,9 ng/ml) Tg-módszert hasonlítottak össze 944, teljes thyreoidectomián és ¹³¹I-abláció átesett beteg gondozása során. A Tg-meghatározásokat TSH-szuppressziós terápia mellett és TSH-stimulációt követően végezték. Ha a döntéshozatali cut off értéket 0,9 ng/ml-ben állapították meg, akkor T4-szuppresszióban 19–41% szenzitivitást kaptak 92–97% specificitás mellett. Ha a két alacsonyabb FS-t mutató (0,02–0,11 ng/ml) módszert alkalmazták, akkor tiroxinszuppresszióban a szenzitivitás 81%-os, illetve 78%-os volt, amihez 42%-os, illetve 63%-os specificitás tartozott. Optimalizált (módszer- és műszerspecifikus, saját maguk által meghatározott) FS esetében (0,22–0,27) a szenzitivitást 65%-osnak és a specificitást 87%-osnak találták.

Spencer és munkatársai [20] érzékeny Tg-assay (FS: 0,05 ng/ml) használatával igazolták 894, TgAb-negatív, DTC-ben szenvedő betegben, hogy <0,1 ng/ml Tg-szint kiválóan előre jelzi a negatív rhTSH-teszt-eredményt. Ezért érzékeny Tg-assay a költséges stimulációs tesztek számát csökkentheti [7, 20].

3. A Tg-módszerek méréstartománya – „high dose hook effektus”

A rutinygyakorlatban alkalmazott Tg-módszerek többsége széles méréstartománnyal rendelkezik. Ennek ellenére a „high dose hook effektus” különösen az IMA-módszerek nem képesek minden esetben kiküszöbölni. Ez a ritka jelenség akkor következik be, ha a beteg mintájában a Tg olyan magas koncentrációban van jelen [21], amely meghaladja a szilárd fázishoz kötött antitestek kapacitását, és a jelet adó antitesteket is telíti a Tg. Ezért az immunkomplex (szendvics) nem tud kialakulni, aminek következtében a mért alacsony jel miatt tévesen alacsony Tg-szint adódik. A félrevezető jelenséget hígítással lehet kiküszöbölni. Ennek igényét a laboratóriumnak közölni kell, ha felvetődik, hogy a klinikai képbe nem illik az alacsony Tg-szint [7, 10].

2. táblázat | Néhány, hazánkban alkalmazott TgAb-módszer szenzitivitása és referenciatartománya

TgAb-módszer (analizátor)	Szenzitivitás* (U/ml)		TgAb-negativitás határértéke* (U/ml)	Gyártó
	analitikai	funkcionális		
RIA	5,5	20	<60	BRAHMS, Berlin
ECLIA (Elecsys)	10	<30**	<115	Roche, Manheim
CLMA (Architect)	0,07	<2**	<4,1	Abbott, Wiesbaden
ILMA (Liaison)	5	–	<5	DiaSorin, Italy
CLIA (ACS)	10	30	<60	HealthCare LLC, Bayer, New York, USA
RIA	6	15	<30	CisBio, Italy
IRMA	6	–	<100	DiaSorin, Italy
CLIA (Immulite)	2,2	10	<40	Siemens, Los Angeles, CA

*Gyártók által közölt.

**A szerzők által meghatározott.

4. Antitest-interakciók

TgAb jelenléte a szérumban

A Tg több epitopja ellen képződhetnek antitestek, amelyek jelentősen zavarhatják az immunanalitikai módszereket. Ezek az antitestek DTC-ben szenvedő betegek körében 2–3-szor gyakrabban fordulnak elő, mint az egészséges népességben [10, 22, 23]. Ezért a szérum-Tg értékeléséhez a TgAb-szintek ismerete szükséges. Több szerző beszámolt arról, hogy kiújult DTC-ben szenvedő betegen nem észleltek szérum-Tg-szint-emelkedést, amit a TgAb zavaró hatásával magyaráztak [7, 14, 15, 23, 24, 25, 26]. Általánosságban az IMA-módszerek TgAb jelenlétében alulméri a valós Tg-szintet, míg a kompetitív módszerek (RIA) rendszerint felülméri azokat. Ezért az endogén TgAb okozta interferencia kiszűrésének egyik módja, ha ugyanannak a mintának a Tg-szintjét IMA- és RIA-módszerrel is meghatározzuk; ilyenkor az eltérő eredmények a TgAb okozta interferenciára utalhatnak [7, 10, 23, 24, 26, 27]. Az endogén TgAb szűrésének másik módja a Tg-visszanyerési teszt. Ez a módszer azonban nem eléggé hatékony, mert a magas Tg-visszanyerési százalék nem igazolja minden esetben az antitestek hiányát, másrészt az alacsony visszanyerési százalék nem jár mindig együtt TgAb-pozitivitással. A jelenlegi ajánlások nem javasolják a Tg-visszanyerési százalék meghatározását. Az érzékeny, kvantitatív TgAb-módszerekkel [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 23, 28] nyert eredmények teszik leginkább lehetővé a szérum-Tg-leletek értelmezését [29, 30, 31].

Egyéb antitest-interakció

TgAb hiányában is számíthatunk egyéb ritkán előforduló antitest-interakciókkal. Ezek közé tartoznak a heterophyl antitestek, amelyek immunglobulinok iránti affinitása multispecifikus; többféle faj immunglobulinjával és a reumafaktorral is jól reagálnak. Előfordulásuk 0,5–12%. A reumafaktor-csoportba tartozó antitestek ugyanúgy viselkednek, mint a heterophyl antitestek. Fő-

ként idősebb korban (5–10%) és autoimmun betegségekben gyakoriak (rheumatoid arthritis kezdeti stádiumában 40–60%-os, később 80%-os gyakoriságúak [7, 32]).

Az állati antitestek eltérő epitopjai ellen képződő immunglobulinok (humán anti-animal-antitestek: HAAA) a szendvics assay-ben mind tévesen magas, mind tévesen alacsony Tg-szinteket okozhatnak. Immunogenitásuk jól definiálható, izotípusuk IgG, IgM, IgA, IgE is lehet. További besorolásukat a faj határozza meg: például HAMA (egér), HARA (patkány). Évekig fennmaradhatnak a keringésben, szérumkoncentrációjuk elérheti a µg/liter–g/liter nagyságrendet. Monoklonális antitestek esetében az interakciók gyakoribbak, mint poliklonális antitestek használata esetén (1–10%). Különösen akkor kell HAAA-interakcióra gondolnunk, ha a beteg előzetesen diagnosztikus vagy terápiás céllal állati eredetű antitestkészítményt kapott [7, 32, 33]. Ezekre a ritkán előforduló antitest-interakciókra nehéz fényt deríteni, de a laboratóriumnak jelezve a klinikai kép és a lelet közötti ellentmondást, van lehetőség bizonyításukra (más módszer alkalmazása, PEG-precipitáció, hígítási linearitási vizsgálat) [10, 32, 34].

A tireoglobulin-autoantitestek klinikai jelentősége

A TgAb főként az immunglobulinok G osztályához (IgG) tartozik, nem köt komplementet, átlagos térszerkezettel rendelkezik. Kis mennyiségben jelen van egészséges, euthyreoid egyének szérumában is. A jelenlegi szakmai irányelvek szerint a Tg mérése előtt érzékeny módszerrel TgAb-mérést kell végezni, azonban nem ismert az a döntéshozatali TgAb cut off érték, amely kizárná a Tg-méréssel való interferenciát [7, 13, 35, 36, 37]. A jelentősen megnövekedett szérum-TgAb tumormarkerként szolgál [1, 2, 3, 4, 5, 6].

A szérumszint-TgAb-vizsgálat korlátai

Eltérő standardizáció, módszerek közötti és módszeren belüli torzítások

A nagy molekulatömegű Tg több epitopja ellen képződhetnek autoantitestek, ezért ezek az antitestek heterogének. A heterogenitás a tesztek specificitásában is eltérést okozhat [7]. Az antigén (Tg) szerkezete rendkívül komplex, így lehetetlen minden betegségtípusnak megfelelő TgAb-módszert kifejleszteni, hiszen annak specificitását és szenzitivitását a módszerben *in vitro* alkalmazott Tg-epitop térképe határozza meg [7, 9, 32]. A TgAb-módszerek közötti nagyfokú eltérés (2. táblázat) fő oka a TgAb heterogenitása, különösen DTC-esetekben [7, 9, 10, 22]. Az eltérő konformációjú antitestek más-más antigénköti affinitásúak és specificitásúak. Ez magyarázza az eltérő antitestszinteket, valamint a módszerek között tapasztalható – néha nagyságrendbeli – különbséget. A módszerek közötti nagy variabilitás tükrözi a kitben használt antitest tisztaságát, epitopspecificitását, valamint a különböző betegekből származó mintában jelen lévő TgAb heterogenitását. Az abszolút antitestszintekben tapasztalt eltérések azzal is magyarázhatóak, hogy néhány módszerben az alkalmazott antigén csak az IgG-t, míg mások az IgG- és IgM-izotípust együttesen mérik. Ezentúl koncentrációfüggő interakciót okozhat a mintában jelenlévő Tg is [7, 9]. A TgAb-módszerek interassay variációs koefficiense közel kétszer magasabb a Tg-szinteket mérő módszerekhez képest. *Spencer és mtsai* 42, TgAb-pozitív szérumot vizsgáltak 12-féle kvantitatív TgAb-módszerrel; eredményeik szerint mindössze a minták 10%-ában volt kimutatható a TgAb az összes módszerrel. A TgAb jelenléte tehát nem mindig bizonyítható kvantitatív antitestmódszerekkel sem [14]. A módszerek eltérő (0,3–115 U/ml) referenciatartományának (2. táblázat) legfőbb oka a nagyon szélsőséges epitop-felismerő készség, még akkor is, ha a standardizáció a jelenleg még érvényes nemzetközileg hitelesített preparátumra (MRC 65/93) történt (humán Tg-referenciakészítmény vagy rekombináns antigén). A standardizáláshoz új referenciakészítmény kifejlesztés alatt áll [7].

A TgAb-módszerek funkcionális szenzitivitása (FS)

A gyártók többsége a TgAb-módszerhez csak az analitikai szenzitivitást közli. A 2. táblázat néhány, hazánkban forgalmazott módszer adatait összegzi, amelyből kitűnik, hogy széles tartományban eltérnek a szenzitivitásértékek. A szakmai ajánlások szerint a megfelelően szenzitív TgAb-vizsgálat fontos kiegészítője a Tg-eredmények értékelésének, ezért az FS ismerete elengedhetetlen a TgAb-pozitív esetek monitorozásához. Ismerete nélkül nem lehet tanulmányozni az alacsony, de még normális TgAb-szintek és a Tg-módszerek közötti interakciót, amire az irodalmi állásfoglalások még nem

egyértelműek. Néhány szerző már vizsgálta különböző módszerekkel, hogy mely TgAb-koncentráció zavarja a Tg mérését. Általános következtetés azonban nem vonható le, ugyanis a különböző vizsgálok eltérő bizonyítási módszerekkel és immunanalitikai Tg- és TgAb-tesztekkel dolgoztak [7, 9, 33, 35, 36, 37, 38].

Saját *in vitro* vizsgálatunk során TgAb-t adtunk lépcsőzetesen emelkedő mennyiségben antitestnegatív szérumokhoz, és ezt követően meghatároztuk a minták Tg-szintjeit. A TgAb-szint növelésének mértéke és a detektálható Tg-szint közötti szignifikáns összefüggés matematikai képlettel történő leírása lehetőséget kínált arra, hogy az adott minta Tg- és TgAb-koncentrációjának ismeretében kiszámíthassuk a TgAb okozta Tg-csökkenést. *In vitro* eredményeinkkel bizonyítást nyert, hogy a Tg-szint meghatározását az eddig zavarónak nem ítélt alacsony antitestszintek is befolyásolják, amit kevés adaton más szerzők eredménye is alátámasztott [13, 37]. Összesen 27, DTC miatt teljes thyreoidectomián és ¹³¹I-abláció átesett beteg 134 mintájában elemeztük a Tg- és TgAb-szinteket. A betegek 80%-ában a TgAb-szint a referenciatartományban volt, 10%-ukban fordult elő nem detektálható (<10 IU/l) TgAb-szint, és 10%-ukban mértünk a referenciatartomány feletti TgAb-értéket (>115 IU/l). Az *in vitro* kísérletben megállapított matematikai egyenletet alkalmazva 65 szérum esetében a mért Tg- és TgAb-szintekből számított Tg-értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak. Négy betegben az alacsony mért Tg-szintek ellenére a TgAb-szintekre korrigált Tg két betegben meghaladta a 2 ng/ml-t, két másik betegben pedig közelítette ezt az értéket. Ezek a kezdeti tapasztalataink biztatónak tűnnek, bár nagyobb esetszámú tanulmánnyal további megerősítésre szorulnak [35, 36].

A TgAb mint tumormarker

A TgAb tumormarkerként történő alkalmazása azon alapul, hogy a Tg jelenléte antigénként fenntartja az antitestképzést, míg az antigén-prezentáció hiánya esetén az antitestképzés hosszabb távon csökken, majd kialakul. A szérumszint-TgAb-szintek rendszerint magasabbak papillaris karcinómában, mint follicularis karcinómában. Egyes szerzők arra is rámutattak, hogy magas TgAb-szintek esetében gyakrabban tapasztalható nyirokcsomó-metasztázis [7, 25, 26, 39].

Sikeres műtétet és radiojódot-ablációt követően a TgAb-szint csökken, majd remisszióban eltűnik a keringésből. Betegségmentes állapotban a Tg és a TgAb teljes eliminációjához 2–3 év is szükséges lehet. Ha újra megjelennek, vagy ha szintjük emelkedik, akkor a tumor kiújulását jelezhetik. A radiojódotkezelés következtében bekövetkező sejtszétválás (radioautolysis) során kiáramló antigénstimulus átmeneti TgAb-emelkedést okozhat a kezelést követő 6 hónapban [7, 9, 10]. Ezenkívül emelkedő TgAb-szintet észlelhetünk aspecifikus módon a szervezetet érő egyéb bakteriális vagy vírus okozta infek-

ciót követően is [8]. A betegek immunválaszkészsége, így antitestképző képessége az évek során változhat, ezért a betegek követésekor a Tg-n kívül a TgAb vizsgálata is szükséges.

Fontos, hogy a TgAb sorozatos meghatározását ugyanazon módszerrel végezzük. A követéshez ugyanazon betegben egymást követően, ugyanazon módszerrel mért TgAb-értékek összehasonlítása nyújthat csak segítséget [35, 36].

Pajzsmirigy-specifikus mRNS mint tumormarker

A pajzsmirigy-specifikus mRNS-ek meghatározásához (Tg, TSH-receptor, thyreoida-peroxidáz, nátrium-jód szimporter) polimeráz láncreakciós módszert használnak. Ezek meghatározása különösen TgAb jelenléte esetében tűnik előnyösnek, de az eddigi tapasztalatok szerint (standardizálási problémák, álpozitivitás) nem nyújtanak nagyobb pontosságot és előnyt a Tg-méréshez képest. Ennek valószínű oka, hogy más sejtekből is származhatnak (lymphocyták, leukocyták, vese- és májsejtek) [7, 40].

Biokémiai markerek a differenciált pajzsmirigy-karcinóma követésében

A szakmai ajánlások elsősorban a DTC-s betegek 80%-át képező alacsony kockázatú betegek gondozási elveit rögzítik. A konszenzusajánlások [1, 2, 3, 4, 5] apróbb eltérésekkel, de lényegében egyetértenek abban, hogy a Tg rendkívül hasznos tumormarker a papillaris és follicularis pajzsmirigy-karcinómák gondozásában, de csak a TgAb-szintek ismerete mellett, az alábbi feltételek érvényesülése esetén.

DTC-s betegek körében a szérumban Tg-meghatározásra indikált csoportok

Eltérnek az ajánlások a Tg-mérésre indikált csoportok tekintetében. Az ATA [3] (American Thyroid Association) és az európai konszenzus [6] azoknál is ajánlja a mérést, akiknél közel teljes thyreoidectomia történt, de nem volt ¹³¹I-ablatio. Bár az egyik hangsúlyozza, hogy a Tg cut off ilyenkor nem ismert, de a >2 ng/ml Tg-szint további teendőt indikál [4, 5, 6]. A brit ajánlás [4] csak teljes thyreoidectomián és ablatív terápián átesett betegekben javasolja a Tg-vizsgálatot a követés során.

Mintavétel időpontja

A legtöbb ajánlás szerint a műtét előtt felesleges a Tg-meghatározás – jöllehet, néhány adat szerint a műtét előtti magas Tg-szint magasabb szenzitivitást jósol a posztoperatív gondozás során. Egyes irodalmi adatok szerint a DTC-k 5–10%-ában a tumor nem termel Tg-t

[7, 10]. Nagy az egyetértés viszont abban, hogy a pajzsmirigy-göbök kivizsgálásakor a Tg-szint mérése felesleges, mivel szérumkoncentrációja inkább a szövet tömegével, mintsem a pajzsmirigy-neoplasia jelenlétével mutat összefüggést [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Ha pajzsmirigy-ablatio után 6 héttel a Tg nem detektálható, akkor kezdetben 3 havonként, majd remisszióban lévő betegek esetében évenként egyszer T4-kezelés mellett javasolt a Tg-meghatározás [3, 4]. Az európai konszenzus felhívja a figyelmet arra, hogy a mintavétel és a műtét, illetve a radiojódterápia között legalább 3 hónap teljen el, mert sikeres kezelés esetén is a Tg néhány hónapig kimutatható maradhat [6].

A módszerekkel és a vizsgálatot végző laboratóriummal kapcsolatos követelmények

A Tg vizsgálatára javasolt IMA-módszerrel szembeni követelmény, hogy FS-a <1 ng/ml legyen, CRM 457-es európai referenciaanyagra standardizálva [3, 4, 5, 6]. Ugyanakkor Grebe azt hangsúlyozza, hogy T4-szuppressziós kezelés alatt csak olyan módszer használatának van értelme, amelynek FS-a <= 0,1 ng/ml. Ennél kevésbé érzékeny módszerek csak TSH-stimulációs teszt során használhatóak biztonsággal [18].

A Tg-módszer alkalmazása mellett kvantitatív, szenzitív TgAb-módszerrel ki kell zárni az antitest-interferenciát. E célból a Tg-visszanyerési teszt már nem ajánlott [1, 2, 3, 4, 5, 6, 41]. Az amerikai és brit ajánlás szerint a TgAb-t akkor is meg kell határozni a laboratóriumnak, ha azt a vizsgálatot kérő nem indikálta [3]. A Tg mérése mellett a TSH-szint mérését is el kell végezni, mivel a Tg-szint TSH-függő, így csak azzal együtt értékelhető [4, 6, 7].

A TgAb-vizsgálat használhatóságának feltétele olyan módszer, amely biztonsággal méri az alacsony (1–10 IU/ml) antitestszinteket is [5]. Többen hangsúlyozzák, hogy egy adott kittel végzett TgAb-negativitás nem zárja ki teljes bizonyossággal az összes lehetséges interferenciát [3, 4, 5, 7, 13, 37, 38].

Az enyhén emelkedett, még éppen detektálható Tg-szintek klinikai jelentősége még nem ismert. Ilyen esetben a gyakoribb Tg-szint-mérés is indokolt lehet, és a laboratóriumnak nyilatkoznia kell a detektálható, de alacsony szintek jelentőségéről [4, 6]. TgAb-negatív esetben, ha nincs antitest-interferencia, akkor elvben nincs olyan alacsony, de mérhető Tg-szint, amely mellett a relapsus teljességgel kizárható lenne [17, 18, 20]. A sikeres kezelés legjobb indikátora, ha a Tg-szint TSH-stimulációt követően sem mutatható ki, és ha a nyaki ultrahang sem mutat ki eltérést [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Az ellenőrzés folytonosságát csak ugyanazon laboratóriumban végzett ugyanazon Tg- és TgAb-módszer alkalmazása biztosíthatja. Valamennyi nemzetközi ajánlás [3, 4, 5, 6] kijelenti, hogy ha a laboratórium módszerváltásra kényszerül, akkor ezt a klinikai szakemberek

bevonásával, körültekintően teheti csak meg [3, 6, 7, 9, 10, 15, 23].

A laboratóriumnak pontosan meg kell határozni a Tg- és TgAb-méréshez szükséges mintavételi körülményeket, a minta típusát és stabilitását. Mind a gyártónak, mind a laboratóriumnak meg kell határozni a módszer FS-ét olyan szérumpoolban, amely nem tartalmaz TgAb-t. Ideális, ha az FS $<0,2$ ng/ml [4, 7, 19]. Demers és Spencer javaslata szerint DTC-s betegek szérumát a laboratórium köteles lefagyasztva fél-egy évig megőrizni az esetleges reklamációk tisztázása érdekében [7, 9, 10].

TgAb-pozitív esetben – a szérum-Tg-vizsgálatot kiegészítő tumormarkerként – célszerű a szérum-TgAb időszakos (félévenkénti) ellenőrzése. A National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) ajánlása ezt kiegészíti azzal is, hogy TgAb-pozitív betegnél talált nagyon alacsony vagy nem detektálható szérum-Tg-értékről a leletet a laboratórium nem adhatja ki. Emelkedett értéket a laboratórium közölhet azzal a megjegyzéssel, hogy TgAb-pozitivitás miatt a mért Tg-szint nem a valós értéket tükrözi [7, 9]. A brit ajánlás szerint TgAb-pozitív esetekben a ^{131}I egésztest-szken szenzitívebb, mint a bizonytalan Tg-meghatározás [4]. A Tg-mRNS-meghatározás független az antitestszinttől, ami TgAb-pozitív esetekben előnyös lehet. A módszer azonban még nem standardizált, többször okoz álpozitív eredményt, és emiatt egyértelműen egyik nemzetközi ajánlás sem javasolja [3, 4, 5, 6].

Szérum-Tg döntéshozatali határérték

A Tg döntéshozatali cut off értékei mindenkor módszer- és laboratóriumfüggőek [3, 4]. Ezért minden Tg-vizsgálatot végző centrumban a határértékeket a laboratóriumi és a klinikai tapasztalatok alapján kell megállapítani. A brit és európai algoritmus hangsúlyozza a helyi intézményben megállapított saját, módszer-specifikus „institutional cutoff” használatát [4, 6], míg a hazai irányelvben erre nincs utalás [1].

Stimulációt követő döntéshozatali értékek tekintetében az ajánlások eltérőek: a 2003. évi konszenzusajánlás 2 ng/ml-t határértéket javasol. Az amerikai és a brit ajánlás hasonló, de megjegyzi, hogy a valós cut off érték módszer- és laboratóriumfüggő [3, 4, 5]. Az európai és a magyar irányelv 1–2 ng/ml határértéket javasol.

Az amerikai és az európai irányelv is hangsúlyozza [3, 6], hogy a DTC követése során a szérum-Tg akkor jelez remissziót, ha mind a bazális, mind a stimulált érték nem detektálható, de nem teszi mellé, hogy milyen típusú módszerrel [20]. Jóllehet, a Tg detektálhatósága csupán a módszer FS-éről vall, de nem jellemzi a módszer klinikai használhatóságát [7].

A szérum Tg-szintek és a képalkotó vizsgálatok együttes értékelése:

Megnövekedett szérum-Tg a képalkotó vizsgálatokkal nem kimutatható recidíva esetében is indokolja a jódotópkezelést [3].

Egy másik javaslat szerint elsőként a Tg mérését zavaró körülményeket kell kizárni, majd ellenőrizni kell a jódkontaminációt, ezt követően pedig további vizsgálatokat ajánl (ultrahang, CT, PET-CT). Ha mindezek negatívak, akkor is megfontolandó a ^{131}I -kezelés a Tg-szint növekedése esetén [4].

TSH-stimulációs teszt

A szérum-Tg-vizsgálat diagnosztikai érzékenységét növeli az emelkedett TSH-szint. A teszt akkor értékelhető, ha a T4-megvonás után a szérum-TSH-szint >30 mU/l. Humán rekombináns TSH (rhTSH) alkalmazása esetén a stimulációt követő 5. napon javasolt a mintavétel szérum-Tg-szint-vizsgálatra. Moreno és mtsai tanulmányukban a 4. napon mért Tg-szintekkel érték el a hatékonyabb eredményt [42]. Az rhTSH-val végzett stimulációs teszt esetében a Tg-szintek alacsonyabbak, mint T4-megvonást követően [1, 6]. A stimulációt 6–8 hónappal a ^{131}I -ablációt követően javasolt elvégezni. Az európai ajánlás szerint stimulációs tesztet T4-megvonással akkor végezzünk, ha az rhTSH nem áll rendelkezésre [43, 44]. Az ATA és a brit ajánlás nem javasolja minden betegnél, de pontosan meghatározza azokat az eseteket, amikor T4-megvonás helyett rhTSH adása indokolt [3, 4].

Álnegatív stimulációs teszt előfordulhat kisebb nyaki nyirokcsomó-metasztázis esetén, ilyenkor ultrahangvezérelt aspirációs citológia javasolt, és az aspirátum sóoldatában a Tg-koncentráció is meghatározható [3, 4, 6].

Megbeszélés, következtetések

Kevés olyan területe van a laboratóriumi diagnosztikának, amely körül annyi tévedés, ellentmondás alakult ki a vizsgálatok kiválasztásában, alkalmazásában és az eredmények értékelésében, mint a tumormarkerek területén. A tumormarkerekkel szemben támasztott klinikai követelmények többségének a Tg megfelel, mert szövetspecifikus és jó korrelációt mutat a tumor tömegével. A tumoros és ép pajzsmirigysejtek egyaránt termelnek Tg-t, ezért a szérum-Tg csak teljes thyreoidectomián és ^{131}I -abláció után átesett DTC-s betegek gondozása során lehet optimális prediktív értékű [22]. Szenzitivitását és pozitív, illetve negatív prediktív értékét azonban az immunanalitikából adódó interakciók is korlátozzák. Ezek közül a legnagyobb gondot a TgAb okozza. A kvantitatív TgAb egyidejű mérése sem oldja meg a problémát egyrészt a keringő formák heterogenitása, másrészt a TgAb-módszerek analitikai hiányosságai miatt. Elképzelésünk szerint a DTC-s betegek mintájában domináns antigén-determinánsú antitesteket mérő módszerek ki-

fejlesztésére lenne szükség. Sajnos, a jelenleg forgalomban lévő kitek főként a pajzsmirigy autoimmun megbetegedéseire jellemző antitesteket mérik. A jövőre nézve biztatónak ígérkezik a Tg-mRNS mérése azoknál, akiknél a Tg-vizsgálat álnegatív eredményt ad. A Tg-mRNS-vizsgálat sem tesz különbséget a Tg malignus és benignus eredete között, és a vizsgálat standardizálása sem megoldott [7, 10, 40]. Fejlesztések kezdődtek olyan módszerek kidolgozására, amelyek megkülönböztetik a karcinómás sejtek által termelt Tg-t a benignus eredetűtől. Ezek az antimegalin-antitest, illetve lecitinkötésen alapuló módszerek jelenleg még nincsenek rutinhazánlatban [45, 46]. *Uruno és mtsai* a metasztatikus nyirokcsomóból nyert aspirációs citológiai mintában mért Tg-szinteket szenzitívebbnek találták a citológiai lelet-hez képest [7, 47].

Az irodalmi adatok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy a referenciatartományon belüli (TgAb-negatív) antitestszinteknek van-e klinikai jelentősége [7, 14, 23]. Kevés az adat arról, hogy a még normálisnak tartott TgAb-szintek mennyire zavarják a Tg meghatározását, főként az alacsony – a DTC szempontjából releváns – tartományban [16, 35]. Több szerző számolt be álnegatív Tg-eredményről, amikor a TgAb-szint szerint a beteg az antitestnegatív csoportba tartozott [10, 14, 16, 23].

Saját in vitro vizsgálataink szerint javíthatná a Tg-vizsgálat értékét, ha a reagenst gyártó cég, illetve a laboratórium az alkalmazott Tg- és TgAb-módszerrel meghatározható antitest-interakciót az alacsony, de mérhető antitestszintek esetén is közölné. Eredményeink szerint a referenciatartományt nem meghaladó szérum-TgAb-szint mellett nem mérhető Tg nem jelenti biztosan a Tg tényleges hiányát. Lehetséges, hogy az általunk használt számított Tg-érték használata csökkenthetné a T4-megvonásban végzett TSH-stimulációs teszt, illetve a költséges rhTSH-teszt számát.

A DTC-esetek hazai gyakorisága alapján a szükséges szérum-Tg-mérések száma évente megközelítőleg 16 000–23 000-re becsülhető. Ennyi vizsgálat 5–7 centumban könnyűszerrel elvégezhető lenne. Ideális esetben a laboratóriumok egyikében IMA-módszer mellett RIA-módszert is használhatnának, ami segítené az antitest-interakciók irányának és mértékének tisztázását. Ez az együttműködés számos szakmai és gazdasági előnnyel járna. Lehetőség nyílna azonos, illetve egymással kompatibilis eljárások, valamint a jelenleg legjobb érzékenységűnek tartott módszerek alkalmazására, az in vitro tesztekkel kapcsolatos követelmények, laboratóriumi teendők meghatározására (például FS- és TgAb-interakciók fokának meghatározása, mintakezelés, mintatárolás, külső minőségbiztosítás rendszeres érvényesítése) és hazai ajánlás kidolgozására. Mindez gyorsabb és gazdaságosabb eredményszolgáltatást tenné lehetővé.

Irodalom

- [1] *Konrády A.*: Differenciált pajzsmirigyrák. Anyagcsere-Endokrinológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek kézikönyve. Medition, Hatfaludy Zs., 2010, 135–146.
- [2] *Pacini, F., De Groot, L. J.*: Thyroid cancer. In: De Groot, L. J.: Chapter 18, updated 7 June 2009. www.thyroidmanager.org
- [3] *Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R. és mtsai*: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19, 1167–1214.
- [4] *British Thyroid Association, Royal College of Physicians of London*: Guidelines for management of thyroid cancer. (Perros, P. ed.) 2nd edition. Report of the thyroid cancer guidelines update group. London, Royal College of Physicians, 2007.
- [5] *Mazzaferri, E. L., Robbins, R. J., Spencer, C. A. és mtsai*: A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring. Method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 1433–1441.
- [6] *Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H. és mtsai*: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154, 787–803.
- [7] *Spencer, C. A.*: Thyroid function tests: Assay of thyroid hormones and related substances. In: De Groot, L. J.: Chapter 6a, updated January 2010. www.thyroidmanager.org
- [8] *Miot, F., Dupuy, C., Dumont, J. E. és mtsai*: Thyroid hormone synthesis and secretion. In: De Groot, L. J.: Chapter 2, revised July 2010. www.thyroidmanager.org
- [9] *Demers, L. M., Spencer, C. A.*: Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003, 59, 138–140.
- [10] *Spencer, C. A.*: New insights for using serum thyroglobulin (Tg) measurement for managing patients with differentiated thyroid carcinomas. *Thyroid International*, 2003, 4, 3–14.
- [11] *Knudsen, N., Bülow, I., Jørgensen, T. és mtsai*: Serum TG-A sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 3599–3603.
- [12] *Konrády A.*: Paradigmaváltás a differenciált pajzsmirigyrákok kezelésében és gondozásában. *Magyar Belorvosi Arch.*, 2007, 62, 137–143.
- [13] *Cubero, J. M., Rodríguez-Espinoza, J., Gelpi, C. és mtsai*: Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid*, 2003, 13, 659–661.
- [14] *Spencer, C. A., Bergoglio, L. M., Kazarosyan, M. és mtsai*: Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 5566–5575.
- [15] *Spencer, C. A., Wang, C. C.*: Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1995, 24, 841–863.
- [16] *Morgenthaler, N. G., Froelich, J., Rendl, J. és mtsai*: Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 1077–1083.
- [17] *Smaliridge, R. C., Meek, S. E., Morgan, M. A. és mtsai*: Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity in follow-up of thyroid cancer patients. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 92, 82–87.
- [18] *Grebe, KG. S.*: Diagnosis and management of thyroid carcinoma: a focus on thyroglobulin. *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.*, 2009, 4, 425–443.
- [19] *Schlumberger, M., Hitzel, A., Toubert, M. és mtsai*: Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary

- and follicular thyroid cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 2487–2495.
- [20] *Spencer, C. A., Fatemi, S., Singer, P. és mtsai*: Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation human thyrotropin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, 20, 587–595.
- [21] *Nyunt, A., Bolusani, H., Forrest, L. és mtsai*: Completion thyroidectomy and thyroglobulin measurement in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2005, 15, 1403.
- [22] *Okosieme, O. E., Parkers, A. B., Premawardhana, L. D. és mtsai*: Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer. *Minerva Med.*, 2003, 94, 319–330.
- [23] *Spencer, T. A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M. és mtsai*: Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 1121–1127.
- [24] *Vincze B., Sinkovics I., Keresztes S. és mtsai*: Szérum thyreoglobulin és thyreoglobulin ellenes antitest meghatározásának klinikai jelentősége pajzsmirigyrákkal műtött betegek vizsgálata során. *Magyar Onkológia*, 2004, 48, 27–34.
- [25] *Chung, J. K., Park, Y. J., Kim, T. Y. és mtsai*: Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin. Endocrinol.*, 2002, 57, 215–221.
- [26] *Spencer, C. A., Lopresti, J. S.*: Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, 4, 223–233.
- [27] *Nascimento, C., Borget, L., Al Ghuzian, A. és mtsai*: Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr. Relat. Cancer*, 2011, 18, R29–R40.
- [28] *Spencer, C. A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M.*: Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 164–173.
- [29] *Stockigt, J. R.*: Ambiguous thyroglobulin assay results in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 5904–5905.
- [30] *Stanojevic, M., Savin, S., Cvejić, D. és mtsai*: Comparison of the influence of thyroglobulin values from two different immunoassays in post surgical differentiated thyroid carcinoma patients. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2009, 23, 341–346.
- [31] *Kricka, L. J.*: Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin. Chem.*, 1999, 45, 942–956.
- [32] *Després, N., Grant, A. M.*: Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin. Chem.*, 1998, 44, 440–454.
- [33] *Preissner, C. M., O’Kane, D. J., Singh, R. J. és mtsai*: Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 3069–3074.
- [34] *Giovanella, L., Ghedlfo, A.*: Undetectable serum thyroglobulin due to negative interference of heterophile. *Clin. Chem.*, 2007, 53, 1871–1872.
- [35] *Lőcsei, Z., Toldy, E., Szabolcs, I. és mtsai*: Thyroglobulin-antibodies in the “normal” range may decrease the diagnostic accuracy of thyroglobulin in the care of patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine Abstracts*, 2007, 14, P141.
- [36] *Toldy, E., Lőcsei, Z., Szabolcs, I. és mtsai*: Assay-dependent interference of normal thyroglobulin-antibody levels with thyroglobulin measurement. *Clin. Chem.*, 2007, 45, T379.
- [37] *Rosário, P. W., Maia, F. F., Fagundes, T. A. és mtsai*: Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 2004, 48, 487–492.
- [38] *Görge, R., Maniecki, M., Jentzen, W. és mtsai*: Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 153, 49–55.
- [39] *Kim, W. G., Yoon, J. H., Kim, W. B. és mtsai*: Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful of prediction of clinical recurrence in thyroglobulin negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 4683–4689.
- [40] *Boldarine, V. T., Maciel, R. M., Guimaraes, G. S. és mtsai*: Development of a sensitive reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Endocrinol. Metab.*, 2010, 95, 1726–1733.
- [41] *Spencer, C. A.*: Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 661–663. 7–83.
- [42] *Moreno Ortega, E., Vallejo Casas, J. A., Mena Bares, L. M. és mtsai*: Response of thyroglobulin, antithyroglobulin antibodies, TSH, FT4 and total T3 after rhTSH stimulation in differentiated thyroid carcinoma. *Rev. Exp. Med. Nucl.*, 2008, 27, 253–258.
- [43] *Kim, T. Y., Kim, W. B., Kim, E. S. és mtsai*: Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction in clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 1440–1445.
- [44] *Lim, D. J., O, J. H., Kim, M. H. és mtsai*: Clinical significance of observation without repeated radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients with positive surveillance whole-body scans and negative thyroglobulin. *Korean J. Intern. Med.*, 2010, 25, 408–414.
- [45] *Marino, M., Chiovato, L., Mitsiades, N.*: Circulating thyroglobulin transcytosed by thyroid cells in complexed with secretory components of its endocytic receptor megalin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3458–3467.
- [46] *Maruyama, M., Kato, R., Kobayashi, S. és mtsai*: A method to differentiate between thyroglobulin derived from normal thyroid tissue and from thyroid carcinoma based on analysis of reactivity to lectins. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1998, 122, 715–720.
- [47] *Urumo, T., Myauchi, A., Shimizu, K. és mtsai*: Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J. Surg.*, 2005, 29, 483–485.

(Toldy Erzsébet dr.,
Szombathely, Markosovszky L. u. 5., 9700
e-mail: erzsebet.toldy@gmail.com)