

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΘΕΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΜΕ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΤΡΟΠΟ ΟΡΜΟΝΗ
(THYROGEN)»**

ΣΑΜΑΡΑ ΣΟΦΙΑ

ΛΑΡΙΣΑ 2009



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7375/1
Ημερ. Εισ.: 21-07-2009
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: ΠΤ - ΒΒ
2009
ΣΑΜ

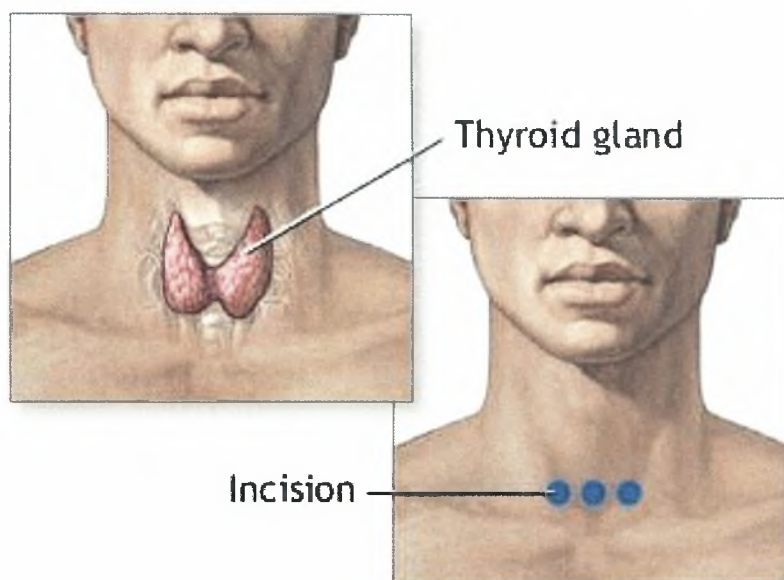
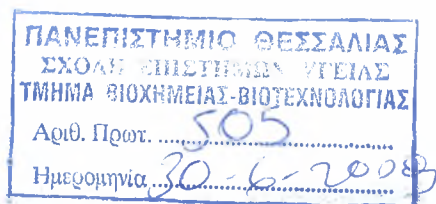
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000087212

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΙΑΚΩΒΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Α.Π.Θ.
ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ, ΑΝ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ Π. ΠΑΤΡΩΝ
ΚΟΝΤΟΥ ΜΑΡΙΑ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

[Handwritten signatures]

Στο συζυγό μου, Ηρακλή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένου χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά βιωσιμότητας και χαμηλή μεταστατική πιθανότητα. Η θεραπεία επιλογής, η οποία εφαρμόζεται μετά την διάγνωση, είναι η ολική θυρεοειδεκτομή, ακολουθούμενη από τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ραδιενεργού ιωδίου (^{131}I).

Η μακροπρόθεσμη μετεγχειρητική παρακολούθηση κρίνεται απαραίτητη και περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης (Tg) στον ορό του αίματος μετά από διέγερση με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (Thyrogen), προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη υπολειμμάτων ή υποτροπής του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Η χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αποτελεί ένα χρήσιμο διαγνωστικό μέσο στην ανίχνευση καρκινικού υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μετρήσαμε τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης στον ορό αίματος σε 104 ασθενείς με χειρουργηθέν καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου εφαρμόζοντας το πρωτόκολλο διέγερσης Thyrogen. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης (Tg) διαθέτει όπως φαίνεται (100/104 ασθενείς έδειξαν χαμηλά επίπεδα Tg και 4/104 υψηλά επίπεδα Tg) υψηλή μετεγχειρητική διαγνωστική αξία.

Η κλινική πορεία και εικόνα των ασθενών συμβαδίζει με το αποτέλεσμα της μέτρησης, επιβεβαιώνοντας έτσι τη διαγνωστική αξία της θυρεοσφαιρίνης σε δοκιμασία με Thyrogen και ολικό σπινθηρογράφημα σώματος με ραδιενεργό ιώδιο ^{131}I .

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον καθηγητή και εισηγητή μου κ. Ιακώβου Ιωάννη για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξή του. Επίσης, τη συνάδελφο και φίλη κ. Γαρτσιώνη Σπυριδούλα, εργαστηριακή βοηθός του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», η οποία με την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια συνετέλεσε στην πειραματική διαδικασία. Τέλος, ευχαριστώ τον κ. Δόκο Νικόλαο, για τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη συγγραφή της παρούσης διπλωματικής εργασίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι σίγουρο ότι σχεδόν όλοι έχουν ακούσει για το θυρεοειδή αδέν. Γνωρίζουν για τη θέση του, πιθανώς έχουν ακούσει λίγα για τη σπουδαιότητά του, περισσότερο έχουν ακούσει για τις παθήσεις του και για τα προβλήματα που δημιουργούνται. Περισσότεροι από 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως αντιμετωπίζουν προβλήματα με το θυρεοειδή. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς εμφανίζονται οκτώ φορές συχνότερα στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες.

Ο θυρεοειδής είναι ίσως ο σημαντικότερος αδένας του ανθρώπινου σώματος. Ξεκινώντας από το όνομά του θα πρέπει να πούμε ότι λέγεται “θυρεοειδής” λόγω της ομοιότητάς του με θυρέο, με έμβλημα. Ανατομικά, κατέχει θέση αμέσως κάτω από το λάρυγγα (το μήλο του Αδάμ), «αγκαλιάζοντας» από μπροστά και πλάγια την τραχεία και ζυγίζει, σε φυσιολογικές συνθήκες, περίπου 15-25 γραμμάρια.

Λειτουργικά, ο θυρεοειδής αδένας διαχειρίζεται με απόλυτη ακρίβεια τις σπουδαιότερες λειτουργίες του οργανισμού, ρυθμίζοντας τις καύσεις, την ανάπτυξη, το μεταβολισμό και έμμεσα την ψυχική μας υγεία και ισορροπία. Επιτελεί τις βασικές βιολογικές του δράσεις μέσω των ορμονών που παράγει και αποθηκεύει (τριιωδοθυρονίνη T₃, θυροξίνη T₄) και οι οποίες διοχετεύονται με το αίμα σε όλους τους ιστούς, αποτελώντας ουσιαστικά τη «μηχανή» που ρυθμίζει το μεταβολισμό και επηρεάζει σχεδόν κάθε σημείο του σώματός μας.

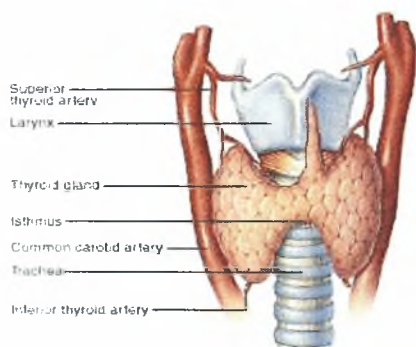
Εντούτοις, κάποια στιγμή η «μηχανή» αυτή μπορεί να δυσλειτουργήσει. Ο αδένας μπορεί να υπολειτουργεί (υποθυρεοειδισμός) ή να υπερλειτουργεί (υπερθυρεοειδισμός), προκαλώντας ανάλογα προβλήματα. Πολλές φορές, όμως στον θυρεοειδή αναπτύσσονται μικροί σχηματισμοί (όζοι) ως αποτέλεσμα τοπικής υπερπλασίας του. Αν και η οζώδης θυρεοειδική νόσος είναι εξαιρετικά συχνή, ο καρκίνος του θυρεοειδούς αναγνωρίζεται σε ποσοστό λιγότερο του 1-2% των κακοήθων νοσημάτων και αποτελεί το συχνότερο καρκίνο των ενδοκρινών αδένων.. Θεραπεία επιλογής θεωρείται η ολική θυρεοειδεκτομή, την οποία ακολουθεί αγωγή με ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I). Η χορήγηση ραδιενεργού ¹³¹I για θεραπευτικούς ή διαγνωστικούς σκοπούς γίνεται σε φάση υποθυρεοειδισμού ή προς αποφυγή των υποθυρεοειδικών συμπτωμάτων στην συγχορήγησή του με ανασυνδρασμένη TSH (THYROGEN).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

1.1. Θυρεοειδής Αδένας: Θέση και Ανατομία στον ανθρώπινο οργανισμό

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ένας από τους πιο σημαντικούς αδένες του ενδοκρινικού μας συστήματος. Στα περισσότερα θηλαστικά ο θυρεοειδής αδένας (thyroid gland) βρίσκεται στο πρώτο ή στο δεύτερο ημικρίκιο της τραχείας (στην κάτω ή πρόσθια πλευρά). Αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς που συνδέονται με τον ισθμό. Η βασική μορφολογική μονάδα του θυρεοειδούς αδένα είναι το θυρεοειδές κυστίδιο ή θυλάκιο (thyroid follicle). Το θυρεοειδές θυλάκιο περιέχει μια κολλοειδή ουσία, που παράγεται από το επιθήλιο του. Ο χώρος ανάμεσα στα θυλάκια καταλαμβάνεται από συνδετικό ιστό, που διαθέτει ένα καλά αναπτυγμένο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων. Γενικά, ο θυρεοειδής αδένας αιματώνεται από ένα δίκτυο τριών αρτηριών και το αίμα στη συνέχεια απάγεται σε τρεις κύριες φλέβες. Η ροή του αίματος στο θυρεοειδή αδένα είναι από τις μεγαλύτερες στον οργανισμό, αν ληφθεί υπόψη το μέγεθος του. Ο θυρεοειδής αδένας δέχεται νευρικές ίνες από το συμπαθητικό σύστημα.¹



Εικόνα 1. Θέση & Ανατομία του
Θυρεοειδή Αδένα.
(www.pyroenergen.com/articles08/thyroid-gland-hormones.html)

1.2. Ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου

Στο θυρεοειδές θυλάκιο παράγονται οι ορμόνες *θυροξίνη* (T_4), η *τριιωδοθυρονίνη* (T_3) και *καλσιτονίνη*. Για τη σύνθεση των T_3 και T_4 είναι απαραίτητη η συμμετοχή του ιωδίου. Ο θυρεοειδής αδένου προσλαμβάνει τα ιόντα ιωδίου (I^-) με ένα μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς (αντλία ιωδίου).² Στο θυρεοειδές θυλάκιο τα ιόντα ιωδίου οξειδώνονται και ενώνονται με το αμινοξύ τυροσίνη του μορίου της θυρεοσφαιρίνης, πρωτεΐνη της οποίας η διαγνωστική αξία, σε περιπτώσεις καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, θα μας απασχολήσει στη συνέχεια της εργασίας. Έτσι σχηματίζονται η *μονοϊωδιοτυροσίνη* (MIT) και η *διωδιοτυροσίνη* (DIT). Δύο μόρια διωδιοτυροσίνης παράγουν την ορμόνη *θυροξίνη* (T_4), ενώ ένα μόριο διωδιοτυροσίνης και ένα μόριο μονοϊωδιοτυροσίνης παράγουν την ορμόνη *τριιωδοθυρονίνη* (T_3). Οι T_3 και οι T_4 ελευθερώνονται μετά από πρωτεολυτική αποδόμηση της θυρεοσφαιρίνης. Από τα προϊόντα αποδόμησης της θυρεοσφαιρίνης μόνο οι T_4 και T_3 εκκρίνονται στο αίμα.^{1,2}

Η θυρεοσφαιρίνη, που περιέχει τις T_4 και T_3 , είναι σε θέση να ανταποκριθεί στις ανάγκες του οργανισμού για αρκετό χρονικό διάστημα, που εξαρτάται από το είδος (2-3 μήνες στον άνθρωπο), έστω κι αν σταματήσει τελείως η παραγωγή της από τον αδένου.²

Η συγκέντρωση του ιωδίου στο θυρεοειδή αδένου είναι πολύ μεγαλύτερη από την συγκέντρωση ιωδίου στο πλάσμα του αίματος. Η σχέση αυτή είναι 20 προς 1. Όταν διεγείρεται η έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης, που είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της έκκρισης των ορμονών T_3 και T_4 , η συγκέντρωση του ιωδίου στον αδένου μπορεί να είναι και 300-500 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση ιωδίου στο πλάσμα του αίματος. Η ικανότητα αυτή του θυρεοειδούς αδένου είναι μοναδική. Μετά από έγχυση ραδιενεργού ιωδίου το 90% βρίσκεται μέσα σε λίγα λεπτά στο θυρεοειδή αδένου. Η φυσιολογική σημασία αυτού του φαινομένου είναι ακόμη άγνωστη.¹

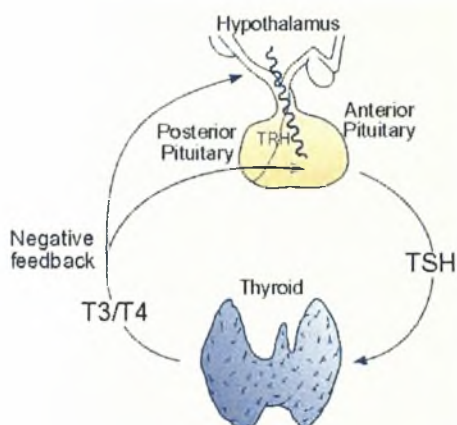
Το ραδιενεργό ιώδιο, με την εκλεκτική του συγκέντρωση στο θυρεοειδή αδένου, έχει βοηθήσει πολύ στην διερεύνηση της σύνθεσης, της αποθήκευσης, της έκκρισης κλπ. των T_3 και T_4 .^{1,2} Η ιδιότητα του αυτή το καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμο στην διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου, γεγονός στο οποίο θα αναφερθούμε με περισσότερες λεπτομέρειες στην συνέχεια.

Ο φυσιολογικός ρόλος των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου εντοπίζεται στο να αυξάνουν το μεταβολισμό στους περισσότερους ιστούς. Αυξάνουν την κατανάλωση οξυγόνου, κυρίως στο ήπαρ, στην καρδιά, στους νεφρούς, στους σκελετικούς μύες, στο πάγκρεας, στους σιελογόνους αδένες, στην επιδερμίδα, στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η κατανάλωση οξυγόνου στον εγκέφαλο του ενήλικου οργανισμού σχεδόν δεν επηρεάζεται από τις T_4 και T_3 . Επίσης, η κατανάλωση του οξυγόνου στους γεννητικούς αδένες, στους πνεύμονες, στο σπλήνα και στους λείους μύες του στομάχου δεν επηρεάζεται από τις ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου. Αξίζει να αναφερθούμε έστω και συνοπτικά στον ευρύτερο φυσιολογικό ρόλο των T_3 και T_4 ορμονών του θυρεοειδούς αδένου.

- Επίδραση των T_3 και T_4 στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στη σωματική ανάπτυξη.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στο μεταβολισμό των λιπιδίων.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στο κυκλοφορικό σύστημα.
- Επίδραση των T_3 και T_4 στο αναπνευστικό σύστημα.
- Επίδραση της T_4 στο γαστρεντερικό σωλήνα
- Επίδραση της T_4 και T_3 στο δέρμα και στο τρίχωμα
- Επίδραση των T_4 και T_3 στο αναπαραγωγικό σύστημα.¹

1.3. Λειτουργική δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένου

Η λειτουργική δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένου ελέγχεται κυρίως από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (TSH) κι αυτή από τον υποθάλαμο. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου, στην ελεύθερη μορφή τους, ρυθμίζουν την έκκριση της TSH. Αύξηση της συγκέντρωσης των T_4 και T_3 στο αίμα αναστέλλει την έκκριση της TSH, ενώ μείωση της συγκέντρωσης των T_3 και T_4 διεγείρει την έκκριση της. Η ρύθμιση της έκκρισης της TSH από τις ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου συνεχίζεται ακόμη και αν η υπόφυση απομονωθεί από τον υποθάλαμο.^{1,2}



Εικόνα 2. Ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών του θυρεοειδούς αδένα (<http://lifespotlight.com/images/2008/08/trh-tsh-loop.jpg>)

Επίσης, η έκκριση της TSH μπορεί να επηρεαστεί από την αδρεναλίνη και την αγγειοπιεσίνη, τη συγκέντρωση του ιωδίου στο αίμα και από το ψύχος (το ψύχος αυξάνει την συγκέντρωση της TSH). Γενικά η επίδραση της TSH στον θυρεοειδή αδένα είναι πολύπλευρη καθώς :

- Διευκολύνει την πρόσληψη ιωδίου
- Διευκολύνει την οξείδωση του ιωδίου
- Επιταχύνει την ιωδίωση της τυροσίνης και την παραγωγή και έκκριση των T_4 και T_3
- Επηρεάζει το επιθήλιο του θυλακίου
- Προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της ροής του αίματος.

Η επίδραση της TSH στα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα γίνεται με τη μεσολάβηση του κυκλικού AMP.^{1,2}

1.4. Οι κυριότερες παθήσεις του θυρεοειδούς αδένα

Αν και θα ασχοληθούμε εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο με τους διάφορους τύπους καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένα, θα αναφερθούμε επίσης στις δύο συχνότερα εμφανιζόμενες παθήσεις του θυρεοειδούς αδένα, στον *υποθυρεοειδισμό* και τον *υπερθυρεοειδισμό*. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε υπολειτουργία του θυρεοειδούς με

μειωμένη έκκριση ορμονών, ενώ στη δεύτερη περίπτωση έχουμε υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών.³

Υποθυρεοειδισμός σημαίνει, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου με αποτέλεσμα τη μειωμένη συγκέντρωση στο αίμα της T_4 και/ή της T_3 . Αυτό μπορεί να οφείλεται α) σε ανεπάρκεια ιωδίου, β) σε κάποια αιτία εντοπισμένη στον ίδιο τον θυρεοειδή αδένου (πρωτοπαθής ή πρωτογενής υποθυρεοειδισμός) και γ) σε κάποια αιτία εντοπισμένη στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ή στον υποθάλαμο (δευτερογενής υποθυρεοειδισμός).²

Η ανεπάρκεια ιωδίου, που μπορεί να είναι η κύρια αιτία υποθυρεοειδισμού, τόσο στα ζώα, όσο και στον άνθρωπο, με τα σύγχρονα συστήματα διατροφής που εφαρμόζονται και την άνοδο του βιοτικού επιπέδου, χάνει τον πρωτεύοντα ρόλο του ως αιτιολογικού παράγοντα υποθυρεοειδισμού.⁴ Σε ανεπάρκεια ιωδίου η συγκέντρωση των T_3 και T_4 ορμονών στο αίμα είναι μειωμένη και κατά συνέπεια η υπόφυση εκκρίνει αυξημένες ποσότητες TSH. Τα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου υπερτροφούν και στη συνέχεια υπερπλάσσονται, ενώ αυξάνεται και η ροή του αίματος στον αδένου. Έτσι, αυξάνεται και ο όγκος του θυρεοειδούς αδένου (βρογχοκήλη).² Αν στα πρώτα στάδια του υποθυρεοειδισμού, που οφείλεται σε ανεπάρκεια ιωδίου, αποκατασταθεί η ανεπάρκεια αυτή, τότε ο θυρεοειδής αδένος μπορεί να επανέλθει στην φυσιολογική του λειτουργία και στο κανονικό του μέγεθος. Αν συνεχιστεί η ανεπάρκεια ιωδίου, οπότε η υπόφυση εκκρίνει όλο και μεγαλύτερες ποσότητες TSH, η υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να φτάσει σε τέτοιο βαθμό, ώστε τελικά τα επιθηλιακά κύτταρα να καταστραφούν και ο αδένος να ατροφήσει. Στην περίπτωση αυτή ο οργανισμός γίνεται μόνιμα υποθυρεοειδικός.²⁻⁴

Αιτία *πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού* μπορεί να είναι η θυρεοειδίτιδα (φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένου), αγενεσία του θυρεοειδούς που προκαλεί βαρύ υποθυρεοειδισμό από τη γέννηση του παιδιού, νεοπλάσματα και γενικά παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων του θυρεοειδούς κυστιδίου.¹ Ακόμη ο πρωτογενής υποθυρεοειδισμός μπορεί να είναι συνέπεια μιας καθαρά βιοχημικής ανεπάρκειας στην σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Αιτία *δευτερογενούς υποθυρεοειδισμού* μπορεί να αποτελέσουν νεοπλάσματα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, που καταστρέφουν τα κύτταρα που παράγουν TSH.^{1,2}

Τα συμπτώματα και οι κλινικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού είναι συνάρτηση της βαρύτητας του αλλά και της ηλικίας του ασθενούς. Έτσι, σε ενήλικα άτομα η νόσος επικρατεί συνήθως στις γυναίκες με συχνότητα 8/1.^{2,5} Εκδηλώνεται με σωματική και πνευματική νωθρότητα, ευαισθησία στο κρύο, δυσκοιλιότητα, αύξηση βάρους και με δέρμα ξηρό και άγριο. Η εμφάνιση του ασθενούς, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια, παίρνει μια χαρακτηριστική όψη όπου το πρόσωπο είναι ωχρό με αυξημένο λίπος και πρήξιμο των βλεφάρων, ξηρά μαλλιά, αραιά φρύδια, διογκωμένη γλώσσα και βραχνή αργή φωνή.^{3,4} Σε πιο προχωρημένες καταστάσεις μπορεί να συγκεντρωθεί υγρό μέσα στην κοιλιά (ασκίτης) ή γύρω από την καρδιά (περικαρδίτις) και τέλος ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει προοδευτική υποθερμία και κώμα.³

Σε νεαρά άτομα που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό, παρατηρείται νανισμός και κρετινισμός (διανοητική καθυστέρηση).³ Για τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού, ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς συνήθως επαρκούν. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού συνίσταται στη χορήγηση από το στόμα υπό μορφή χαπιού της ορμόνης που λείπει.⁴

Ο υπερθυρεοειδισμός, αντίθετα, αποτελεί μια παθολογική κατάσταση του θυρεοειδούς αδένου, στην οποία παρατηρείται υπερβολική παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών.^{1,3} Δύο είναι οι κυριότερες μορφές υπερθυρεοειδισμού: η τοξική διάχυτος βρογχοκήλη (*thyrotoxicosis*, *Grave's disease*), όπου ολόκληρος ο θυρεοειδής αδένος υπερλειτουργεί και η τοξική οζώδης βρογχοκήλη, όπου στο θυρεοειδή αναπτύσσονται ένας (μονήρες τοξικό αδένωμα) ή και περισσότεροι όζοι (πολυοζώδες) που υπερπαράγουν θυρεοειδικές ορμόνες.^{2,5}

Ο υπερθυρεοειδισμός εκδηλώνεται με μία σειρά από συμπτώματα ανάμεσα στα οποία προέχουν η απώλεια βάρους η πολυφαγία, ο αυξημένος βασικός μεταβολισμός (μέχρι και 50%), η νευρικότητα, η αυξημένη διεγερσιμότητα, η καρδιακή αρρυθμία κ.λ.π.³ Αυξάνεται ο όγκος του θυρεοειδούς αδένου (βρογχοκήλη) και οι βολβοί των οφθαλμών προεξέχουν (εξόφθαλμος). Όχι σπάνια, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να διατρέχει λανθάνουσα κατάσταση χωρίς να προκαλεί εμφανή συμπτώματα, τα οποία σε αρκετές περιπτώσεις δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά όχι μόνο από τον ασθενή αλλά και από το γιατρό.²

Σε περίπτωση υπερθυρεοειδισμού το πλάσμα του αίματος περιέχει ορισμένες γ-σφαιρίνες (IgG), που διεγείρουν την έκκριση των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου. Πρόκειται για αντισώματα που είναι ειδικά για κάθε είδος θηλαστικού και τον άνθρωπο και ονομάζονται «αντισώματα διεγείροντα το θυρεοειδή αδένου» (thyroid-stimulating antibodies, TSAb). Και ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να είναι πρωτογενής (υπερπαραγωγή θυροξίνης-τριωδιοθυρονίνης συνήθως μετά από κάποιο νεόπλασμα του θυρεοειδούς αδένου) ή δευτερογενής (υπερπαραγωγή TSH από κάποιο συνήθως νεόπλασμα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης).⁶

Η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού είναι, τις περισσότερες φορές, σχετικά εύκολη και γίνεται με ειδικές εξετάσεις αίματος όπου εντοπίζεται το επίπεδο των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα του ασθενούς. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού γίνεται με τη χορήγηση ειδικών αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, είτε με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου είτε τέλος με τη χειρουργική αφαίρεση τμήματος ή ολόκληρου του θυρεοειδούς αδένου. Σε περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητη η χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς αδένου, τότε ο ασθενής υποχρεούται να λαμβάνει εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης που γίνεται με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών υπό τη μορφή χαπιών από το στόμα.^{1,3,5}

Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο θυρεοειδής αδένος παράγει επίσης την ορμόνη καλσιτονίνη. Δεν θα αναφερθούμε αναλυτικά στην φυσιολογία της, παρά μόνο θα επισημάνουμε το λειτουργικό της ρόλο, ο οποίος εντοπίζεται στη διατήρηση σταθερής της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό.⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

2.1. Καρκίνος και θυρεοειδής αδένας

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην παρούσα διπλωματική θα μας απασχολήσει ιδιαίτερα η πορεία των ασθενών στους οποίους διαγνώστηκε καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα. Γι' αυτό το λόγο, θα αναφερθούμε στην ποικιλία των νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένα που συναντώνται, στους τρόπους διάγνωσης και στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Ο θυρεοειδής αδένας εμφανίζει μία ποικιλία νεοπλασμάτων, που περιλαμβάνουν από περιγεγραμμένα καλοήγη αδενώματα έως πολύ επιθετικά αναπλαστικά καρκινώματα.^{1,7}

Όσον αφορά τα αδενώματα του θυρεοειδούς αδένα, είναι καλοήγη νεοπλάσματα προερχόμενα από το θυλακίωδες επιθήλιο.¹ Όπως στην περίπτωση όλων των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων, τα θυλακίωδη αδενώματα είναι συνήθως μονήρη. Τα περισσότερα από αυτά εμφανίζονται ως ανώδυνη μάζα, συχνά ανακαλυπτόμενη κατά την διάρκεια φυσικής εξέτασης.⁷ Μεγαλύτερες μάζες μπορούν να προκαλέσουν τοπικά συμπτώματα, όπως δυσκολία στην κατάποση. Σ' ένα μικρό ποσοστό, τα αδενώματα μπορεί να είναι υπερλειτουργικά και να προκαλούν και συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού.⁸ Σε κάθε περίπτωση όμως, η οριστική διάγνωση των αδενωμάτων βασίζεται στην προσεκτική ιστολογική εξέταση των ληφθέντων δειγμάτων. Πρόσφατες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι τα καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένα εμφανίζονται εξαρχής και ότι η κακοήθης εξαλλαγή των αδενωμάτων δεν συμβαίνει.^{1,7}

Τα καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένα είναι σχετικά ασυνήθη στις ΗΠΑ και είναι υπεύθυνα για λιγότερους από 1% των θανάτων από καρκίνο.¹ Οι περισσότερες

περιπτώσεις παρατηρούνται στους ενήλικες, αν και μερικές φορές τα θηλωματώδη καρκινώματα μπορούν να εμφανιστούν στην παιδική ηλικία. Έχει παρατηρηθεί μία υπεροχή, όσον αφορά το γυναικείο φύλο, σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου στην πρώιμη και μέση ενήλικη ζωή, σχετιζόμενη με την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων στο νεοπλασματικό θυρεοειδικό επιθήλιο. Αντίθετα, περιπτώσεις εμφανιζόμενες στην παιδική ηλικία και την όψιμη ενήλικη ζωή κατανέμονται εξίσου στους άνδρες και στις γυναίκες.⁸

2.1.2. Τύποι καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου

Τα περισσότερα καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένου είναι καλά διαφοροποιημένες βλάβες. Θα αναφερθούμε στους κυριότερους υπότυπους του θυρεοειδικού καρκινώματος με τις σχετικές τους συχνότητες.

- Θηλωματώδες καρκίνωμα (papillary carcinoma) στο 75-85% των περιπτώσεων.
- Θυλακιώδες καρκίνωμα (follicular carcinoma) στο 10-20% των περιπτώσεων.
- Μυελοειδές καρκίνωμα στο 5% των περιπτώσεων.
- Αναπλαστικό καρκίνωμα σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων.^{1,7,8}

Όσον αφορά την αιτιολογία για την παθογένεση των καρκινωμάτων, η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, ιδιαίτερα κατά τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής, έχει παρατηρηθεί ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συντελούν στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου.⁹ Γι' αυτό, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του θυρεοειδούς, και συγκεκριμένα σε ποσοστό άνω του 9% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία (θεραπεία κατά της ακμής, διαφόρων βλαβών της κεφαλής και του λαιμού στα νήπια και στα παιδιά, αντιδραστική διόγκωση των αμυγδαλών και της τριχοφυΐας του τριχωτού της κεφαλής.) παρουσίασαν κακοήθεια του θυρεοειδούς αδένου, συνήθως μερικές δεκαετίες μετά την έκθεση.⁹

Η ενεργοποίηση ορισμένων πρωτοογκογονιδίων όπως το PTC ογκογονίδιο φαίνεται να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη μερικών θυρεοειδικών καρκινωμάτων

(θηλωματώδες καρκίνωμα) και το RET πρωτοογκογονίδιο σε μερικά μυελοειδή καρκινώματα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το PTC ογκογονίδιο σχετίζεται με το γονίδιο RET, αφού ο σχηματισμός του επιτυγχάνεται, όταν το γονίδιο RET εκτοπίζεται με ανακατάταξη από τη φυσιολογική του θέση και υπερεκφράζεται υπό την επίδραση άλλων παρακείμενων γονιδίων στη νέα θέση.¹⁰

ΘΥΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

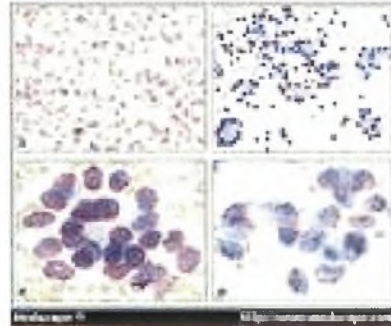
Τα θυλακώδη καρκινώματα (papillary thyroid carcinoma PTC) αντιπροσωπεύουν τη συνηθέστερη μορφή θυρεοειδικού καρκίνου περίπου στο 80% των περιπτώσεων. Το συμβατικό PTC χαρακτηρίζεται από δύο γενικούς τύπους μεταλλάξεων. Χρωμοσωμικές ανακατατάξεις στην κινάση της τυροσίνης των πρωτοογκονιδίων *RET* (στην 10q11.2) και *NTRK* (στην 1q22) και σημειακές μεταλλάξεις στη σερίνη της θρεονικής κινάσης *BRAF* (στην 7q34). Μπορούν να εμφανίζονται σε κάθε ηλικία με ένα μέγιστο ποσοστό εμφάνισης κατά την τρίτη και τέταρτη δεκαετία και με υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες. Η ασθένεια τείνει να παραμένει περιορισμένη ως μία μάζα μέσα στον θυρεοειδή αδένα και στη συνέχεια εμφανίζει μεταστάσεις τοπικά στον τραχηλικό λεμφαδένα.^{7,10}

ΘΥΛΑΚΙΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα θυλακιώδη καρκινώματα είναι η δεύτερη σε συχνότητα μορφή θυρεοειδικού καρκίνου (15% όλων των περιπτώσεων). Εμφανίζονται συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία από τα θυλακώδη καρκινώματα με αιχμή συχνότητας στους μεσήλικες. Η συχνότητα του θυλακιώδους καρκινώματος αυξάνεται σε περιοχές διατροφικής ανεπάρκειας ιωδίου υποδηλώνοντας ότι, σε μερικές περιπτώσεις η οξώδης βρογχοκήλη μπορεί να προδιαθέτει την ανάπτυξη του νεοπλάσματος. Πειστική ένδειξη ότι τα θυλακιώδη καρκινώματα προέρχονται από προϋπάρχοντα αδενώματα δεν υπάρχει. Τα θυλακιώδη καρκινώματα εμφανίζονται πιο συχνά ως μονήρεις θυρεοειδικοί όζοι. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι υπερλειτουργικά. Αυτά τα νεοπλάσματα έχουν την τάση,

μέσω του αίματος, να ευθύνονται για μεταστάσεις στους πνεύμονες , τα οστά και το ήπαρ.^{1,8}

Εικόνα 3. Ιστολογική απεικόνιση
θυλακιώδους καρκινώματος.



ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα μυελοειδή καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι νευροενδοκρινή νεοπλάσματα, προερχόμενα από τα παραθυλακιώδη κύτταρα ή κύτταρα C του θυρεοειδούς. Όπως τα φυσιολογικά C κύτταρα , τα μυελοειδή καρκινώματα εκκρίνουν καλσιτονίνη, η μέτρηση της οποίας παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Σε μερικές περιπτώσεις τα κύτταρα του όγκου παράγουν άλλες πολυπεπτιδικές ορμόνες, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, τη σωματοστατίνη, τη σεροτονίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP). Τα μυελοειδή καρκινώματα εμφανίζονται μεμονωμένα στο 80% των περιπτώσεων. Τα υπόλοιπα συμβαίνουν στο πλαίσιο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN), σύνδρομο IIa ή IIb, ή ως οικογενείς όγκοι, χωρίς καμία σχέση με το σύνδρομο MEN. Οι μεταλλάξεις της βλαστικής γραμμής στο πρωτοογκογονίδιο RET φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των μυελοειδών καρκινωμάτων, που σχετίζονται με τα σύνδρομα MEN IIa και IIb. Οι σποραδικές περιπτώσεις μυελοειδούς καρκινώματος εμφανίζονται συχνότερα ως μία μάζα στο λαιμό, μερικές φορές συσχετιζόμενη με επιδράσεις της μάζας όπως δυσφαγία ή βραχνάδα.^{1,8}

ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι από τα πλέον επιθετικά νεοπλάσματα του ανθρώπου. Εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε περιοχές ενδημικής βρογχοκήλης. Τα αναπλαστικά καρκινώματα μεγαλώνουν ανεξέλεγκτα παρά τη θεραπεία. Οι μεταστάσεις σε απομακρυσμένες θέσεις είναι συνήθεις, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις ο θάνατος επέρχεται σε λιγότερο από ένα χρόνο, ως αποτέλεσμα επιθετικής τοπικής ανάπτυξης και εμπλοκής ζωτικών οργάνων της περιοχής του τραχήλου.^{1,8}

2.2. Καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα και διαγνωστικές μέθοδοι

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα αναγνωρίζονται σαν αποτέλεσμα ψηλάφησης μιας διακριτής μάζας στο λαιμό ή σαν αποτέλεσμα βιοψίας από αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (Fine Needle Aspiration, FNA).¹¹ Η υποψία για καρκίνωμα του θυρεοειδούς, προκύπτει όποτε ένα διακριτό μονήρες οζίδιο βρεθεί, είτε συνήθως τυχαία, είτε εξαιτίας της παραγωγής τοπικών συμπτωμάτων. Προκύπτει, επίσης, από οποιαδήποτε ασυνήθιστη αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς ή εξαιτίας της αύξησης των τραχηλικών λεμφαδένων ή της εμφάνισης αδιευκρίνιστων μεταστατικών κακώσεων σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος. Ο πόνος αποτελεί σημαντική ένδειξη εξάπλωσης της κάκωσης από το θυρεοειδή.¹²

Η εμφάνιση του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα δεν είναι «ειδική». Αν και όπως αναφέρθηκε, το καρκίνωμα στο θυρεοειδή συνήθως παρουσιάζεται ως μία διακριτή μάζα, στην περίπτωση του θυλακιδώδους καρκινώματος είναι πιθανό να εμφανιστεί ως μία διάχυτη βρογχοκήλη ή σαν πολλαπλό οζίδιο.⁸ Από την άλλη τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς και τα λεμφώματα είναι δυνατόν να εμφανίζονται ακόμα και ως μία «ήπια» βρογχοκήλη.^{8,12}

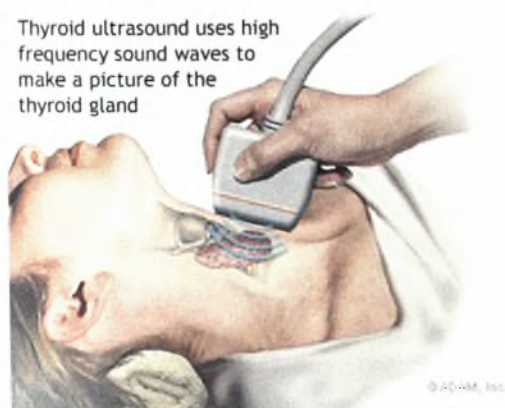
Συνοδά συμπτώματα αποτελούν η δύσπνοια ή η γενικότερη δυσκολία κατά την αναπνοή, δυσκολία κατά την κατάποση της τροφής, βράγχος φωνής από διηθητική βλάβη στα λαρυγγικά και τραχηλικά νεύρα του συμπαθητικού.^{3,8,9} Θα αναφερθούμε με

περισσότερες λεπτομέρειες στις κύριες και ευρέως εφαρμόσιμες διαγνωστικές τεχνικές για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, αλλά και συνοπτικά σε αυτές που χρήζουν μικρότερης διαγνωστικής αξίας.

Οι πρώτες συνοψίζονται στις: α) Υπερηχογράφημα, (cytology), β) Βιοψία και κυτταρολογία με λεπτή βελόνη αναρρόφησης (Fine Needle Aspiration), γ) Σπινθηρογράφημα (scintigraphy).^{12,13}

A. Υπερηχογράφημα

Ο υπέρηχος, η αγγειογραφία, η θερμογραφία, και η φθορίζουσα σάρωση είναι οι διαγνωστικές τεχνικές που έχουν εφαρμοστεί στη διάγνωση των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου. Ωστόσο, η χρήση του υπέρηχου έχει χαρακτηριστεί για την ακρίβειά της σε σχέση με τις υπόλοιπες. Αποτελεί την πιο συνηθισμένη τεχνική στην απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου.² Είναι συγκριτικά κοστολογικά ωφέλιμη, προσβάσιμη και σύντομη, ενώ πλεονεκτεί στο ότι ο ασθενής δεν εκτίθεται σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Επιτρέπει τον προσδιορισμό του όγκου και του μεγέθους των οζιδίων, της μορφολογίας τους (διάχυτη διόγκωση, μονήρης όζος ή πολλαπλή όζοι) και της ηχογεννητικότητάς τους (ίσο, υπέρ, υπόηχογεννητικά) όπως και στην εκτίμηση άλλων δομών που μπορεί να υπάρχουν στην ευρύτερη περιοχή του λαιμού. Οι σύγχρονοι υπέρηχοι που προτιμώνται, εκπέμπουν σε υψηλές συχνότητες (7.5-10MHz) και επιτρέπουν την απεικόνιση ακόμη και πολύ μικρών (2-3 mm) βλαβών στο θυρεοειδή.¹²



Εικόνα 4. Εφαρμογή υπερηχογραφήματος για την απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου (www.nytimes.com/imagepages/2007/08/01/health/adam/18056Thyroidultrasound)

Η τυπική ένδειξη που δηλώνει κακοήθεια σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των περιπτώσεων απεικονίζει μία συμπαγή υποηχογεννητική βλάβη. Αντίθετα, κακοήθεια βρίσκεται πολύ σπάνια σε ίσο ή υπέρ ηχογεννητικές βλάβες.¹⁴ Αρκετές μελέτες έχουν σχεδιαστεί με σκοπό να εκτιμήσουν εάν επιπλέον κριτήρια καθοριζόμενα από υπέρηχους υψηλών συχνοτήτων, όπως η εμφάνιση περιθωρίων (εμφάνιση άλου), απολίθωση ή κυστικός εκφυλισμός μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς στη διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας σε οζίδια του θυρεοειδούς.¹²

Ωστόσο το γενικό συμπέρασμα είναι ότι κανένα πρότυπο υπέρηχου από μόνο του ή σε συνδυασμό με τις παραπάνω παραμέτρους δεν μπορεί να έχει απόλυτη εξειδίκευση στη διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς. Οι μόνοι αξιόπιστοι δείκτες κακοήθειας είναι η επιθετικότητα της βλάβης (διήθηση δομών στις γύρω περιοχές), η μετάσταση στους τραχηλικούς λεμφαδένες ή ο συνδυασμός των δύο.¹²

Σε αντίθεση, αποκλεισμός της κακοήθειας γίνεται με ακρίβεια υψηλότερη του 90% σε περιπτώσεις που απεικόνισαν ίσο ή υπέρ-ηχογεννητικά οζίδια.¹⁴

Θεωρείται πως στο μέλλον η εμφάνιση και χρήση του τρισδιάστατου υπέρηχου θα αυξήσει την ευαισθησία και ακρίβεια της μεθόδου.¹⁴

B. Βιοψία με λεπτή βελόνη αναρρόφησης (Fine Needle Aspiration FNA)



Εικόνα 5. Βιοψία θυρεοειδικού ιστού με λεπτή βελόνη αναρρόφησης (FNA)
(www.mcgill.ca/endocrinology/adult/clinical/jgh/)

Αρκετή βαρύτητα έχει δοθεί τελευταία στη συνδυασμένη εφαρμογή βιοψίας κάτω από την καθοδήγηση με υπέρηχο, ειδικά στα τραχηλικά οζίδια. Σύμφωνα με μία μελέτη στη Γερμανία προεγχειρητικά εφαρμόζεται στο 77% των περιπτώσεων υπέρηχος, στο 78% σπινθηρογράφημα ενώ στο 27% FNA. Τα αντίστοιχα ποσοστά στις ΗΠΑ ήταν

39%, 40%, και 43%. Η σύγκριση δείχνει την υψηλότερη διαγνωστική αξία της FNA στις ΗΠΑ. Παρόλα αυτά, η διαγνωστική αξία της μεθόδου, η μέση ευαισθησία και εξειδίκευση αυξάνεται ή βελτιώνεται κάτω από καθοδήγηση με υπερήχους.^{12,13}

Γ. Σπινθηρογράφημα

Το σπινθηρογράφημα δεν αντιτίθεται στην εφαρμογή των υπερήχων. Αντίθετα, συμπληρώνει τη μορφολογική εικόνα του υπέρηχου με τη λειτουργική σπινθηρογραφική εικόνα, η οποία δείχνει την τοπική μεταβολική δραστηριότητα του θυρεοειδούς. Για το σπινθηρογράφημα χρησιμοποιείται ένα σύμπλεγμα που περιέχει το ιόν TcO_4^- . Η τυπική εικόνα κακοήθειας απεικονίζει ένα «ψυχρό» οζίδιο. Η συχνότητα αυτών φαίνεται από διάφορες μελέτες ότι αυξάνεται από το 21% σε ασθενείς 15-16 ετών σε 44% σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Σε ασθενείς κάτω των 35 ετών, η κακοήθεια ήταν σπάνια σε περιπτώσεις υπολειτουργίας του θυρεοειδούς. Σε ασθενείς μεταξύ 45 και 65 ετών ο καρκίνος του θυρεοειδούς επιβεβαιώθηκε ιστολογικά στο 11% των περιπτώσεων των ψυχρών οζιδίων, ενώ σε ασθενείς άνω των 65 ετών στο 25% των περιπτώσεων.^{12,13}

Γενικά σε ασθενείς νεαρής ηλικίας με όζους ταχέως αυξανόμενων διαστάσεων σε κάθε περίπτωση η FNA σε συνδυασμό με κυτταρολογική και ιστολογική επιβεβαίωση είναι αυτό που συνίσταται.¹¹

Σε ασθενείς με μεγάλες ή πολυοζώδεις βρογχοκήλες συνίσταται ακτινογραφία της τραχηλικής χώρας. Ειδικά σε περιπτώσεις πολύ επιθετικών καρκινωμάτων η εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) κρίνεται απαραίτητη.^{12,13}

2.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Σε καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα η σύγχρονη ιατρική και χειρουργική αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα ή στο κλινικό επίπεδο του ασθενούς παρά στο ακριβές ιστολογικό αποτέλεσμα της βιοψίας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση συνοψίζεται σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου και σε ακτινοβολία με ραδιενεργό ιώδιο (^{131}I).¹⁵

Μετά από την ψηλάφηση του όγκου, τον απεικονιστικό έλεγχο (υπέρηχοι, σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο) και την ιστολογική ανάλυση της βιοψίας, ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος διακρίνεται σε τέσσερις κατηγορίες οι οποίες ορίζονται καλύτερα κατά τη χειρουργική διαδικασία. Αυτές είναι :

1. Ενδοθυρεοειδική Μάζα μόνο (Κλινικό Στάδιο I, Clinical Stage I).
2. Διογκωμένη ενδοθυρεοειδική μάζα κινούμενη προς τους τραχηλικούς λεμφαδένες. (Κλινικό Στάδιο II, Clinical Stage II).
3. Καθηλωμένη θυρεοειδική μάζα ή καθηλωμένη μετάσταση στην τραχηλική περιοχή (Κλινικό Στάδιο III, Clinical Stage III).
4. Μεταστατική κακοήθεια εξωτερικά της τραχηλικής περιοχής (Κλινικό Στάδιο IV, Clinical Stage IV).¹⁶

Μικρής σημασίας αποτελεί στην αρχική χειρουργική διαδικασία ο τύπος του καρκινώματος (θυλακώδες ή θυλακιώδες). Ακόμη και σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, η θεραπευτική αγωγή βασίζεται κυρίως στη λειτουργικότητα της μετάστασης και όχι τόσο στη δομή της αρχικής βλάβης.¹⁶

Κατά το παρελθόν, οι πιθανές χειρουργικές προσεγγίσεις ποικίλαν από απλή αφαίρεση του όζου έως ολική θυρεοειδεκτομή. Αν η ταχεία βιοψία δεν αποκάλυπτε κάποιο ίχνος κακοήθειας τότε αρκούσε η απλή λοβοεκτομή για την καλοήθη μάζα.^{8,15} Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η ταχεία βιοψία περιλαμβάνει ένα υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, συγκριτικά με την τελική ιστολογική ανάλυση. Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο αρκετοί χειρουργοί οδηγούνται αποκλειστικά στη διεξαγωγή ολικής θυρεοειδεκτομής, χωρίς να διεξάγουν ταχεία βιοψία, στην περίπτωση που η FNAC (Fine Needle Aspiration Cytology), υποδεικνύει κακοήθεια.¹⁶ Η επί τόπου εξέταση των χειρουργικών ευρημάτων πρέπει να ακολουθείται από προσεχτική ιστολογική εξέταση πολλαπλών περιοχών σε μονιμοποιημένα block παραφίνης, διότι σε πολλές θυλακιώδεις κακοήθειες η διάγνωση είναι δυνατή μονό μετά από μονιμοποίηση του ιστού σε παραφίνη.^{16,17}

Ανάμεσα στους ασθενείς με ιστολογική απόδειξη καρκίνου θυρεοειδούς, ορισμένοι θα παρουσιάζουν εμφανή διασπορά στους τραχηλικούς λεμφαδένες, ενώ άλλοι όχι. Ο χειρουργός οδηγείται αποκλειστικά σε ολική θυρεοειδεκτομή, με ταυτόχρονη ριζική αφαίρεση των τραχηλικών λεμφαδένων.¹⁵ Συχνά η διάγνωση της κακοήθειας θα

διαπιστωθεί μόνο μετεγχειρητικά, μετά από ιστολογική εξέταση των μονιμοποιημένων σε παραφίνη ιστών. Αν θεωρηθεί αναγκαίο, είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί και δεύτερη χειρουργική επέμβαση ή να ακολουθηθεί ως θεραπεία η ακτινοβολία με ραδιενεργό ιώδιο (^{131}I), στην οποία θα αναφερθούμε αμέσως μετά.^{16,17}

Η αγωγή με ραδιενεργό ιώδιο (^{131}I) χρησιμοποιείται για πάνω από 50 χρόνια στη θεραπεία ασθενών με θυλακώδες και θυλακιώδες καρκίνωμα του θυροειδούς αδένα για να καταστρέψει τόσο τον φυσιολογικό αλλά και τον τυχόν υπολειπόμενο καρκινικό ιστό. Οι ασθενείς που συνδυάζουν τη χειρουργική επέμβαση με την ακτινοβολία με ραδιενεργό ιώδιο παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα επιβίωσης που συχνά ξεπερνούν εκείνα άλλων καρκίνων. Αντίθετα, ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική αφαίρεση, παρουσίασαν υψηλά ποσοστά υποτροπής.^{16,17}

Η αγωγή με ραδιενεργό ιώδιο βασίζεται στην πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου σε υπολειπόμενο καρκινικό ιστό του θυροειδούς ή σε μεταστατική βλάβη. Συγκεκριμένα, τα β σωματίδια τα οποία εκπέμπονται από το ^{131}I διαπερνούν και καταστρέφουν τον καρκινικό ιστό μόνο σε βάθος 2mm, καθιστώντας δύσκολη την καταστροφή μεγαλύτερων όγκων.¹⁷ Επιπλέον, η πρόσληψη του ιωδίου σε κακοήγη όγκο του αδένα υπολογίζεται στο 0.04-0.6% (δόση/gr κακοήθους ιστού), ποσοστό σημαντικά μικρότερο της κανονικής πρόσληψης. Άρα, το πρώτο βήμα στη θεραπεία του καρκίνου του θυροειδούς κρίνεται το χειρουργείο. Ωστόσο, για πολλούς λόγους στους οποίους δεν θα αναφερθούμε, η διεθνής βιβλιογραφία θεωρεί χρήσιμο να εφαρμόζεται ως ρουτίνα στη θεραπεία του καρκίνου του θυροειδούς αδένα η μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (^{131}I).^{16,17}

2.4. Μετεγχειρητική παρακολούθηση και χρήση της θυρεοσφαιρίνης (Tg) ως καρκινικού δείκτη

Σ' αυτό το σημείο είναι αναγκαίο να εισάγουμε την έννοια της θυρεοσφαιρίνης στη χρησιμότητα της οποίας θα αναφερθούμε εκτενέστερα στη συνέχεια, σε σχέση και με τα αποτελέσματα από το πειραματικό κομμάτι της εργασίας.

Ο σκοπός και η επιτυχία στη μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του θυροειδούς αδένα είναι η όσο το δυνατόν πιο σύντομη εντόπιση εκείνου

του ποσοστού, που θα έχει υπόλειμμα καρκινικού ιστού ή ενδείξεις υποτροπής.¹⁸ Μετά από την ολική θυρεοειδεκτομή και την ακτινοβολία με ραδιενεργό ιώδιο, τρία πολύ χρήσιμα εργαλεία βρίσκονται στη διάθεση του κλινικού ιατρού για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς.

1. Η βασική και η TSH-διεγχειρόμενη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης (Tg)
2. Ολικό Σπινθηρογράφημα Σώματος (Whole Body Scan, WBS) με ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I).
3. Υπερηχογράφημα του τραχήλου (αυχενική περιοχή).¹⁵

Η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης στον ορό του ασθενούς χαρακτηρίζεται τόσο από υψηλή εξειδίκευση όσο και ευαισθησία στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Μη-ανιχνεύσιμα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης εμφανίζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ατόμων μετά από θεραπεία, ενώ αυξημένα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης στον ορό παρουσιάζονται στις περιπτώσεις ασθενών με καρκινικά υπολείμματα ή μετάσταση.¹⁹

Πριν προχωρήσουμε όμως στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της εργασίας θα εξηγήσουμε καλύτερα την έννοια της θυρεοσφαιρίνης.

Η θυρεοσφαιρίνη αποτελεί μία ιωδογλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 660kDa η οποία παράγεται από τα θυρεοκύτταρα του υγιούς θυρεοειδούς αδένου ή από τα κύτταρα των καρκινικών όγκων. Είναι απαραίτητη στη σύνθεση και αποθήκευση των θυρεοειδικών ορμονών.¹⁸ Για μεγάλο χρονικό διάστημα υπήρχε η αντίληψη ότι δε γίνεται φυσιολογική έκκριση της ορμόνης από τον αδένου.¹⁹ Η χρήση δοκιμασιών εντοπισμού της ορμόνης με ολόενα και αυξανόμενη ευαισθησία και ειδικότερα των ραδιοανοσολογικών δοκιμασιών, απέδειξε την παρουσία θυρεοσφαιρίνης στο αίμα υγιών ατόμων. Η δόση αναφοράς της ορμόνης που εκκρίνεται και κυκλοφορεί ημερησίως στο αίμα (95% του υγιούς πληθυσμού) φτάνει τα 50ng/ml παρουσιάζοντας μεγάλες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο. Συγκριτικά, σε κάποιες ασθένειες του θυρεοειδούς αδένου και ειδικότερα στα καλά διαφοροποιημένα θυλακώδη και θυλακιδώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς παρατηρείται μία αυξανόμενη έκκριση της θυρεοσφαιρίνης (Tg) στο αίμα. Ωστόσο, και καλοήθεις καταστάσεις (π.χ. αύξηση του θυρεοειδούς, θυρεοειδικά οξίδια, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα) μπορούν να

συσχετιστούν με υψηλά επίπεδα Tg παρουσιάζοντας επίσης και μεγάλη επικάλυψη (overlap) μεταξύ των τιμών των δύο καταστάσεων. Για παράδειγμα, στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Hashimoto's thyroiditis) έχουν αναφερθεί τόσο υψηλές τιμές Tg μέχρι και 22.000ng/ml.^{19,20}

Σε υγιή άτομα η μοριακή δομή της θυρεοσφαιρίνης που κυκλοφορεί ποικίλει σε σχέση με την περιεκτικότητα σε ιώδιο, η οποία οφείλεται στις διατροφικές συνήθειες των ατόμων, όπως επίσης παρατηρήθηκαν και σημαντικές δομικές διαφορές μεταξύ της θυρεοσφαιρίνης υγιών ατόμων και ατόμων με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα. Ωστόσο, τέτοιες δοκιμασίες που να βασίζονται σε δομικά κριτήρια διαχωρισμού μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας δεν είναι ακόμη διαθέσιμες.¹⁹

Εξαιτίας των προηγούμενων διακυμάνσεων γίνεται εμφανές ότι η διαγνωστική αξία της θυρεοσφαιρίνης ως καρκινικού δείκτη του θυρεοειδούς φαίνεται σχεδόν αποκλειστικά σε μετεγχειρητικό στάδιο. Αυτή ακριβώς η μετεγχειρητική διαγνωστική αξία διαπιστώθηκε και στο πειραματικό τμήμα της εργασίας.

Για τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης χρησιμοποιείται ραδιοανοσολογική μέθοδος (radioimmunoassays IRMA's) με τη χρήση ή όχι ισοτόπων. Οι περισσότερες δοκιμασίες του εμπορίου, προσφέρουν μια λειτουργική ευαισθησία του 0,5ng/ml. Το χαμηλό cut off ωστόσο προδιαθέτει την εμφάνιση ψευδώς θετικών υψηλών τιμών. Γι' αυτό και προτείνονται αυθαίρετες τιμές cut off, ώστε να αυξηθεί και να βρεθεί το βέλτιστο μεταξύ ευαισθησίας και εξειδίκευσης της μεθόδου.²¹

Συχνά, μία τιμή της τάξης των 2ng/ml προτείνεται, ενώ σε μοναδικές περιπτώσεις ασθενών που γίνεται τακτική μέτρηση της Tg η εμπειρία των κλινικών ιατρών μπορεί και να ορίσει χαμηλότερες τιμές cut off για να αποκλείσει την επανεμφάνιση κακοήθειας.²¹

Η μέτρηση της Tg στοχεύει σε υψηλή ευαισθησία, κρατώντας ταυτόχρονα σε υψηλά επίπεδα και την εξειδίκευση. Τα ποσά της θυρεοσφαιρίνης στον ορό των ασθενών επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου το ποσό της ενεργούς κακοήθειας, τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος (στο θυλακώδες καρκίνωμα, μικρότερα ποσά θυρεοσφαιρίνης από το θυλακώδες), το επίπεδο του διαφοροποιημένου καρκινώματος, τη διέγερση των TSH υποδοχέων του όγκου κ.α.^{8,19}

Για τους παραπάνω λόγους δεν απαιτούνται μόνο σχεδόν άριστες εργαστηριακές συνθήκες αλλά και ο ίδιος ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι γνώστης της κατάστασης

του ασθενούς όπως επίσης και των υπόλοιπων εμπλεκόμενων παραγόντων (υπολείμματα θυρεοειδούς, προηγούμενες και τρέχουσες θεραπείες και το χρονικό μεσοδιάστημα που μεσολαβεί, πιθανοί παράγοντες για την ενεργοποίηση της έκκρισης της θυρεοσφαιρίνης, βιολογία του όγκου και η πορεία της μετεγχειρητικής παρακολούθησης).^{19,20}

Οι πιο σύγχρονες δοκιμασίες μέτρησης θυρεοσφαιρίνης βασίζονται στην τεχνολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων (με μοναδικά επιτόπια στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης) αυξάνοντας κατά πολύ την εξειδίκευση της μεθόδου με ένα μικρό ρίσκο ότι η άτυπη Tg μπορεί να μην εντοπιστεί γιατί δεν θα εκφράζει το συγκεκριμένο επιτόπιο. Γι' αυτό και υπάρχει μια συζήτηση ως προς τη χρήση πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων.²¹

Συμπερασματικά, η επιτυχία στη βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη διαγνωστική αξία της θυρεοσφαιρίνης στη μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών βρίσκεται στη βελτιστοποίηση της ευαισθησίας της μεθόδου που θα ακολουθηθεί και στο συνδυασμό των άλλων μεθόδων μετεγχειρητικής παρακολούθησης που αναφέρθηκαν στην αρχή της ενότητας.

2.5. Υποθυρεοειδισμός και Thyrogen

Σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, όπως έχει αναφερθεί, γίνεται ολική θυρεοειδεκτομή. Για άριστη διάγνωση καταλοίπων θυρεοειδούς ή καρκινικού ιστού μέσω της δοκιμασίας της θυρεοσφαιρίνης και θεραπείας υπολειμμάτων του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο, χρειάζεται υψηλό επίπεδο TSH στον ορό για τη διέγερση της πρόσληψης και της κατακράτησης ιωδίου και της απελευθέρωσης θυρεοσφαιρίνης (Tg).²² Η τυπική προσέγγιση για την επίτευξη αυξημένων επιπέδων TSH υπήρξε στο παρελθόν η διακοπή της λήψης της θεραπείας θυρεοειδούς ορμόνης (LT₄) από τους ασθενείς για διάστημα 4 εβδομάδων πριν τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης. Αυτό ήταν αποτελεσματικό για την αύξηση της Tg στον ορό των ασθενών, εφόσον βέβαια υπήρχαν υπολείμματα ή υποτροπή του καρκίνου. Η διακοπή λήψης όμως της συνθετικής ορμόνης προκαλούσε την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων κλινικού υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς. Τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού εγκαθίστανται σταδιακά και οφείλονται

σε μια γενικότερη επιβράδυνση των μεταβολικών λειτουργιών του οργανισμού.²²⁻²⁴ Τα συχνότερα είναι :

- Κούραση και αδυναμία
- Απάθεια προσώπου, νωθρότητα, βραχνάδα
- Πρόσληψη βάρους
- Μειωμένη όρεξη
- Αλλαγές στην έμμηνου ρύση
- Απώλεια σεξουαλικής διάθεσης
- Συναισθηματικές και γνωστικές διαταραχές
- Δυσκοιλιότητα
- Απώλεια μαλλιών, ξηρότητα δέρματος
- Σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (πόνος ή μυρμηγκιάσματα)
- Φούσκωμα ή πρήξιμο γύρω από τα μάτια και στο πρόσωπο
- Βραδυκαρδία, υποθερμία, καρδιακή ανεπάρκεια
- Ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, προκαλείται σύγχυση, μυϊκή αδυναμία,

παρεγκεφαλιδική αταξία.^{23,24}

Πέρα από τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού, με τη διακοπή της LT₄ υπήρχε ο κίνδυνος «διέγερσης» του καρκίνου και επιπλέον, η «διακοπή» δεν ήταν πάντα αποτελεσματική (μεγάλο θυρεοειδικό υπόλειμμα, λειτουργικές μεταστάσεις).²³ Η αποχή των ασθενών από την εργασία τους, λόγω των συμπτωμάτων του υποθυρεοειδισμού για αρκετό χρονικό διάστημα, δίνει και μια άλλη διάσταση σ' αυτή τη μέθοδο. Το κοινωνικό και οικονομικό κόστος ήταν τεράστιο.²⁵ Η χρήση εξωγενούς TSH είχε κριθεί απαραίτητη ενέργεια. Η βόϊος TSH έφερε ανεπιθύμητες ενέργειες και διέγειρε τη δημιουργία αντισωμάτων, με αποτέλεσμα να εγκαταλειφθεί σύντομα η χρήση της.²²

Η απάντηση στο πρόβλημα ήρθε 10 περίπου χρόνια πριν με τη δημιουργία ανασυνδυασμένης ανθρώπινης TSH (Thyrogen). Το Thyrogen (θυρεοτροπίνη άλφα) ενδείκνυται για χρήση με δοκιμασία θυρεοσφαιρίνης ορού (Tg) με ή χωρίς απεικόνιση με ραδιενεργό ιώδιο για την ανίχνευση υπολειμμάτων θυρεοειδούς και καλά διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς μετά από θυρεοειδεκτομή που συντηρούνται σε θεραπεία καταστολής ορμονών.²²⁻²⁵

Η θυρεοτροπίνη άλφα (ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς) είναι ετεροδιμερής γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυσασμένου DNA. Αποτελείται από δύο μη ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες. Τα cDNA κωδικοποιούν μία υπομονάδα άλφα από 92 υπολείμματα αμινοξέων που περιέχει δύο N-συνδεδεμένες θέσεις γλυκοσυλίωσης και μία υπομονάδα βήτα από 118 υπολείμματα που περιέχει μία N-συνδεδεμένη θέση γλυκοσυλίωσης. Έχει συγκρίσιμες βιοχημικές ιδιότητες με τη φυσική ανθρώπινη Ορμόνη Διέγερσης Θυρεοειδούς (TSH). Η σύνδεση της θυρεοτροπίνης άλφα στους υποδοχείς TSH στα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς διεγείρει την πρόσληψη ιωδίου, την οργανοποίηση, τη σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοσφαιρίνης, τριωδοθυρονίνης (T3) και θυροξίνης (T4).²⁴

Με τη χρήση του Thyrogen, επιτυγχάνεται η διέγερση της TSH που είναι απαραίτητη για την πρόσληψη ιωδίου και την απελευθέρωση θυρεοσφαιρίνης, ενώ οι ασθενείς διατηρούνται ευθυρεοειδικοί, αποφεύγοντας έτσι τη νοσηρότητα που συνδέεται με τον υποθυρεοειδισμό. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η ποιότητα ζωής, που ήταν σημαντικά μειωμένη μετά από τη διακοπή της ορμόνης, διατηρείται μετά από τη χορήγηση Thyrogen.^{23,24} Επίσης, σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη το 2007 ο χρόνος και το κόστος για κάθε ασθενή έχει μειωθεί δραματικά με τη χρήση του Thyrogen.²⁵

Στην κλινική πράξη το Thyrogen χρησιμοποιείται στη θεραπεία υπολειμμάτων του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο, κατά την παρακολούθηση με απεικόνιση και μέτρηση της «διεγερμένης» θυρεοσφαιρίνης, στη μέτρηση της «διεγερμένης» θυρεοσφαιρίνης (χωρίς απεικόνιση), για τη θεραπεία μεταστάσεων με ραδιενεργό ιώδιο καθώς και στη θεραπεία με ιώδιο καλοηθών παθήσεων του θυρεοειδούς.²³⁻²⁵

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1. Σκοπός του ερευνητικού μέρους της εργασίας

Σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι η μέτρηση των τιμών της θυρεοσφαιρίνης (Tg) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική αφαίρεση (θυρεοειδεκτομή) του θυρεοειδούς αδένα, εξαιτίας κακοήθειας, προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη υπολειμμάτων ή υποτροπής του καρκίνου του θυρεοειδούς, χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο διέγερσης με ανασυνδυσμένη ανθρώπινη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (Thyrogen).

3.2. Υλικά & Μέθοδοι

Στην παρούσα διπλωματική εργασία συμμετείχαν 104 ασθενείς (87 γυναίκες, 17 άνδρες) που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αφαίρεσης του θυρεοειδούς αδένα, εξαιτίας κακοήθειας. Οι τύποι των καρκινωμάτων, όπως αυτοί διαγνώστηκαν στο σύνολο του δείγματος, μαζί με κάποια στατιστικά στοιχεία, απεικονίζονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία

Ηλικία	Μέσος Όρος \pm SD	67 έτη \pm 23 έτη
Φύλο	Άνδρες	17 ασθενείς (16.3%)
	Γυναίκες	87 ασθενείς (83.7%)
Τύποι καρκινωμάτων	Θυλακώδες	77 ασθενείς (74.1%)
	Θυλακιώδες	16 ασθενείς (15.4%)
	Λοιποί (π.χ. μυελοειδές, αναπλαστικό κ.ά.)	11 ασθενείς (10.5%)

Οι ασθενείς αυτοί, σε πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο, υποβλήθηκαν σε θεραπεία που περιελάβανε τη χορήγηση ποσότητας 100 mCi ραδιενεργού ιωδίου (^{131}I). Μετά από χρονικό διάστημα 8-12 μηνών, στα πλαίσια ελέγχου της επιτυχούς κατάλυσης των υπολειμμάτων του θυροειδούς (ablation), αξιολογήθηκε το ποσοστό επιτυχίας του. Η αξιολόγηση έγινε με την μέτρηση των επιπέδων της θυροσφαιρίνης (Tg) στον ορό των ασθενών αυτών ανά τακτά χρονικά διαστήματα (0, 3^η, 5^η ημέρα από την έναρξη της διαδικασίας), σε συνδυασμό με την απεικόνιση της ευρύτερης περιοχής του τραχήλου, μέσω του ολικού σπινθηρογραφήματος σώματος (Whole Body Scan, WBS). Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη διέγερση της θυροσφαιρίνης περιελάβανε την εφαρμογή του πρωτοκόλλου διέγερσης με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυροειδοτρόπο ορμόνη (Thyrogen).

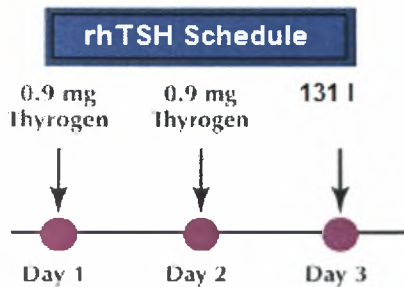
Οι πειραματικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2008 - Ιανουάριος 2009 στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Παπαγεωργίου”.

3.2.1. Πρωτόκολλο Thyrogen

Τρόπος χορήγησης²⁴

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι δύο δόσεις 0.9 mg θυρεοτροπίνης άλφα χορηγούμενων με ενδιάμεσο διάστημα 24 ωρών μόνο με ενδομυϊκή ένεση.

Μετά από ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, 1.0 ml διαλύματος (0.9 mg θυρεοτροπίνης άλφα) χορηγούνται με ενδομυϊκή ένεση στον γλουτό από το γιατρό ή το/η νοσηλεύτη/τρια. Το Thyrogen δεν πρέπει ποτέ να ενίεται σε φλέβα, ούτε να χορηγείται σε μίγμα με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα στην ίδια ένεση.



Εικόνα 6. Πρωτόκολλο Thyrogen

Απεικόνιση των ημερών και των χορηγούμενων δόσεων Thyrogen (1^η & 2^η ημέρα) και ραδιενεργού ιωδίου (3^η ημέρα).

Για απεικόνιση με ραδιενεργό ιώδιο ή εκτομή, το ραδιενεργό ιώδιο πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία ένεση Thyrogen. Το διαγνωστικό σπινθηρογράφημα πρέπει να γίνεται 48 έως 72 ώρες μετά από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (72 έως 96 ώρες μετά την τελευταία ένεση του Thyrogen).

Για τη μετέπειτα παρακολούθηση μέσω εξέτασης θυρεοσφαιρίνης (Tg) ορού, το δείγμα ορού πρέπει να λαμβάνεται 72 ώρες μετά από την τελευταία ένεση Thyrogen. Ο ασθενής, καθ'όλη τη διάρκεια της διέγερσης δεν λαμβάνει την αγωγή καταστολής με θυροξίνη.

Τρόπος παρασκευής²⁴

Η κόνις για ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ. Μόνο ένα φιαλίδιο Thyrogen απαιτείται ανά ένεση. Το κάθε φιαλίδιο Thyrogen προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Προσθέτουμε 1,2 ml ενέσιμο ύδωρ στην κόνι Thyrogen στο φιαλίδιο. Ανακινούμε ελαφρά το περιεχόμενο του φιαλιδίου ώσπου να διαλυθεί όλο το υλικό. Όταν η σκόνη διαλυθεί, ο συνολικός όγκος στο φιαλίδιο είναι 1,2 ml. Το pH του διαλύματος Thyrogen είναι περίπου 7,0.

Ελέγχουμε οπτικά το διάλυμα Thyrogen στο φιαλίδιο για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα Thyrogen πρέπει να είναι ένα διαφανές, άχρωμο διάλυμα. Αναρροφούμε 1,0 ml του διαλύματος Thyrogen από το φιαλίδιο του προϊόντος. Αυτό ισούται με 0,9 mg θυρεοτροπίνης άλφα για χορήγηση με ένεση.

Το διάλυμα Thyrogen θα πρέπει να ενεθεί εντός τριών ωρών αλλά μπορεί να παραμείνει χημικά σταθερό μέχρι 24 ώρες εάν φυλαχθεί σε ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C. Έχει σημασία να λάβουμε υπόψη ότι η μικροβιολογική ασφάλεια εξαρτάται από τις άσηπτες συνθήκες κατά την παρασκευή του διαλύματος.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ THYROGEN²⁴

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Η ενεργή ουσία στο Thyrogen είναι η θυρεοτροπίνη άλφα. Κάθε φιαλίδιο Thyrogen περιέχει 0,9 mg θυρεοτροπίνης άλφα. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο Thyrogen περιέχει 0.9 mg θυρεοτροπίνης άλφα σε 1.0 ml. Τα άλλα έκδοχα είναι :

- Μαννιτόλη
- Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό, μονοϋδρικό
- Φωσφορικό νάτριο διβασικό, επταϋδρικό
- Χλωριούχο νάτριο

Φαρμακοτεχνική μορφή

- Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.
- Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.
- Μέγεθος συσκευασίας: ένα και δύο φιαλίδια Thyrogen ανά κουτί.



Εικόνα 7 . Φαρμακευτικό σκεύασμα **Thyrogen**
 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας **Genzyme Europe B.V.**,
 Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Ολλανδία
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης/ανανέωσης της άδειας
 Ημερομηνία πρώτης εγκρίσεως: **9 Μαρτίου 2000**
 Ημερομηνία τελευταίας ανανεώσεως: **9 Μαρτίου 2005**

Φύλαξη του προϊόντος

- Φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φτάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να προστατεύεται από το φως.
- Να μην χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Thyrogen (θυρεοτροπίνη άλφα) πρέπει να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο θυρεοσφαιρίνης ορού (Tg) με ή χωρίς απεικόνιση με ραδιενεργό ιώδιο. Αυτές οι δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ορισμένων τύπων καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς μετά από ολική αφαίρεση του αδένου, που λαμβάνουν θυρεοειδικές ορμόνες.

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι οποίοι έχουν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα Tg με θεραπεία καταστολής θυρεοειδικών ορμονών και δεν εμφανίζουν καμία αύξηση στα επίπεδα Tg στον ορό μετά από διέγερση με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη TSH, μπορούν να παρακολουθούνται με προσδιορισμό των επιπέδων Tg μετά από διέγερση με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη TSH.

Το Thyrogen (θυρεοτροπίνη άλφα) ενδείκνυται για προθεραπευτική διέγερση σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που έχουν υποστεί θυρεοειδεκτομή και διατηρούνται σε θεραπεία καταστολής θυρεοειδικών ορμονών για την κατάλυση υπολειμματικού ιστού του θυρεοειδούς (σε συνδυασμό) με 100 mCi ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I).

Δοσολογία (υποπεριπτώσεις)

Λόγω έλλειψης δεδομένων για τη χρήση του Thyrogen σε παιδιά, το Thyrogen πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Η χρήση του Thyrogen σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία δεν χρειάζεται ιδιαίτερες προφυλάξεις.

Σε ασθενείς με σημαντική νεφρική βλάβη η ενεργότητα του ραδιενεργού ιωδίου θα πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά από τον ιατρό πυρηνικής ιατρικής. Ενδεχομένως υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κεφαλαλγίας και ναυτίας μετά τη λήψη.

Οι ασθενείς οι οποίοι απροσχεδίαστα χρησιμοποίησαν μεγαλύτερη δόση αισθάνθηκαν ναυτία, ατονία, ίλιγγο, κεφαλαλγία, εμετό και θερμές εξάψεις.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Thyrogen δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η χρήση του αντενδείκνυται εάν υπάρχει υπερευαισθησία στην ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς βοοειδούς ή ανθρώπου ή σε κάποιο από τα έκδοχα .

Επίδραση στην αύξηση και/ή στο μέγεθος του όγκου:

Σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αρκετές περιπτώσεις διέγερσης της αύξησης του όγκου έχουν αναφερθεί κατά τη διακοπή των θυρεοειδών ορμονών για διαγνωστικούς λόγους, οι οποίοι έχουν αποδοθεί στη σχετιζόμενη παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (TSH).

Υπάρχει το θεωρητικό ενδεχόμενο το Thyrogen, όπως η διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών, να οδηγήσει σε διέγερση της αύξησης του όγκου. Σε κλινικές δοκιμές με θυρεοτροπίνη άλφα, που προκαλεί βραχυπρόθεσμη αύξηση των επιπέδων ορού TSH, δεν έχει ανακοινωθεί καμία περίπτωση αύξησης όγκου.

Λόγω της αύξησης των επιπέδων της TSH μετά τη χορήγηση του Thyrogen, ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς, ενδέχεται να εμφανίσουν τοπική διόγκωση ή αιμορραγία στη θέση των μεταστάσεων αυτών, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένο μέγεθος του όγκου. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε οξεία συμπτώματα, τα οποία εξαρτώνται από την ανατομική θέση του ιστού π.χ. σε ασθενείς με μεταστάσεις στο ΚΝΣ έχουν παρουσιαστεί ημιπληγία, ημιπάρεση, απώλεια της όρασης. Συνιστάται να εξεταστεί το ενδεχόμενο προθεραπείας με κορτικοστεροειδή για ασθενείς στους οποίους η τοπική επέκταση του όγκου ενδέχεται να διακυβεύσει ζωτικές ανατομικές δομές.^{14,21,24}

Χρήση άλλων φαρμάκων

Δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις με τις θυρεοειδικές ορμόνες που λαμβάνουν οι ασθενείς.

Κύηση και γαλουχία

Το Thyrogen αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς δεν πρέπει να γαλουχούν. Και στις δύο περιπτώσεις χρειάζεται η συμβουλή του γιατρού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πλέον συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η ναυτία και η κεφαλαλγία και προέκυψαν, κατά προσέγγιση, στο 11% και 6% των ασθενών αντίστοιχα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι εκείνες που θεωρούνται ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με το Thyrogen και οι οποίες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές:

- Πολύ συνήθεις (>1/10): Ναυτία
- Συνήθεις (>1/100, ?1/10): Εμετός, κόπωση, ίλιγγος και κεφαλαλγία
- Ασυνήθεις (> 1/1.000, ?1/10): συμπτώματα γρίπης, παραισθησία (αίσθηση κνησμού ή μυρμηκίασης), αδυναμία, πυρετός, κνίδωση, αναφυλαξία, οσφυαλγία, αίσθηση καύσου.

Πολύ σπάνιες εκδηλώσεις ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη μέθοδο χορήγησης έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας, του πόνου, του κνησμού, του εξανθήματος και της κνίδωσης στο σημείο της ενδομυϊκής ένεσης.

Κάποιες επιπρόσθετες παρενέργειες σπανίως αναφέρονται (> 1/10.000, ?1/10) μετά την κυκλοφορία του Thyrogen και περιλαμβάνουν : διόγκωση του νεοπλάσματος, αίσθηση παλμών, δύσπνοια, διάρροια, πόνος (συμπεριλαμβανομένου του πόνου στην περιοχή της μεταστάσεως), μυϊκούς πόνους ή πόνους στις αρθρώσεις, χαμηλό TSH, υπερβολική εφίδρωση, κνησμός και έξαψη.²⁶ Πολύ σπάνιες περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού ή κολπικής μαρμαρυγής παρατηρήθηκαν όταν το Thyrogen

χορηγήθηκε σε ασθενείς με παρουσία είτε μέρους είτε ολόκληρου του θυρεοειδικού αδένου.

Εκδηλώσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις) έχουν ασυνήθιστα αναφερθεί τόσο σε κλινικό περιβάλλον όσο και σε περιβάλλον μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Οι αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν: κνίδωση, εξάνθημα, κνησμό, εξάψεις και αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα. Σε κλινικές δοκιμές κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε αντισώματα στη θυρεοτροπίνη άλφα μετά είτε από εφάπαξ είτε από επαναλαμβανόμενη περιορισμένη χρήση του προϊόντος. Η εμφάνιση αντισωμάτων, τα οποία θα ήταν δυνατό να παρέμβουν σε προσδιορισμούς ενδογενούς TSH δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί.²⁷

3.2.2. Πρωτόκολλο Μέτρησης Θυρεοσφαιρίνης (Tg)

Η θυρεοσφαιρίνη είναι το κύριο στοιχείο στα θυλάκια του θυρεοειδούς αδένου. Επομένως ο προσδιορισμός της συγκέντρωσής της στο αίμα είναι μεγάλης σπουδαιότητας για τη διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς.

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, για τη μέτρηση των τιμών της θυρεοσφαιρίνης εφαρμόστηκε μία ανοσοραδιομετρική μέθοδος προσδιορισμού της, η οποία βασίζεται σε σωληνάκια επιστρωμένα με μονοκλωνικά αντισώματα που κατευθύνονται σε διακριτά επίτοπα του μορίου της Tg.

Πιο αναλυτικά, η διαδικασία έχει ως εξής: τρία αντισώματα δέσμευσης επιστρέφονται στο εσωτερικό τοίχωμα των σωληναρίων. Η θυρεοσφαιρίνη των δειγμάτων ή των βαθμονομητών δεσμεύεται από αυτά τα αντισώματα. Στη συνέχεια η προσθήκη του 4^{ου} αντισώματος που είναι σημασμένο με ¹²⁵I ιώδιο ολοκληρώνει το σύστημα, επιτρέποντας το σχηματισμό μιας γέφυρας ανάμεσα στα επιστρωμένα αντισώματα και το σημασμένο αντίσωμα.

Μετά την πλύση, η υπολειπόμενη ραδιενέργεια που δεσμεύεται στα σωληνάκια σχετίζεται άμεσα με τη συγκέντρωση της θυρεοσφαιρίνης στα δείγματα ή τους βαθμονομητές.

Η προσεκτική επιλογή των τεσσάρων μονοκλωνικών αντισωμάτων επιτρέπει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία και αποτρέπει την υπερβολική ειδικότητα που αποδίδεται μερικές φορές σε ανοσομετρικούς προσδιορισμούς με δύο μόνο μονοκλωνικά.

ΥΛΙΚΑ

Για το προσδιορισμό των τιμών της θυρεοσφαιρίνης χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα υλικά:

1. Ραδιενεργός ιχνηθέτης (μονοκλωνικό αντίσωμα σημασμένο με ^{125}I)
2. Βαθμονομητές
3. Ορός ελέγχου
4. Επιστρωμένα σωληνάρια
5. Διάλυμα πλύσης
6. Ανάκτηση
7. Αραιωτικό

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Στο παρόν πείραμα χρησιμοποιήθηκαν δείγματα ορού, που ελήφθησαν από τους ασθενείς σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους (1^η, 3^η και 5^η ημέρα). Αιμολυμένοι λιπαιμικοί οροί δεν χρησιμοποιήθηκαν, λόγω κινδύνου αλλοίωσης των αποτελεσμάτων. Τα δείγματα φυλάσσονταν σε θερμοκρασία 2-8°C έως 24 ώρες. Για φύλαξη μεγαλύτερης διάρκειας τα δείγματα χωρίζονταν σε κλάσματα και καταψύχονταν στους -20° C. Επιπλέον, η προσεκτική επιλογή των μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται στον προσδιορισμό έχει μειώσει αισθητά τις επιδράσεις που προκαλούνται από τα αυτο-αντισώματα θυρεοσφαιρίνης.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ

Τα δείγματα, πριν από την εξέτασή τους, ανακινούνται ελαφρά, αφού προηγουμένως αποκτούσαν, όπως και τα αντιδραστήρια, θερμοκρασία δωματίου. Για όλους τους βαθμονομητές πραγματοποιήθηκε διπλή μέτρηση.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη μέτρηση των τιμών της θυρεοσφαιρίνης περιελάμβανε τα εξής βήματα:

1. Προετοιμάστηκαν σωληνάρια για τους βαθμονομητές, ορούς της εξέτασης, δείγματα ανάκτησης και ορούς ελέγχου εις διπλούν.
2. Διανεμήθηκε με πιπέτα 100 μl από τους βαθμονομητές, τα δείγματα, τα εμβολιασμένα δείγματα και τον ορό ελέγχου στα κατάλληλα επιστρωμένα σωληνάρια.
3. Προστέθηκαν 100 μl αραιωτικού σε όλα τα σωληνάρια εκτός από τα σωληνάρια για τις μετρήσεις του ιχνηθέτη.
4. Έγινε ανάμειξη των σωληναρίων σε vortex κι επώαση επί 2 ώρες σε αναδευτήρα τροχιακής κίνησης (150 rpm).
5. Στο τέλος της επώασης έγινε πλήρης αναρρόφηση του περιεχομένου των σωληναρίων. Ακολούθησε πλύση των σωληναρίων μία φορά με 2 ml διαλύματος πλύσης και πλήρης αναρρόφηση. με σκοπό την εξάλειψη κάθε υπολείμματος υγρασίας.
6. Προστέθηκαν 250 μl ραδιενεργού ιχνηθέτη (κόκκινο χρώμα) σε όλα τα σωληνάρια.
7. Τα σωληνάρια επώαστηκαν επί 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
8. Το μείγμα της επώασης αναρροφήθηκε προσεκτικά από όλα τα σωληνάρια, εκτός από εκείνα για τις μετρήσεις του ιχνηθέτη.
9. Μετά από πλύση όλων των σωληναρίων 2 φορές με 2 ml διαλύματος πλύσης (εκτός από εκείνα που αφορούν τις μετρήσεις του ιχνηθέτη) αναρροφήθηκε τελείως το περιεχόμενο και απομακρύνθηκε κάθε υπόλειμμα υγρασίας.
10. Στο τέλος μετρήθηκε η ραδιενέργεια που είχε δεσμευτεί στα σωληνάρια επί ένα λεπτό σε μετρητή γ ακτινοβολίας.

Πίνακας 2. Διαδικασία Προσδιορισμού

Σωληνάρια	Μέτρηση ιχνηθέτη ^{125}I (total)	Βαθμονομητές	Ορός ελέγχου	Δείγματα	Ανάκτηση
Αντιδραστήριο					
Βαθμονομητές	-	100 μl	-	-	-
Ορός Ελέγχου	-	-	100 μl	-	-
Δείγματα	-	-	-	100 μl	-
Εμβολιασμένα δείγματα	-	-	-	-	100 μl
Αραιωτικό	-	100 μl	100 μl	100 μl	100 μl
Ιχνηθέτης	250 μl	250 μl	250 μl	250 μl	250 μl

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Αρχικά, σχεδιάστηκε η καμπύλη βαθμονόμησης, αποτυπώνοντας την αναλογία B/T (%) που υπολογίζεται για κάθε βαθμονομητή (άξονας των y) έναντι της σχετικής συγκέντρωσης (άξονας των x). Με βάση τις τιμές που προέκυψαν από την εξέταση των δειγμάτων, υπολογίστηκε η αναλογία B/T (%) κάθε δείγματος και προσδιορίστηκε η συγκέντρωση με αναγωγή στην καμπύλη βαθμονόμησης.

Κατά τη λήψη και επεξεργασία των αποτελεσμάτων ακολουθήθηκε μία διαδικασία εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, όσα αποτελέσματα δε βρίσκονταν εντός του πεδίου τιμών, όπως αυτές καθορίζονται στην ετικέτα του φιαλιδίου, δε λήφθηκαν υπόψη και δεν χρησιμοποιήθηκαν, εκτός αν είχε δοθεί ικανοποιητική εξήγηση για τη ασυμφωνία.

ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Οι φυσιολογικές τιμές της θυρεοσφαιρίνης βρέθηκαν να είναι κάτω από 50 ng/ml.

ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ

▪ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Αναλυτική ευαισθησία

Η αναλυτική ευαισθησία προσδιορίστηκε με βάση την καμπύλη βαθμονόμησης και εκφράστηκε ως η ελάχιστη δόση που δείχνει σημαντική διαφορά από το μηδενικό βαθμονομητή (μέση τιμή ± 2 Τ.Α.). Η δόση αυτή είναι 0,3 ng/ml.

Λειτουργική ευαισθησία

Η λειτουργική ευαισθησία του προσδιορισμού είναι η χαμηλότερη τιμή που μετράται με ακρίβεια μέγιστης διακύμανσης 20% μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών. Για την h-Tg, η τιμή αυτή είναι μικρότερη από 0,1 ng/ml.

▪ ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Η ακρίβεια αξιολογήθηκε με βάση τη μεταβλητότητα για τον ίδιο προσδιορισμό και μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών, σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλύμενης ουσίας.

▪ ΟΡΘΟΤΗΤΑ

Η ορθότητα της μεθόδου έχει αξιολογηθεί με τη δοκιμασία παραλληλισμού.

Δοκιμασία παραλληλισμού

Οροί με υψηλή συγκέντρωση αναλύμενης ουσίας εξετάστηκαν σε διαφορετικές αραιώσεις με το μηδενικό βαθμονομητή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου διέγερσης με Thyrogen, μετρήθηκαν τα επίπεδα των τιμών της θυρεοσφαιρίνης στον ορό του αίματος των ασθενών ανά τακτά χρονικά διαστήματα με τη βοήθεια του πρωτοκόλλου μέτρησής της. Οι τιμές της θυρεοσφαιρίνης που προέκυψαν, καθώς και οι τιμές της TSH για τις αντίστοιχες ημέρες, παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 3). Η μέση τιμή και η απόκλιση όλων των τιμών φαίνονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3. Παρουσίαση αποτελεσμάτων

TSH			Tg		
0 day	3 day	5 day	0 day	3 day	5 day
0,500	51	7	0,2	0,3	0,5
0,020	92	11	0,2	0,7	0,7
0,006	87	27	0,2	0,3	0,5
0,020	77	9	0,2	0,5	0,6
0,100	71	8	0,2	0,4	0,4
0,001	67	9	0,2	0,5	0,5
0,004	59	12	0,2	0,8	0,9
0,003	107	30	0,2	0,6	0,8
0,004	102	24	0,2	0,3	0,5
0,010	65	11	0,2	0,9	0,9
0,020	56	7	0,2	0,5	0,6
0,100	57	10	0,2	0,7	0,9
0,080	62	14	0,2	0,3	0,3
0,008	67	17	0,2	0,8	0,9
0,030	98	9	0,2	0,6	0,6
0,008	83	12	0,2	0,4	0,4
0,010	76	19	0,2	1,5	3,0
0,006	81	22	0,2	0,9	0,9
0,060	69	13	0,2	0,5	0,6

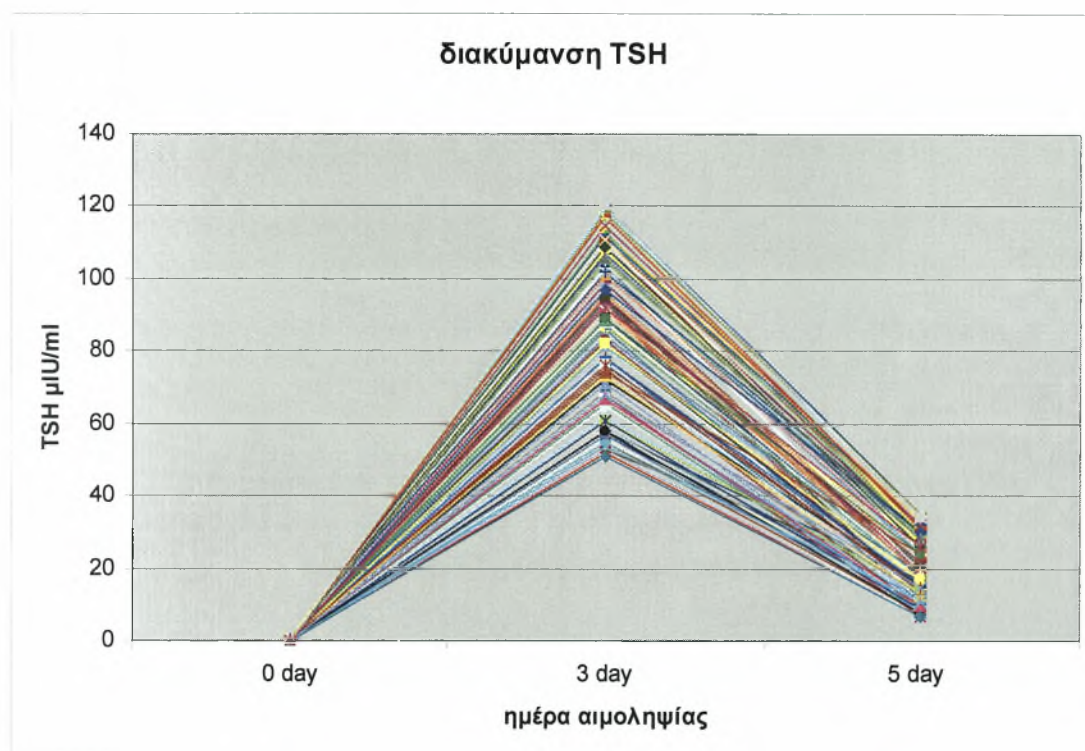
0,070	113	33	0,2	0,6	0,6
0,010	101	28	0,2	0,3	0,4
0,100	91	21	0,2	0,7	0,8
0,002	84	20	0,2	0,9	0,9
0,200	97	29	0,2	0,8	0,8
0,010	58	17	0,2	0,5	0,6
0,080	66	8	0,2	0,4	0,6
0,009	95	12	0,2	0,8	0,8
0,040	53	17	0,2	0,7	0,7
0,020	111	31	0,2	0,3	0,4
0,002	109	29	0,2	0,5	0,6
0,070	57	12	0,2	0,9	0,9
0,200	72	16	0,2	0,4	0,5
0,500	68	15	0,2	0,6	0,6
0,008	52	7	4,0	11,0	15,0
0,060	113	29	0,2	0,3	0,3
0,003	120	35	0,2	0,5	0,6
0,004	108	27	0,2	0,6	0,7
0,050	92	19	0,2	0,9	1,1
0,009	67	11	0,2	0,8	0,8
0,010	55	8	0,2	0,3	0,5
0,006	92	22	0,2	0,7	0,8
0,070	103	26	0,2	0,4	0,6
0,008	117	29	0,2	0,6	0,7
0,300	99	18	0,2	0,7	0,9
0,007	78	11	0,2	0,3	0,4
0,100	59	9	0,2	0,5	0,5
0,005	94	11	0,2	0,9	1,0
0,006	71	8	0,2	0,4	0,6
0,030	68	7	0,2	0,3	0,5
0,050	82	13	0,2	0,6	0,6
0,004	93	17	0,2	0,5	0,7
0,002	78	14	0,2	0,7	0,9
0,001	101	25	0,2	0,8	1,0
0,010	69	13	0,2	0,3	0,4
0,200	77	11	0,2	8,0	12,0
0,007	89	19	0,2	0,6	0,8
0,005	95	20	0,2	0,8	0,9
0,300	117	30	0,2	0,4	0,5
0,030	102	28	0,2	0,7	0,8
0,070	83	15	0,2	0,9	1,1
0,009	75	9	0,2	0,3	0,5
0,006	86	11	0,2	0,7	0,8
0,002	112	32	0,2	0,4	0,5
0,010	67	9	0,2	0,8	0,9
0,080	76	12	0,2	0,5	0,5
0,009	88	19	0,2	0,3	0,5
0,010	111	25	0,2	1,5	3,0

0,090	119	34	0,2	0,7	0,9
0,030	82	15	0,2	0,3	0,4
0,005	53	7	0,2	0,5	0,5
0,008	91	24	0,2	0,8	0,5
0,004	78	16	0,2	0,6	0,6
0,007	55	11	0,2	0,9	1,1
0,030	61	14	0,2	0,6	0,8
0,090	73	13	0,2	0,3	0,5
0,002	96	22	0,2	0,5	0,6
0,020	92	19	0,2	0,8	0,9
0,006	57	8	0,2	0,6	0,7
0,001	69	13	0,2	0,5	0,6
0,400	82	15	0,2	0,4	0,6
0,020	87	18	0,2	0,9	1,0
0,080	109	26	0,2	7,0	11,0
0,010	94	21	0,2	0,6	0,8
0,300	74	24	0,2	0,3	0,5
0,070	115	32	0,2	0,7	0,7
0,020	61	9	0,2	0,9	0,9
0,009	58	8	0,2	0,5	0,5
0,010	103	20	0,2	0,4	0,4
0,200	117	31	0,2	0,7	0,7
0,500	105	29	0,2	0,9	1,1
0,040	97	30	0,2	0,3	0,4
0,060	82	17	0,2	0,6	0,7
0,100	67	10	0,2	0,4	0,5
0,009	54	11	0,2	0,8	0,8
0,070	76	15	0,2	0,9	1,1
0,050	89	24	0,2	1,5	3,0
0,300	102	30	0,2	0,4	0,5
0,040	118	35	0,2	0,6	0,6
0,400	93	22	0,2	0,4	0,5
0,007	51	7	0,2	0,8	0,8
0,100	120	34	0,2	0,3	0,3
0,070	106	28	0,2	11,0	18,0
0,003	68	15	0,2	0,9	0,9
0,080	92	26	0,2	0,7	0,8

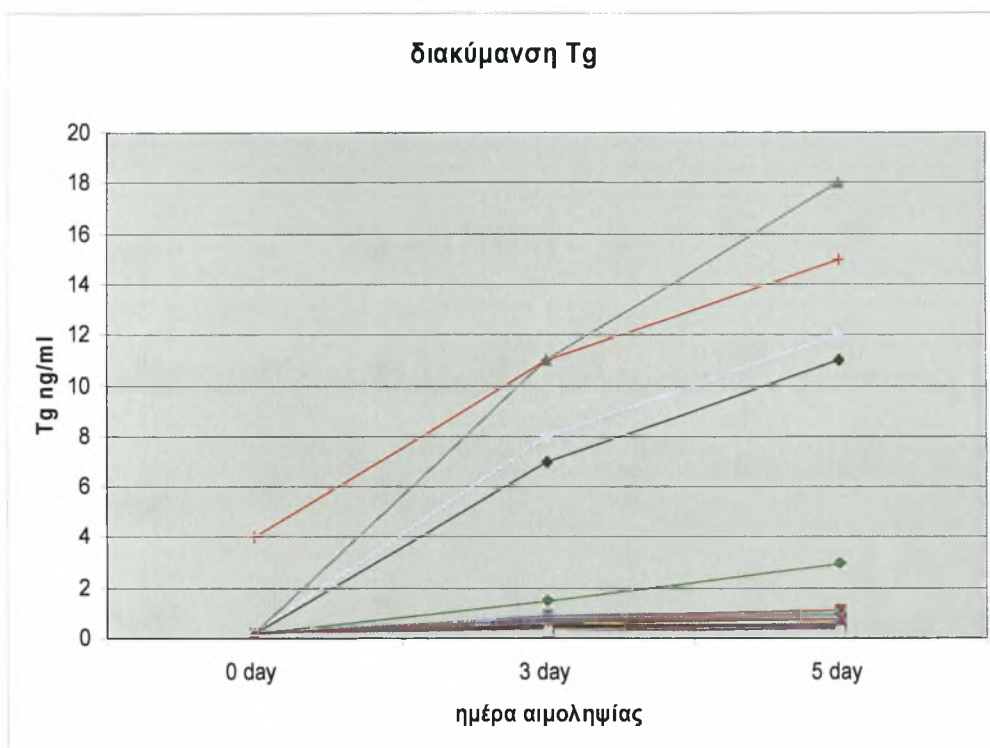
Πίνακας 4. Μέση τιμή και απόκλιση της TSH και Tg

	TSH			Tg		
	0 day	3 day	5 day	0 day	3 day	5 day
mean	0,068	84,010	18,183	0,237	0,941	1,253
sd	0,072	16,914	7,165	0,072	0,671	1,081

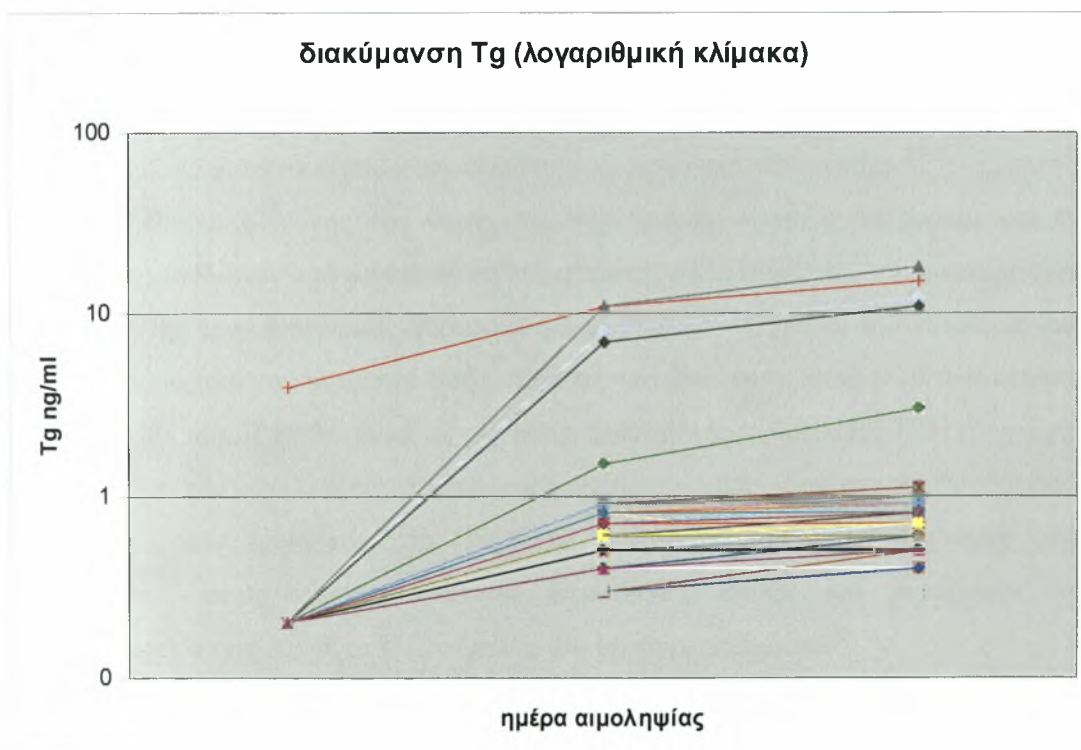
Στη συνέχεια παρουσιάζονται γραφικά τόσο η διακύμανση των τιμών της TSH, όσο και της θυρεοσφαιρίνης ανάλογα με τις ημέρες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις (0, 3^η και 5^η ημέρα).



Διάγραμμα 1. Διακύμανση των τιμών της TSH.



Διάγραμμα 2 & 3. Διακύμανση των τιμών της θυρεοσφαιρίνης (Tg).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Διαγνωστική αξία της θυρεοσφαιρίνης μετεγχειρητικά, σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς (παράθεση πρόσφατης βιβλιογραφίας και αποτελεσμάτων)

Παρόλο που η ολική θυρεοειδεκτομή σε συνδυασμό με τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο αποτελούν γενικά την ενδεδειγμένη και πιο αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, η μακροπρόθεσμη μετεγχειρητική παρακολούθηση είναι απαραίτητη σ' όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, για την ανίχνευση υπολείμματος καρκινικού ιστού ή μετάστασης.²⁸ Το ολικό σπινθηρογράφημα σώματος (WBS) και κυρίως η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης στον ορό του αίματος είναι οι πιο ευαίσθητες μέθοδοι για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών.^{29,30} Ιδιαίτερα η διαγνωστική αξία της θυρεοσφαιρίνης ως καρκινικού δείκτη του θυρεοειδούς φαίνεται σχεδόν αποκλειστικά σε μετεγχειρητικό στάδιο.²⁸⁻³¹

Η διακοπή λήψης της θεραπείας θυρεοειδούς ορμόνης απαιτείται για την αύξηση της TSH στον ορό με σκοπό τη διέγερση της πρόσληψης και της κατακράτησης ιωδίου και της απελευθέρωσης θυρεοσφαιρίνης (Tg).^{22,29} Ωστόσο, η διαδικασία αυτή επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, εξαιτίας της εμφάνισης συμπτωμάτων κλινικού υποθυρεοειδισμού. Η διαθεσιμότητα της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης TSH (Thyrogen) αποτέλεσε ένα νέο εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση του καρκίνου του θυρεοειδούς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Thyrogen διατηρούν μία καλή ποιότητα ζωής, αποφεύγοντας σωματικές και ψυχικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές του μεταβολισμού, σε σχέση με τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού.²⁵

Στο πειραματικό τμήμα της διπλωματικής εργασίας αναφέρονται τα αποτελέσματα μετρήσεων μετά από τη χορήγηση Thyrogen σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή και χορήγηση ποσότητας 100 mCi ραδιενεργού ιωδίου (^{131}I).

Η μέση συγκέντρωση της TSH και της Tg στον ορό των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση του Thyrogen φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Μέση τιμή και απόκλιση (κατά προσέγγιση) της TSH και Tg

	TSH			Tg		
	0 day	3 day	5 day	0 day	3 day	5 day
mean	0,068	84	18	0,2	0,9	1,3
sd	0,072	17	7	0,07	0,7	1,1

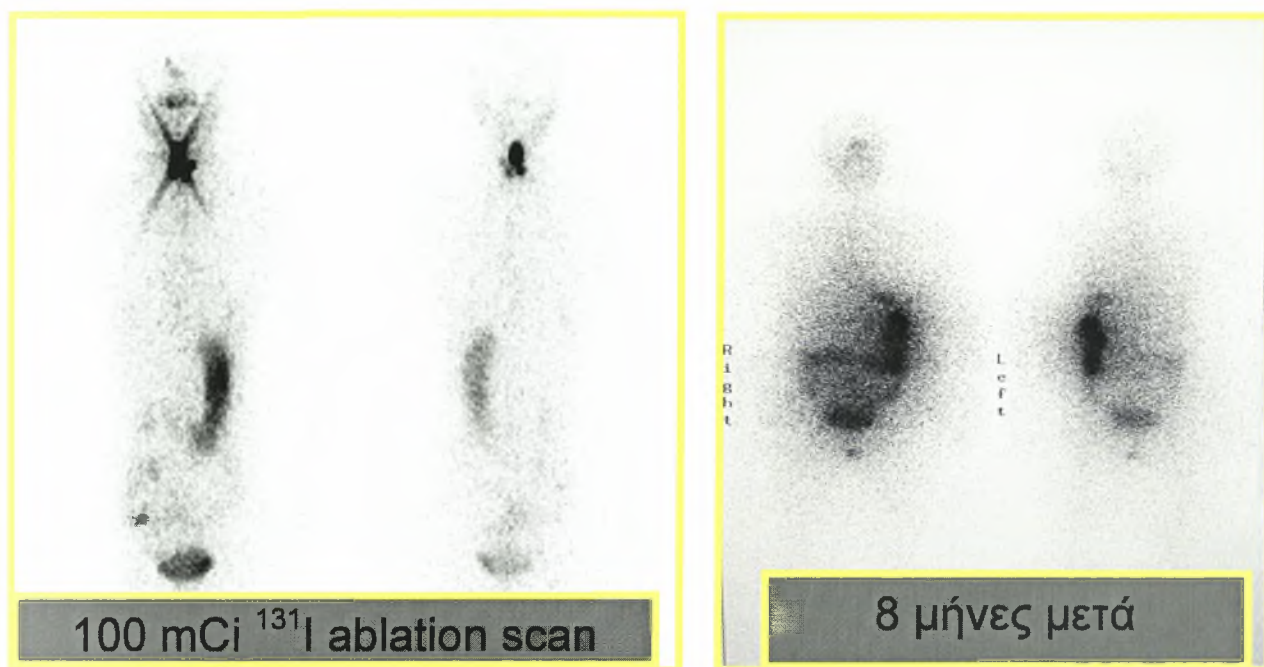
Οι συγκεντρώσεις της TSH αυξάνονται από $0,068 \pm 0,07$ $\mu\text{IU/ml}$ πριν τη χορήγηση της πρώτης ένεσης του Thyrogen σε 84 ± 17 $\mu\text{IU/ml}$ την τρίτη ημέρα (24 ώρες μετά τη δεύτερη ένεση). Τη πέμπτη ημέρα παρατηρείται αισθητή μείωση της συγκέντρωσης της TSH (18 ± 7 $\mu\text{IU/ml}$). Το μέγιστο (peak) των συγκεντρώσεων της TSH, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα, είναι την 3^η ημέρα, ημέρα χορήγησης του ραδιενεργού ιωδίου.

Για τις ίδιες ημέρες πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των τιμών της Tg. Οι συγκεντρώσεις της αυξάνονται από $0,2 \pm 0,07$ ng/ml πριν τη χορήγηση της πρώτης ένεσης του Thyrogen σε $0,9 \pm 0,7$ ng/ml την τρίτη ημέρα (24 ώρες μετά τη δεύτερη ένεση) και μέγιστο (peak) την πέμπτη ημέρα, με τιμές άνω του 1 ng/ml ($1,3 \pm 1,1$ ng/ml).

Οι 104 ασθενείς ανέχτηκαν καλά τη χορήγηση του Thyrogen και δεν παρουσίασαν κανένα από τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες,^{22,29} στις οποίες παρατηρήθηκαν ήπια συμπτώματα (ναυτία, πονοκέφαλος) σε ποσοστό 7 - 9% των περιπτώσεων.

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (100/104) οι τιμές της Tg παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα. Υπήρξαν όμως και 4 ασθενείς των οποίων η συγκέντρωση της Tg ήταν εξαιρετικά υψηλή. Σ' αυτούς η ύπαρξη θυρεοειδικού υπολείμματος ανιχνεύτηκε και

σπινθηρογραφικά, πέρα από τις αυξημένες τιμές της θυρεοσφαιρίνης, επαληθεύοντας ουσιαστικά τις αριθμητικές τιμές της Tg.



Εικόνα 8 και 9. Σπινθηρογράφημα πριν και μετά την αρχική χορήγηση ^{131}I (100 mCi) (ΑΡΙΣΤΕΡΑ). Σπινθηρογράφημα 8 μήνες αργότερα στα πλαίσια ελέγχου επιτυχίας του ablation. Μη ύπαρξη θυρεοειδικού υπολείμματος (ΔΕΞΙΑ)

Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε συμφωνία με εκείνα άλλων ερευνών, που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν πάνω στο ίδιο θέμα. Σε μία έρευνα²⁹, που διεξήχθη το 2001, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με υψηλές τιμές Tg ανιχνεύτηκαν υπολείμματα θυρεοειδικού ιστού, γεγονός που καθιστά το προσδιορισμό της «ευαίσθητη» μέθοδο. Σε μία άλλη έρευνα³² (2005) διαπιστώθηκε ότι η χρήση της θυρεοσφαιρίνης μετά τη χορήγηση Thyrogen επιτρέπει την πρόβλεψη των ασθενών που θα υποτροπιάσουν μετά την αρχική τους θεραπεία για καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα.. Τέλος, σε μία πιο πρόσφατη έρευνα³³ (2008), διαπιστώθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα θυρεοειδικά υπολείμματα και στην αύξηση των επιπέδων της Tg.

5.2. Συμπεράσματα

Τα ευρήματά μας πιστοποιούν ότι σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης έχει ύψιστη διαγνωστική σημασία. Ανιχνεύσιμα και κυρίως υψηλά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης σχετίζονται με θυρεοειδικά υπολείμματα, ενώ μη ανιχνεύσιμα ή χαμηλά επίπεδα υποδηλώνουν την επιτυχία της ριζικής εκτομής (ablation).

Η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο και πρέπει να πραγματοποιείται μετά τη χορήγηση Thyrogen. Η χρήση του Thyrogen, η οποία επέτρεψε τη μη διακοπή χορήγησης ορμονών, αποτελεί καθημερινά πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών ιατρών, που ασχολούνται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thyroid Gland. In: Sobin LH, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumors. New York, NY: Willey-Liss Publishers; 2002:52-56
2. Nussey SS, Whitehead SA, Endocrinology: An Intergrated Approach. Chapter 3. The thyroid gland. London, Taylor & Francis, 2001
3. Degroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB. The thyroid and its diseases. New York: Wiley, 1984, 637-642
4. Jansen J, Friesema ECH, Milici C, Visser TJ. Thyroid hormone transporters in health and disease. *Thyroid* 2005; 15:757-768
5. Hay ID, Klee GO. Thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1988; 17: 473-508
6. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases, *Endocr Rev* 2002; 23 (1): 38-89
7. Kakudo K, Bai Y, Katayama S, Hirokawa M, Ito Y, Miyauchi A, Kuma K. *Pathol Int*. Classification of follicular cell tumors of the thyroid gland: analysis involving Japanese patients from one institute. *2 Pathol Int*. 2009 Jun;59(6):359-67.
8. Schlumberger MJ. Papillary and follicular carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338: 297-306.
9. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? *Hormones* 2007, 6(3):200-209
10. Prost G, Bernier-Valentin F, Croset M, Rousset B. Impact of connexin32 deletion on E7 or RET/PTC3 oncogene-driven growth and neoplastic transformation of the thyroid gland. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun 9
11. Khafagi F, Wright G, Castles H, Perry-Keene D, Mortimer R. Screening for thyroid malignancy: the role of fine-needle biopsy. *Med J Australia*. 1988; 149: 302-307.
12. Maja F, Zvonko K, Dinko F, Ljerka L, Sanja R. Thyroglobulin Determination, Neck Ultrasonography and Iodine-131 Whole-Body Scintigraphy in Differentiated Thyroid Carcinoma.

13. McDougall RI. Thyroid scintigraphy. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Company; 1991: 445-462.
14. Pacini F, Molinaro E, Casragna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3668-3673
15. Pacini F, Follow up of differentiated thyroid cancer. Department of Endocrinology, University of Pisa, *Eur J of NM* 2002 Vol 29, Supplement 2
16. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. NLH Guidelines Finder 2002. British Thyroid Association. Available in <http://www.british-thyroid-association.org/com-plete%20guidelines>. Pdf
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:787-803.
18. Grunwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ. Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996; 37:1962-1964
19. Toubeau M, Claude T, Patrick A, Gilles C, Genevieve V, Berrido A, Rieninger JM et al. Predictive Value for Disease Progression of Serum Thyroglobulin Levels Measured in the Postoperative Period and After ¹³¹I Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2004; 45:988-994
20. Tenenbaum F, Corone C, Schlumberger M, Parmentier C. Thyroglobulin measurement and postablative iodine-131 total body scan after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma in patients with no evidence of disease *Eur J Cancer*. 1996; 32A:1162.
21. Van Herle AJ, Uller RP, Matheus ML, Brown J, Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum *J Clin Invest* 1973; 52:1320-1327
22. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3877-85
23. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:188-196

24. Thyrogen: Resumen de las características del producto. Marzo 2005. Available in <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Thyrogen/H-220-PI-es.pdf>
25. Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allin M, Iacobelli S, Schlumberger M, De Pourville G. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrin.* 2007; 156:531-538
26. Watrofsky L. Using baseline and recombinant human TSH- stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic ¹³¹I scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1486-1489
27. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 1490-1498
28. Baudin E, Do CC, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schulmberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Meta.* 2003; 88: 1107-1111.
29. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, et al. Serum Thyroglobulin Concentrations and ¹³¹I Whole - Body Scan Results in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma After Administration of Recombinant Human Thyroid - Stimulating Hormone. *J Nucl Med.* 2001;42 :1470-5
30. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic ¹³¹I-iodine Whole-Body Scan May Be Avoided in Thyroid Cancer Patients Who Have Undetectable Stimulated Serum Tg Levels After Initial Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1499–1501
31. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA et al. 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.
32. Kloos R, Mazzaferri E, A Single Recombinant Human Thyrotrophin-stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;doi:10.1210/jc.2005-0492
33. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelgo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rh TSH-aided ¹³¹I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):659-63

