

Basales Serum Calcitonin zur Diagnosesicherung des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Stephanie Allelein¹, Margret Ehlers¹, Corinna Bratengeier¹, Katharina Schwartz², Peter E. Goretzki², Thomas Seppel³, Joachim Feldkamp, Andreas Krieg⁵, Wolfram Trudo Knoefel⁵, Anne Kuebart¹, Matthias Haase¹, Till Dringenberg¹, Christine Schmid¹, Matthias Schott¹

¹ Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie, Universitätsklinik Düsseldorf; ² Chirurgische Klinik I Lukaskrankenhaus Neuss; ³ Endokrinologische Praxis Mönchengladbach; ⁴ Klinik für Endokrinologie und Diabetes, Klinikum Bielefeld; ⁵ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie Universitätsklinikum Düsseldorf

Einführung

Calcitonin (CT) gilt als zuverlässiger Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC). Um die Aussagekraft zu erhöhen werden Stimulationstests mit Pentagastrin oder Calcium eingesetzt. Da Pentagastrin kommerziell nicht mehr erhältlich ist und die Stimulation mit Calcium zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, wird zunehmend empfohlen sich beim präoperativen Screening auf die Bestimmung des basalen Calcitonins im Serum (bCT) zu beschränken. Bei Patienten ohne C-Zell assoziierte Erkrankung wird in der Regel ein sCT < 10 pg/ml gemessen (Costante et al., 2009). Bei extremer Erhöhung des bCT liegt in der Regel eine fortgeschrittene Tumorerkrankung vor. Daher empfiehlt die American Thyroid Association jeden bCT Wert >100 pg/ml als MTC-suspekt anzusehen und eine weitere Evaluierung zu veranlassen. Bei nur leicht erhöhten Calcitoninwerten oder Calcitoninkonzentrationen im Graubereich (sCT 15 – 50 pg/ml) ist die Beurteilung oft schwierig, da bis heute kein allgemein akzeptierter Grenzwert existiert, ab dem mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem MTC ausgegangen werden kann.

Ziel

Definition des bCT Grenzwerts zur präoperativen Diagnosesicherung des MTC

Patienten und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Studie erfüllten an vier endokrinen Zentren in Deutschland (NRW) 114 Patienten (63 ♀/ 51 ♂) die Kriterien eines erhöhten präoperativen bCT (>10 pg/ml) mit nachfolgender OP und Vorliegen eines histologischen Befundes. Basierend auf einer ROC Plot Analyse konnten die bCT-Grenzwerte für die Diagnose eines MTC vs. C-Zell Hyperplasie (CCH) bzw. Struma ermittelt werden. Patienten mit MEN2/FMTC, fehlendem Operationsbericht oder Histologiebefund und Patienten mit zusätzlichen Tumorerkrankungen wurden ausgeschlossen. Ein Grenzwert von 10 pg/ml wurde gewählt, da der Konsens besteht, dass Personen ohne Schilddrüsenerkrankungen in der Regel einen niedrigeren sCT-Spiegel haben. Die Calcitoninmessung basierte insgesamt auf vier verschiedenen Assays mit unterschiedlichen Assay-spezifischen Calcitonin Referenzwerten.

1. Calcitonin ELISA (IBL International): ≥ 13 pg/ml für ♀ ; ≥ 30 pg/ml für ♂
2. SELco Calcitonin IRMA (MEDIPAN): ≥ 10 pg/ml für ♀ ; ≥ 15 pg/ml für ♂
3. Chemilumineszenz Assay (Siemens): ≥ 11,5 pg/ml für ♀ ; ≥ 18,2 pg/ml für ♂
4. Calcitonin IRMA (Euroimmune): ≥ 8 pg/ml für ♀ ; 21 pg/ml für ♂

Ergebnisse

bCT-Grenzwert für die Diagnose eines MTC:

Männer ≥ 46 pg/ml

(Sensitivität: 93.6%, Spezifität: 95.0%, PPV: 97%, NPV: 90%)

6% falsch negativ

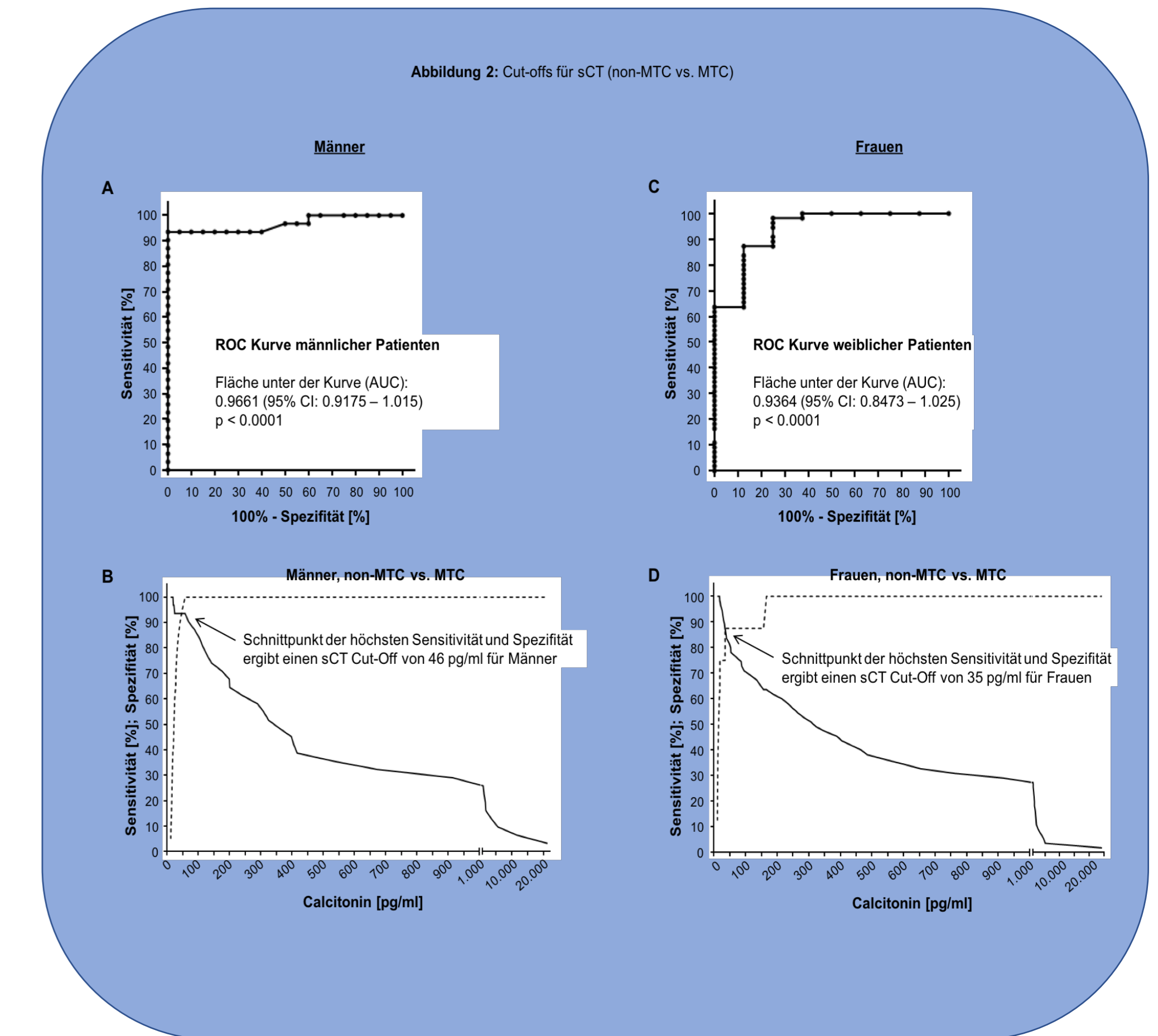
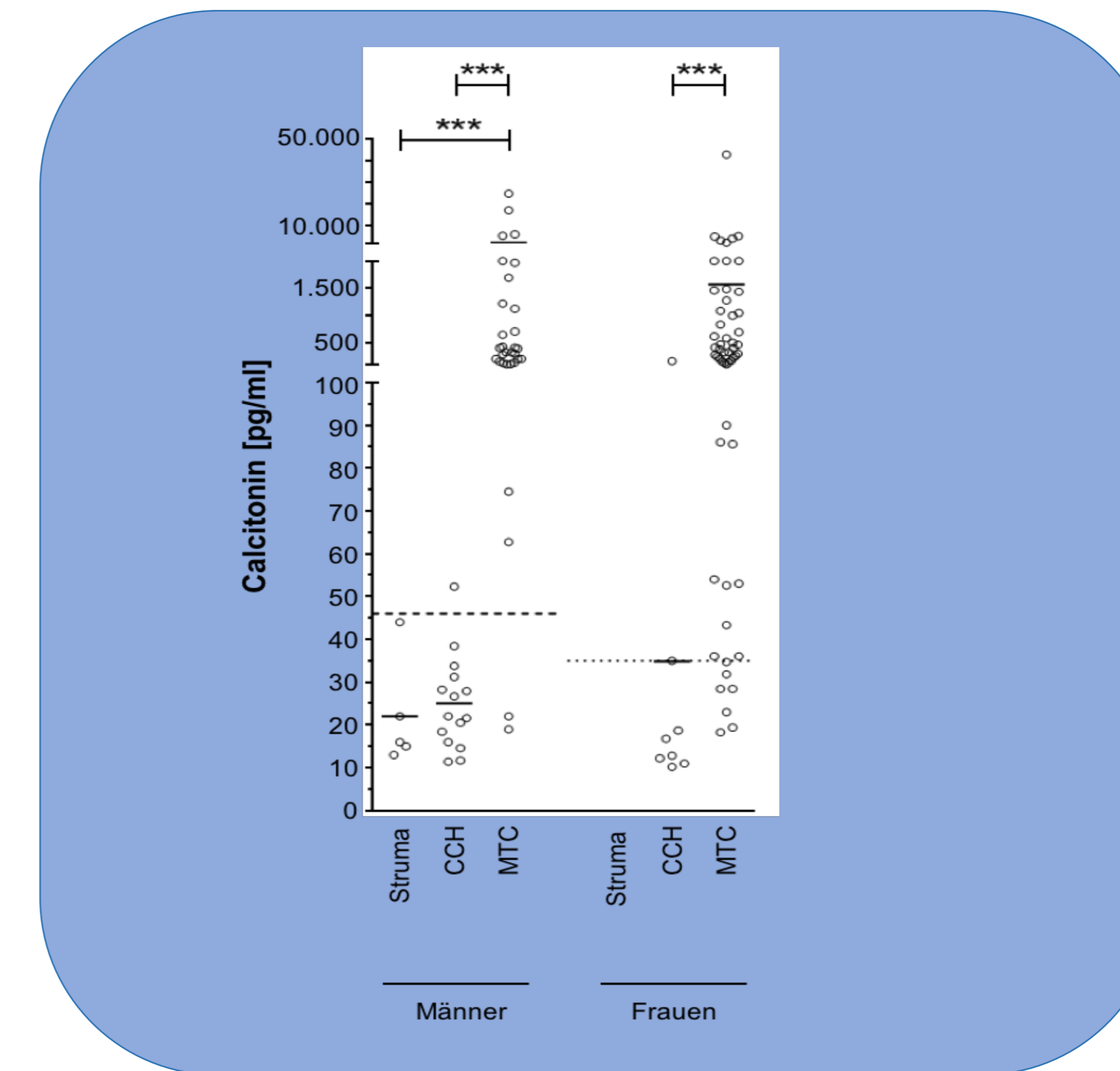
5% falsch positiv (Vorliegen einer CCH)

Frauen ≥ 35 pg/ml

(Sensitivität: 87.3%, Spezifität: 87.5%, PPV: 98%, NPV: 50%)

13% falsch negativ

13% falsch positiv (Vorliegen einer CCH)



Diskussion

Falsch negative oder falsch positive sCT-Messungen können nicht ausgeschlossen werden, da es viele analytische, physiologische, pharmakologische und krankheitsbedingte Einflussfaktoren gibt. Um den Einfluss genetischer Faktoren zu reduzieren, wurden alle Patienten mit FMTC oder MEN2 ausgeschlossen sowie Patienten mit anderen Tumorerkrankungen. Medikamenteneinnahme, Niereninsuffizienz, Alter, Gewicht und Raucherstatus wurden nicht berücksichtigt. Die Grenzwertberechnungen basieren auf einzelnen sCT-Messungen, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass zusätzliche sCT-Messungen zu geringfügig abweichenden Ergebnissen geführt hätten. Ein Nachteil ist die Verwendung vier verschiedener Assays mit unterschiedlichen Referenzwerten. Trotzdem ergab diese Studie mit einer größeren Patientenzahl nahezu identische bCT Grenzwerte für die Diagnose eines MTC im Vergleich zu anderen Assay-abhängigen Studien mit geringeren Patientenzahlen. Ein Vorteil ist, dass die bCT-Grenzwerte für verschiedene Assay-Typen angewendet werden können, zumindest für die in dieser Studie verwendeten Assays. Durch das Fehlen weiblicher Struma Patientinnen gab es keine weiblichen Kontrollen. Unter der relativ geringen Anzahl an Frauen mit CCH hatte eine Frau einen extrem hohen sCT-Spiegel.

Fazit

- Geschlechterspezifische bCT-Grenzwerte für die präoperative Diagnose des MTC wurden ermittelt
- Die Zuverlässigkeit der Vorhersage ist bei Männern höher als bei Frauen
- Die Grenzwerte können in der klinischen Routine zur Früherkennung des MTC dienen und helfen die Indikation zur Thyreoidektomie zu stellen
- Die Beschränkung auf die bCT-Bestimmung senkt die Kosten und erhöht die Praxistauglichkeit bei der präoperativen Diagnose des MTC
- Die Ergebnisse sind mit bisher publizierten Daten vergleichbar:

Publikation	Patientenkohorte	bCT Grenzwert - Frauen	bCT Grenzwert - Männer
Colombo et. al (2012)	39 Patienten	> 18,7 pg/ml	> 68 pg/ml
Mian et. al (2014)	91 Patienten	> 26 pg/ml	> 68 pg/ml
Rosario et. al (2016)	22 Patienten	> 30 pg/ml	> 60 pg/ml
Allelein et. al (2017)	114 Patienten	> 35 pg/ml	> 46 pg/ml

Quellen

- Colombo, C., Verga, U., Mian, C., Ferrero, S., Perrino, M., Vicentini, L., Fugazzola, L. (2012). Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3), 905-913. doi:10.1210/jc.2011-2033
- Mian, C., Perrino, M., Colombo, C., Cavedon, E., Pennelli, G., Ferrero, S., Fugazzola, L. (2014). Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(5), 1656-1664. doi:10.1210/jc.2013-4088
- Rosario, P. W., & Calsolari, M. R. (2016). Usefulness of Serum Calcitonin in Patients Without a Suspicious History of Medullary Thyroid Carcinoma and with Thyroid Nodules Without an Indication for Fine-Needle Aspiration or with Benign Cytology. *Horm Metab Res*, 48(6), 372-376. doi:10.1055/s-0042-107246
- American Thyroid Association Guidelines Task, F., Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Wells, S. A., Jr. (2009). Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19(6), 565-612. doi:10.1089/thy.2008.0403