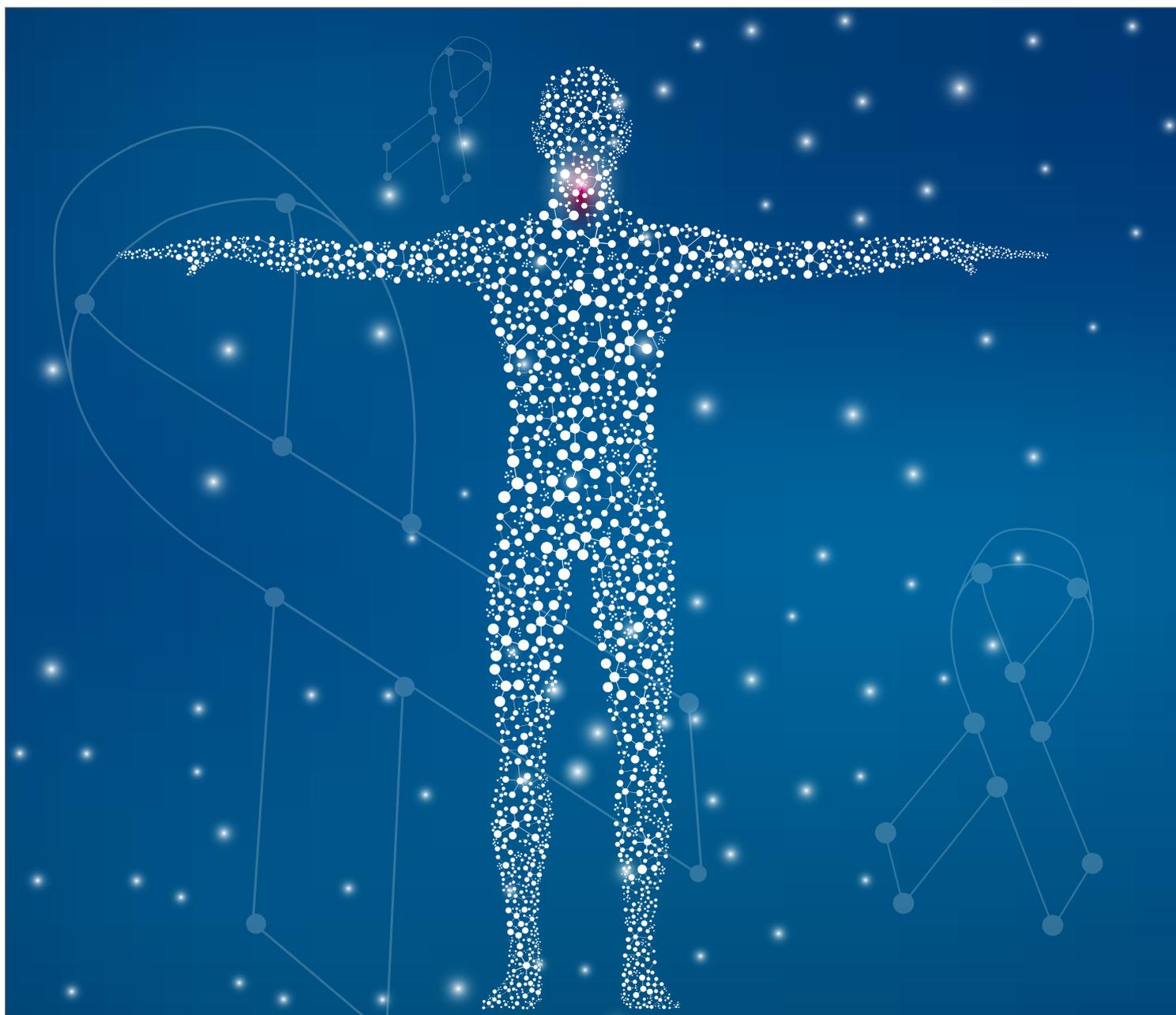


CALCITONIN- BESTIMMUNG

BEI DER KNOTENSTRUMA





DIAGNOSTIK DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS

DARUM GEHT'S

- Bei allen suspekten Schilddrüsenknoten sollte der Calcitonin-Spiegel bestimmt werden. Diese Messung stellt die empfindlichste Screening-Methode dar, um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) vor einer lymphogenen Metastasierung zu entdecken.
- Die Zehn-Jahres-Überlebensrate beträgt bei frühzeitiger Diagnose nahezu 100 Prozent. Bei positiver Familienanamnese für die hereditäre Form eines MTC ist die Calcitonin-Bestimmung essenziell.
- Bei der Beurteilung einer Calcitonin-Erhöhung müssen zahlreiche Differenzialdiagnosen beachtet werden.

Die European Thyroid Association (ETA) [1] und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) [2] haben das Calcitonin-Screening für Patienten mit Schilddrüsenknoten empfohlen.

ZIEL UND EFFEKTIVITÄT DES CALCITONIN-SCREENINGS

Das Calcitonin-Screening bietet die Chance, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC, medullary thyroid cancer) frühzeitig, vor dem Eintritt einer lymphogenen Metastasierung, zu entdecken. Nur dann bestehen gute Chancen auf einen postoperativ nicht messbaren Calcitonin-Spiegel bei sehr guten 10-Jahres-Überlebensraten von nahezu 100 % [2].

Vor Einführung des Calcitonin-Screenings lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 44 % [6].

Ist hingegen bereits eine lymphogene Metastasierung des MTCs eingetreten, wurde nach systematischer Lymphadenektomie eine „biochemische Heilung“ bei nur 10 % der Patienten erreicht [5].

DATEN ZUR PRÄVALENZ DES MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Die Prävalenz eines sporadischen MTC wird unter den Patienten mit Schilddrüsenknoten in den Publikationen zum Calcitonin-Screening mit einem Mittelwert von 0,6 % bei einer Spannweite von 0,26–1,3 % angegeben [9-15]. Allen Publikationen ist gemeinsam, dass es sich um eine Selektion aus Schilddrüsenzentren handelt.

DIFFERENZIALDIAGNOSE DER CALCITONINERHÖHUNG

Calcitonin wird von den C-Zellen produziert, die in die Schilddrüsenfollikel eingelagert sind, aber nicht zu den Thyreozyten gehören.

Ein erhöhter Calcitonin-Wert (Hypercalcitoninämie) spiegelt entweder eine Erkrankung bzw. eine reaktive Stimulation der C-Zellen oder einen gestörten Abbau für Calcitonin wieder. Die Hypercalcitoninämie bis zu Calcitonin-Spiegeln von 26 pg/ml, besitzt ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen (Tab. 1).

Im Falle einer Hypercalcitoninämie sind die Alkoholanamnese, die Medikamentenanamnese, sowie der Ausschluss einer Hyperkalzämie und einer Niereninsuffizienz Pflicht.

Klinisch darf keine bakterielle Infektion und keine schwere Erkrankung vorliegen. Erst unter diesen Voraussetzungen verbleiben die C-Zell-Hyperplasie (CCH, C-cell-hyperplasia) und das MTC als die beiden häufigsten Diagnosen.

PRÄANALYTIK DER CALCITONIN-BESTIMMUNG

Die Blutentnahme sollte am nüchternen Patienten erfolgen, Alkohol und Calcium sind mögliche Stimulatoren für das Calcitonin [16, 17].

Die geringe Stabilität des Calcitonins bei Raumtemperatur macht es notwendig, dass nach erfolgter Blutgerinnung die Proben direkt abzentrifugiert und das Serum eingefroren wird und die Proben in gefrorenem Zustand in das Labor transportiert werden. Tiefgefroren bei -20 °C ist Calcitonin hingegen sehr stabil.

TAB. 1 // DIFFERENZIALDIAGNOSEN DER CALCITONINERHÖHUNG

HYPERCALCITONINÄMIEN DIFFERENZIALDIAGNOSEN	BEMERKUNGEN
Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	Im Erwachsenen-Screening ganz überwiegend sporadisches MTC
C-Zell-Hyperplasie (CCH)	Insbesondere bei Männern oder in Kombination mit Autoimmunthyreoiditis, Hyperparathyreoidismus oder Hypergastrinämie
Niereninsuffizienz	
Hyperkalzämie	Gilt für 2 Stunden nach Calciumzufuhr, insbesondere bei resorptiver Hypercalciurie [7]
Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren	Omeprazol, Pantozol, Lansoprozol, breite Palette an Handelsnamen bedenken! [9]
Medikation mit Calcitonin oder Lachscalitonin	Therapie zur Vermeidung eines beschleunigten Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen; Palette an Handelsnamen und Verwendung als Nasenspray bedenken!
Paraneoplastisches Syndrom	Insbesondere alle neuroendokrinen Tumoren, z. B. Karzinoid, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Chronischer Alkoholismus	Auch nach 3-wöchiger Alkoholkarenz [8]
Autoimmunthyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis	
Bakterielle Entzündung	Procalcitonin als Marker einer bakteriellen Infektion
Schwere Allgemeinerkrankung	

AB WELCHEM GRENZWERT GILT CALCITONIN ALS ERHÖHT?

Die Grenzwerte unterscheiden sich jeweils nach der eingesetzten Bestimmungsmethode. Grundsätzlich liegen die Referenzwerte für das basale Calcitonin bei Männern höher als bei Frauen [9, 17], in unserem Labor bei < 5 pg/ml für Frauen und < 8,4 pg/ml für Männer. Diese Geschlechtsabhängigkeit ist auch bei der Beurteilung der empfohlenen Grenzwerte für eine Thyroidektomie zu beachten.

Eine Hypercalcitoninämie sollte in einer zweiten Messung bestätigt werden.

Eine Erhöhung des Calcitoninspiegels bis 20 pg/ml kann durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC), eine C-Zell-Hyperplasie, ein paraneoplastisches Syndrom (z. B. neuroendokrine Tumoren), Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie, eine Medikation mit Protonenpumpen-inhibitoren, Alkoholkrankheit, eine bakterielle Infektion oder eine schwere Allgemeinerkrankung hervorgerufen werden.

Folgende Grenzwerte für den basalen Calcitoninspiegel werden für die Entscheidung für eine Operation empfohlen:

- Klinischer Graubereich (Frauen):
20–30 pg/ml
- OP-Empfehlung (Frauen):
> 30 pg/ml
- Klinischer Graubereich (Männer):
30–60 pg/ml
- OP-Empfehlung (Männer):
> 60 pg/ml

Bei Werten im klinischen Graubereich sollten Kontrollmessungen im Abstand von 3 - 6 Monaten erfolgen. Steigende Calcitoninspiegel sprechen dann für ein MTC mit der Folge einer OP-Empfehlung. Bei einer Entfernung eines MTC bei Calcitoninwerten bis 100 pg/ml kann eine biochemische Heilungsrate von nahezu 100 % angenommen werden. [2]

SONOGRAPHIE DER SCHILDDRÜSE

Die Studie von Karanakis et al. [18] hat gezeigt, dass erhöhte basale Calcitonin-Spiegel > 10 pg/ml bei 1,7 % der Gesunden und bei 6,8 % der Patienten mit einer Schilddrüsenentzündung gefunden werden, ohne dass sich hierunter ein MTC verbirgt.

Es kann also hilfreich sein, das Calcitonin-Screening auf Patienten mit definierten sonomorphologischen Befunden zu begrenzen.

TYPISCHE SONOGRAPHISCHE BEFUNDE FÜR DAS MTC SIND:

- Der echoarme Knoten
- Das Fehlen eines Halo-Zeichens (Pseudokapsel eines Schilddrüsenknotens)
- Intranoduläre Verkalkungen (Mikroverkalkungen)
- die intranoduläre Hypervaskularisation

Da die kurativ behandelbaren MTC häufig im Durchmesser weit unter 1 cm messen, werden Verkalkungen in einem sehr kleinen MTC selten zu erfassen sein.

Ein Calcitonin-Screening wird nicht zu empfehlen sein, wenn der Herdbefund sonomorphologisch oder dopplersonographisch eindeutig einer Zyste zuzuordnen ist oder wenn szintigraphisch die Zuordnung zu einer fokalen Autonomie gelingt.

FEINNADELPUNKTION

Da durch das Calcitonin-Screening überwiegend kleine MTC erfasst werden, erreichte die Feinnadelpunktion und zytologische Aufarbeitung nur eine begrenzte Sensitivität um 60 %, abhängig von der Tumorgroße [13, 19].

Wird im Einzelfall eine Feinnadelpunktion durchgeführt, sollte neben den luftgetrockneten Ausstrichen in Absprache mit der untersuchten Einrichtung für Zytopathologie zusätzlich ggf. ein flüssiges, gepuffertes Transportmedium Verwendung finden. Material in einem flüssigen Transportmedium kann für den Calcitonin-Nachweis verwendet werden.

WANN MOLEKULARGENETISCHEN TEST VERANLASSEN?

Wird ein MTC festgestellt, gilt die Differenzierung zwischen einem sporadischen und einem hereditären MTC als obligat. Hierbei geht es um die Suche nach einer Punktmutation im Chromosom 10 (RET-Proto-Onkogen).

Derzeit bekannt sind Mutationen in mindestens 14 verschiedenen Codons. Nach einer europäischen Multicenter-Studie [20] stellt die Mutation im Codon 634 die häufigste Form des hereditären MTC dar, die sich im Mittel um das 10. Lebensjahr, spätestens aber bis zum 20. Lebensjahr manifestiert.

Mutationen im Codon 768, 790, 791, 804 oder 891 gehen mit der Manifestation eines hereditären MTC in einem späteren Lebensalter einher, sind aber sehr selten. Insgesamt weist das Calcitonin-Screening bei den Patienten mit Schilddrüsenknoten im mittleren oder höheren Alter überwiegend die sporadische Form des MTC nach [21].

Allerdings werden bei Vorliegen von sogenannten low-risk RET-Mutationen mit geringer Penetranz für ein klinisch manifestes MTC (z. B. Codon 791) auch nach dem 45. Lebensjahr Erst Diagnosen von Indexpatienten mit familiären Varianten eines MTC gestellt. Die Mutation im Codon 791 ist vergleichsweise häufig und wurde auch in Kontrollgruppen mit normwertigen Calcitonin-Spiegeln gefunden [21].

Letztlich kann der präoperative Ausschluss einer hereditären Form des MTC die Frage der Dignität bei der Hypercalcitoninämie nicht klären.

Ist die Operationsindikation bei Hypercalcitoninämie gestellt, gibt es jedoch zwei gute Argumente, den molekulargenetischen Test bereits präoperativ zu veranlassen.

RESEKTIONSAUSMASS

Bei vorhandener Mutation im RET-Proto-Onkogen kann jede verbliebene C-Zelle in einem Schilddrüsenrest zum Ausgangspunkt für ein späteres MTC werden und die Thyroidektomie mit Entfernung auch kleinster dorsaler und lateraler Kapselreste ist Pflicht.

Jedoch ist auch beim sporadischen MTC die Thyroidektomie mit zentraler Lymphadenektomie die Standardtherapie.

BEWERTUNG DES HISTOPATHOLOGISCHEN BEFUNDES IM FALLE EINER CCH

Beim histologischen Befund einer CCH wird erst der molekulargenetische Test darüber entscheiden, ob eine Präkanzerose vorliegt. Organisatorisch sollte durch eine Mutationsanalyse eine eindeutig indizierte Operation nicht über einen längeren Zeitraum verzögert werden.

CALCITONIN-MESSUNG MIT ZEITLICHEM ABSTAND ZUR OPERATION

Es wird eine ausreichende Bedenkzeit zwischen Aufklärung und Therapiedurchführung empfohlen, auch um ggf. die Zweitmeinung eines Experten einzuholen.

Eine gezielte Calcitonin-Bestimmung vor jeder Schilddrüsenoperation wegen Knotenstruma, kaltem Knoten oder bei zervikaler Lymphadenopathie wird als notwendig erachtet.

KONSEQUENZEN FÜR DIE VERSORGUNG

Die Notwendigkeit einer gezielten Calcitonin-Bestimmung ist zu bejahen, wenn eine der folgenden Voraussetzungen vorliegt [22]:

- Vorliegen einer Knotenstruma.
- Kombination der sonomorphologischen Befunde eines echoarmen Schilddrüsenknotens mit Mikroverkalkungen und fehlendem Halo.
- In der Eigenanamnese Erkrankungen, die auf eine multiple endokrine Neoplasie hinweisen könnten (z. B. Phäochromozytom als singulärer Befund oder in Kombination mit einem primären Hyperparathyreoidismus).
- Positive Familienanamnese für die hereditäre Form eines MTC (zusätzlich Gen-Analyse, Diagnostik hinsichtlich einer multiplen endokrinen Neoplasie, Beratung hinsichtlich einer prophylaktischen Thyreoidektomie, Vorstellung beim Endokrinologen).
- Therapierefraktärer Durchfall. 10–20 % der Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom haben diese Durchfälle [29].
- Unklare CEA-Erhöhung. Klinisch manifeste medulläre Schilddrüsenkarzinome haben neben einer Calcitonin-Erhöhung eine CEA-Erhöhung [29].

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Knotenstruma sowie bei Nachweis eines echoarmen Schilddrüsenknotens (keine Zyste, keine fokale Autonomie) ist unabhängig von dem Knotendurchmesser die Durchführung einer Calcitonin-Bestimmung zu befürworten, da im Falle eines frühzeitig entdeckten MTC eine effektive Therapie mit sehr hohen Heilungsraten zur Verfügung steht.

QUELLENANGABEN / LITERATUR

- Papini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J W A, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154, 787–803, 2006.
- Raue KF, Schott M, Raue F: Empfehlungen zum Calcitonin-Screening bei Struma nodosa: Chance auf eine Frühdiagnose des sporadischen medullären Schilddrüsen-Karzinoms. *Endokrinologie Informationen, Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*. Mai 2018; 21–23
- Allelein et al.. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer, *Horm Metab Res* 2018;50:23–28
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf)*. 48(3):265–73, 1998.
- Machens A, Schneyer U, Holzhausen H J, Dralle H: Prospects of Remission in Medullary Thyroid Carcinoma According to Basal Calcitonin Level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (4): 2029–2034, 2005.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Cosio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iaconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F: Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (1): 163–168, 2004.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E, Baldi G, Barrella M, Barbagallo M. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res*. 21(3):406–12, 2006.
- Vantghem MC, Danel T, Marcelli-Tourvieille S, Moriau J, Leclerc L, Cardot-Bauters C, Docao C, Carnaille B, Wemeau JL, D'Herbomez M. Calcitonin levels do not decrease with weaning in chronic alcoholism. *Thyroid*. 17(3):213-7, 2007.
- Özgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yılmaz C, Tüzün M, Yetkin E, Tunçyürek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid*. 9(6):579–82, 1999.
- Hahn JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*. 11(1):73–80, 2001.
- Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest*. 29(5):427–37, 2006.
- Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 42(5):453–60, 1995.
- Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(2):338–41, 1997.
- Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr;78(4):826–9, 1994.
- Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(5):1589–93, 1997.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E, Baldi G, Barrella M, Barbagallo M. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res*. Mar;21(3):406–12, 2006.
- Saller B, Görges R, Reinhardt W, Haupt K, Janssen OE, Mann K. Sensitive calcitonin measurement by two-site immunometric assays: implications for calcitonin screening in nodular thyroid disease. *Clin Lab*. 48(3-4):191–200, 2002.
- Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(2):515–9, 2004.
- Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 91(1):56–60, 2005.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 349(16):1517–25, 2003.
- Vierhapper H, Bieglmayer C, Heinze G, Baumgartner-Parzer S. Frequency of RET proto-oncogene mutations in patients with normal and with moderately elevated pentagastrin-stimulated serum concentrations of calcitonin. *Thyroid*. 14(8):580–3, 2004.
- Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum—is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab*. 89(2):511–4. Review, 2004.
- L. Thomas. *Labor und Diagnose*. 8. Auflage 2012.



LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

REGIONALLABORE

BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275

FREIBURG

Berliner Allee 2
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510

GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4
35394 Gießen
T +49 641 300210
F +49 641 30021100

INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214

JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338

KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 5940
F +49 8131 594109

KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1
76199 Karlsruhe
T +49 721 6277500
F +49 721 6277900

MAINZ

Wallstraße 3-5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844

MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618

SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142

ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a
66386 St. Ingbert
T +49 6894 9550100
F +49 6894 9550109

WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99