

Aus der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Vergleich der Wertigkeit von Procalcitonin (PCT) mit
carcinoembryonalem Antigen (CEA) und Calcitonin (CT) bei
Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ahmed Hossam Abdelhameed Hassan Khalil
(2023)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Feldkamp

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel

Deutsche Zusammenfassung:

Ziel dieser Studie war, die Wertigkeit von Procalcitonin als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom zu untersuchen. Trotz mehrerer Studien, die die hohe Sensitivität und Spezifität von Procalcitonin für die Diagnose und Nachsorge von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zeigen konnten, wird Procalcitonin bisher statt des etablierten Tumormarkers Calcitonin als Tumormarker für die Früherkennung und Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms kaum eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurde in einem Kollektiv von 60 Patienten (42 Frauen, 18 Männer) mit histologisch nachgewiesenem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die in der endokrinologischen Ambulanz des Klinikum Bielefeld betreut wurden, retrospektiv die Wertigkeit von Procalcitonin als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 65 Jahren (Range: von 18 bis 88 Jahren). Über einen Zeitraum von vier Jahren konnten Procalcitonin und Calcitonin Werte mit dem klinischen Verlauf abgeglichen werden. Die erhobenen Daten bestätigen eine sehr gute Korrelation ($r=0,874$, $p<0.001$) zwischen Calcitonin und Procalcitonin. In einem Teil der Fälle ohne bildgebenden Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder Metastasen war lediglich Calcitonin nachweisbar. Bei allen Patienten mit nachweisbarer Tumormasse war Procalcitonin ebenso wie Calcitonin detektierbar.

In Zusammenschau der vorliegenden Studienergebnisse sowie der bisherigen Studienresultate konnte festgestellt werden, dass die Kombination aus der Calcitonin- und Procalcitonin-Analyse als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zur jeweiligen Einzelmessung mit einer erhöhten Sensitivität und Spezifität einhergeht.

Im Rahmen der Früherkennung sowie Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms sollte daher zukünftig die zuvor genannte Kombination der Einzelmarker erwogen werden.

Summary

The purpose of this study was primarily to examine the utility of procalcitonin as a tumor marker in medullary thyroid carcinoma. Despite many studies that demonstrated the excellent sensitivity and specificity of procalcitonin for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid carcinoma patients, procalcitonin could not till now calcitonin as a tumor marker for the early detection and follow-up of medullary thyroid carcinoma patients.

In the present study, the value of procalcitonin as a tumor marker in medullary thyroid carcinoma was retrospectively examined in a collective of 60 patients (42 women, 18 men) with histologically proven medullary thyroid carcinoma who were cared for in the endocrinological outpatient department of the Bielefeld Hospital. The patients had a mean age of 65 years (range: 18 to 88 years). Over a period of four years, procalcitonin and calcitonin values could be compared with the clinical course. The collected data confirm a very good correlation ($r= 0.874$, $p<0.001$) between calcitonin and procalcitonin. In some of the cases without imaging evidence of tumor recurrence or metastases, only calcitonin was detectable. In all patients with a detectable tumor mass, procalcitonin was detectable together with calcitonin.

Interpreting the existing study results as well as previous studies in this field, it is to conclude that the combination of calcitonin in addition to procalcitonin analysis as tumor markers in medullary thyroid carcinoma is associated with increased sensitivity and specificity compared to individual measurement. The previously mentioned combination of the two individual markers should therefore be considered in the future as the corner stone of screening test and follow-up care of Medullary thyroid carcinoma.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Einführung und Zielsetzung.....	1
1.2 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse	2
1.3 Struma.....	6
1.4 Schilddrüsentumore	7
1.5. Medulläres Schilddrüsenkarzinom	13
2. Fragestellung	19
3. Patienten und Methodik/Datenerfassung	19
3.2. Patienten	19
3.3. Methodik	27
4. Ergebnisse.....	28
5. Diskussion	52
6. Literatur-und Quellenverzeichnis.....	60
7. Anhang	66
8. Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

A. - Arteria

Aa: - Arteriae

bCT: basales Serum-Calcitonin

AUC: Die Fläche unter der ROC Kurve (Area Under the Curve)

BMI: Body-Mass-Index

CT: Calcitonin

CEA: Carcinoembryonales Antigen

CCH: C-Zell-Hyperplasie

ECLIA: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

MTC: medullary thyroid carcinoma, Medulläres Schilddrüsenkarzinom

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MEN: Multiple Endokrine Neoplasie

NIS: Natrium-Iodid-Symporter

PCT: Procalcitonin

PPI: Protonen-Pumpen inhibitoren

T3: Trijodthyronin

T4: L-Thyroxin

TRH: Thyrotropin Releasing Hormon

TSH: Thyreoidea stimulierendes Hormon

TPO: Thyreoidale Peroxidase

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptide

Hinweis

Sämtliche in dieser Arbeit erwähnte Personenbezeichnungen und Tätigkeiten sind geschlechtsneutral zu sehen.

1. Einleitung

1.1. Einführung und Zielsetzung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist eine maligne Erkrankung, die von den parafollikulären C-Zellen in der Schilddrüse ausgeht und etwa 5% der Schilddrüsenneoplasien ausmacht [1]. In der Mehrheit der Fälle tritt diese maligne Erkrankung als sporadischer Tumor auf, in etwa 25% der Fälle liegt eine hereditäre Form vor.

Die Diagnose des MTC stellt nach wie vor eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar.

Die zytologische Untersuchung von Feinnadelpunktaten benötigt ergänzende immunzytochemische Methoden die im Standardfall bei luftgetrockneten Ausstrichpräparaten nicht möglich sind. Die Sonographie erreicht keine ausreichend hohe Zuverlässigkeit.

Calcitonin (CT) wird ausschließlich von den C-Zellen produziert und ist daher ein guter Tumor-Marker in der Nachsorge des MTC. Präoperativ hat das Calcitonin bei bestimmten Cut-off Werten einen hohen positiven prädikativen Wert für das Vorliegen eines MTC.

Das postoperative Überleben von Patienten mit MTC korreliert stark mit den Verdopplungszeiten des Calcitonin-Wertes [2].

Die Bestimmung von CT hat jedoch mehrere Limitationen, einschließlich einer konzentrationsabhängigen biphasischen Halbwertszeit, einem schnellen in-vitro-Abbau durch Proteasen bei Raumtemperatur sowie dem Vorhandensein von verschiedenen Isoformen/Fragmenten. Eine direkte Weiterverarbeitung einer gekühlten Blutprobe ist daher notwendig [3]. Verschiedene kommerzielle Calcitonin-Assays produzieren unterschiedliche Ergebnisse und erschweren die Vergleichbarkeit der erhaltenen Calcitoninwerte [4].

Procalcitonin (PCT), das Prohormon von Calcitonin, ist frei von diesen Einschränkungen, wird aber derzeit nur als Sepsis Marker verwendet.

PCT ist ein 116-Aminosäurepeptid, das aus den C-Zellen der Schilddrüse stammt. Als Prohormon wird PCT enzymatisch zu Calcitonin gespalten und in den sekretorischen Granula der C-Zellen der Schilddrüse gespeichert. Es ist ein sehr stabiles Protein, das

konzentrationsunabhängig durch eine In-vivo-Halbwertszeit von 20-24 Stunden gekennzeichnet ist.

Bei Infektionen mit Bakterien, Protozoen und Pilzen kann das Procalcitonin-Gen auch in der Leber, den Nieren sowie im Fett- und Muskelgewebe aktiviert werden. Bei Infektionen wird so PCT gebildet und in die Blutbahn ausgeschüttet [5].

In ersten Studien wurde die Wertigkeit von PCT im Vergleich zu CT im Screening und in der Risikostratifizierung von MTC Patienten untersucht [6]. Dabei zeigten sich bei allen kommerziellen PCT-Assays gut vergleichbare Ergebnisse. PCT Proben unterliegen nicht der Kühlkette und sind in der klinischen Praxis daher leichter zu handhaben. Diese Eigenschaften könnten PCT ein großes Potential geben, CT als Marker für das MTC zu ersetzen.

1.2 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

1.2.1 Anatomie der Schilddrüse

Die beiden Schilddrüsenlappen liegen in Höhe des Kehlkopfes vor den oberen Trachealringen schmetterlingsförmig rechts und links neben der Trachea. Sie sind durch den Isthmus miteinander verbunden. Gelegentlich verläuft ein Ausläufer (Lobus pyramidalis) nach kranial in Richtung Zungengrund. Wesentliche Blutzuflüsse sind obere und untere Aa. thyreodalis. Die A. thyreoidea inferior wird auf beiden Seiten vom N. laryngeus recurrens gekreuzt [7, 8].

1.2.2 Physiologie der Schilddrüse

Bei der Schilddrüse handelt es sich um ein Organ, das die Hormone Thyroxin (T₄), Triiodthyronin (T₃) und Calcitonin produziert. Die Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ spielen eine große Rolle in der Regulation der Stoffwechselrate des Körpers. Ein völliger Mangel an Schilddrüsenhormon führt dazu, dass der Basalmetabolismus 40 bis 50 Prozent unter den Normalwert fällt. Extreme Hormonüberschüsse können den Grundumsatz um 60 bis 100 Prozent über den Normalwert erhöhen. Das durch die Schilddrüse sezernierte Calcitonin hat eine Bedeutung im Kalziumstoffwechsel.

Die Calcitonin produzierenden C-Zellen machen lediglich 0,1% aller epithelialen Zellen der Schilddrüse aus und liegen hauptsächlich im dorsolateralen Anteil der Schilddrüsenlappen, während die Pole der Lappen, der Isthmus sowie der Lobus Pyramidalis praktisch C-Zell-frei sind [9, 10].

Die Schilddrüse besteht aus einer großen Anzahl geschlossener Follikel, die mit Kolloid gefüllt und mit quaderförmigen Epithelzellen (Schilddrüsenfollikelzellen) ausgekleidet sind, die in das Innere der Follikel sezernieren (Abb. 1). Der Hauptbestandteil des Kolloids ist das Glykoprotein Thyreoglobulin, das die Schilddrüsenhormone enthält. Nachdem das Sekret in die Follikel gelangt ist, muss es über das Follikelepithel wieder in das Blut aufgenommen werden, um sich über den Blutkreislauf im Körper verteilen zu können. Die Schilddrüse hat einen Blutfluss, der ungefähr das Fünffache des Gewichts der Drüse pro Minute beträgt [11].

Die Schilddrüsenhormonproduktion wird im Wesentlichen durch die folgenden Mechanismen reguliert:

- Aktivität der 5'-Dejodinasen in peripheren Organen und der Hypophyse
- Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsen-Achse (TRH und TSH)

Aktivität der 5'-Dejodinasen in peripheren Organen und der Hypophyse:

5'-Dejodinierung führt zum biologisch aktiven T3 (Step-up Prozess): Die häufigste Enzymform ist die Typ-I-Dejodinase (Leber, Niere, Schilddrüse und Skelettmuskel). Ihre Aktivität wird bei schweren Allgemeinerkrankungen vermindert.

Eine weitere Enzymform ist die Typ-II-Dejodinase (Hypophyse). Sie wird bei T4-Mangel aktiviert und bei T4-Überschuss gehemmt.

Die 5-Dejodinierung führt zum biologisch inaktiven *reverse T3* (rT3) (Step-down Prozess) Die Typ-III-Dejodinase wird in der Plazenta, fetalen Leber und im ZNS produziert. Ihre Aufgabe besteht darin, unter anderem auch den Fötus vor einem T3-Überschuss zu schützen.

Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsen-Achse (TRH und TSH)

Das von den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens sezernierte Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH) erweist sich als sehr nützlicher physiologischer Marker der Schilddrüsenhormonwirkung. Der Schilddrüsenregelkreis ist ein klassisches Beispiel eines endokrinen Rückkopplungsmechanismus. Hypothalamisches TRH stimuliert die hypophysäre Produktion des TSH, welches wiederum die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone stimuliert.

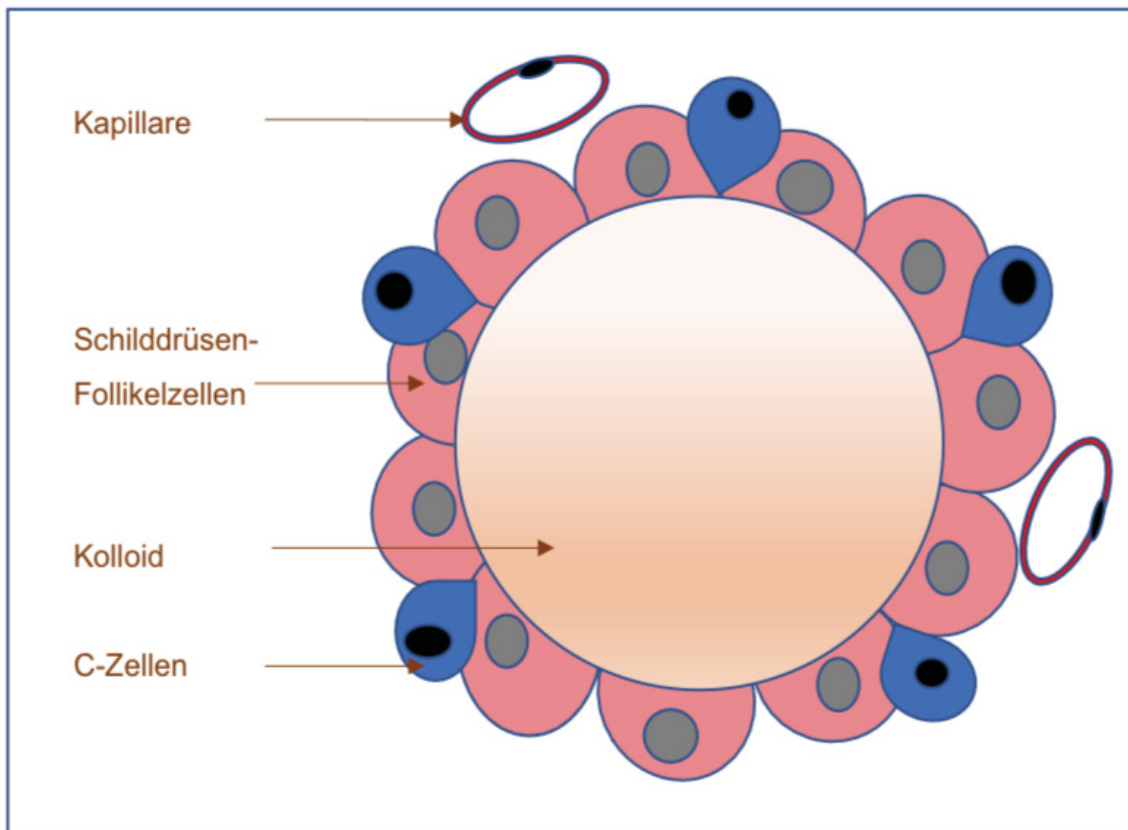
Hohe T3/T4 Werte führen zur Senkung des TSH-Spiegels, während niedrige T3/T4 Werte die Produktion von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen stimulieren.

Regulation der Hormonproduktion durch Jodangebot

Die Jodaufnahme ist der erste wichtige Schritt der Schilddrüsenhormonsynthese. Die Jodaufnahme wird durch den Natrium-Iodid-Symporter (NIS) vermittelt. Niedrige Jodspiegel erhöhen die Menge an NIS und stimulieren die Aufnahme, während hohe Jodspiegel die NIS Expression und Jodaufnahme supprimieren.

Nach Aufnahme von Jod in die Schilddrüse wird es unter Beteiligung der Schilddrüsenperoxidase (TPO) und Wasserstoffperoxid in einer oxidativen Reaktion organifiziert. Das reaktive Jodatome wird in ausgesuchten Tyrosinresten des Thyreoglobulins eingebaut. Abhängig von der Anzahl der Jodatome in den Jodtyrosinresten entsteht entweder T4 (vier Jodatome) oder T3 (3 Jodatome) [12, 13].

Abbildung 1: Schematische Zeichnung des Schilddrüsenfollikels



1.2.3 C-Zellen und C-Zell Hyperplasie

C-Zellen werden auch als parafollikuläre Zellen bezeichnet, denn diese Zellen befinden sich im Bindegewebe der Schilddrüse einzeln oder in Gruppen gelagert zwischen bzw. neben den Schilddrüsenfollikeln. Die C-Zellen entstammen der Neuralleiste [14, 15]. Der Name C-Zell leitet sich von ihrer Hauptfunktion ab: Die Sezernierung von Calcitonin. Calcitonin gehört zu den Peptidhormonen und ist aus 32 Aminosäuren aufgebaut. Beim Menschen hat Calcitonin kaum noch eine physiologische Bedeutung. Die Produktion erfolgt in gewisser Abhängigkeit von der Calciumkonzentration des Blutplasmas und bewirkt über eine Hemmung der Osteoklasten eine Senkung der Calciumkonzentration. Zudem fördert es indirekt die Calziumausscheidung über die Niere und hemmt die Calziumaufnahme über den Darm. Außerdem produzieren C-Zellen in sehr geringen Mengen andere Hormone bzw. Peptide wie Serotonin, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und Somatostatin, deren Funktion in der Schilddrüse noch nicht sicher geklärt ist. Spekuliert wurde allerdings, dass einige Mediatoren eine regulatorische Funktion auf die Produktion von Schilddrüsenhormonen in den Follikelepithelzellen ausüben[16].

Die C-Zell Hyperplasie (CCH) ist eine Vermehrung von C-Zellen. Die CCH ist definiert als das Vorhandensein von mehr als 50 immungefärbten C-Zellen bei 100-facher Vergrößerung pro Gesichtsfeld in mindestens einem Bereich, in dem die höchste C-Zelldichte zu erwarten ist. Die CCH kann eine Vorform einer neoplastischen Umwandlung beim hereditären Medullären Schilddrüsenkarzinom im Rahmen multipler endokriner Neoplasien (MEN) Typ 2 darstellen. Bei dieser autosomal dominant vererbten Mutation des RET-Protoonkogens kommt es zu unterschiedlich langer Latenz bis zur Entwicklung des MTC [17]. Eine physiologische und eine neoplastische CCH verhalten sich biologisch und morphologisch unterschiedlich. Die physiologische CCH kann nur mittels Immunhistochemie und quantitativer Analyse dargestellt werden. Dies steht im Gegensatz zur neoplastischen Form, welche über leicht bis mäßig atypische C-Zellen verfügt, die mit HE-gefärbten Schnitten identifiziert werden können. Daher hat die reine Anzahl der C-Zellen bei der neoplastischen CCH keine Relevanz [18].

Da C-Zellen CT produzieren, kann CT bei neoplastischer Umwandlung (d.h. bei Entwicklung eines MTC) als Tumormarker eingesetzt werden [19].

1.3 Struma

Als Struma wird eine Vergrößerung der Schilddrüse auf >25 ml bei Männern bzw. >18 ml bei Frauen bezeichnet. In Deutschland sind Schilddrüsenvergrößerungen und knotige Veränderungen der Schilddrüse häufig. Altersabhängig sind zwischen 20 bis 70% der Bevölkerung betroffen.

Klassifikation:

1.3.1 Morphologische Einteilung

- diffuse Struma - Struma nodosa

1.3.2 Klinische Einteilung

Die Struma wird in 3 Stadien eingeteilt (WHO-Einteilung):

- Stadium 0 keine Struma zu sehen oder zu palpieren
- Stadium 1 palpatorisch aber nicht sichtbare Struma bei normaler Kopfhaltung
- Stadium 2 bei normaler Kopfhaltung sichtbare Vergrößerung, die palpatorisch der Schilddrüse entspricht

1.3.3 Diagnostik

Entscheidend für die Abklärung einer Struma ist die Anamnese (Halsbestrahlung in der Vergangenheit, positive familiäre Anamnese für Schilddrüsentumore), die klinische Untersuchung, die laborchemische Untersuchung einschließlich TSH, T3, T4, Anti-TPO, Anti TG Antikörper, TRAK und Serum- Calcitonin sowie die sonographische Darstellung, die auch eine Volumetrie der Schilddrüse erlaubt.

Die Schilddrüsenszintigraphie erlaubt die Differenzierung zwischen aktiven und hypoaktiven Knoten. Die Mehrzahl der szintigrafisch hypoaktiven Knoten ist benigne, nur 2-5 % der Schilddrüsenknoten entsprechen einem Schilddrüsenkarzinom [20-22]. In der Regel sollen sonographisch suspekten Knoten ab 1 cm Größe punktiert werden. Die diagnostische Punktion ist außerdem bei suspekten Lymphknoten indiziert. Die zytologische oder histologische Untersuchung umfasst die Feinnadelaspiration und die Core -Nadelbiopsie [23-25].

In seltenen Fällen kann eine zusätzliche Diagnostik mit Computertomographie, Kernspintomographie und Positronen-Emissions Tomographie in Kombination mit der Computertomographie ergänzt werden [26].

1.4 Schilddrüsentumore

Die 2017 WHO Klassifikation von Schilddrüsentumoren

Histologische Typen und Varianten

Follikuläres Adenom (FA)

Varianten: hyperfunktionelles Adenom, FA mit papillärer Hyperplasie, Lipoadenom, FA mit bizarren Kernen, Siegelringzell-FA, klarzelligem FA, Spindelzell-FA und schwarzem FA

Hyalinisierender Trabekeltumor

Andere eingekapselte follikulär strukturierte Schilddrüsentumoren

Follikulärer Tumor mit ungewissem malignem Potenzial (FT-UMP)

Gut differenzierter Tumor mit ungewissem malignem Potenzial (WDT-UMP)

Nichtinvasives follikuläres Schilddrüsen-Neoplasma mit papillären Kernmerkmalen (NIFTP) Umstrittene Varianten: Mikro-NIFTP, onkozytisches NIFTP

Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Follikuläre Variante von PTC

Eingekapselte Variante von PTC

Papilläres Mikrokarzinom

Säulenzellvariante von PTC

Onkozytische Variante von PTC

Andere Varianten: diffuse sklerosierende, hochzellige, cribriform-moruläre, Hobnagel, PTC mit fibromatose- / fasziitisähnlichem Stroma, festtrabekuläre, onkozytische, spindelzellige, klarzellige und Warthin-ähnliche Varianten

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC),

Minimalinvasive FTC

Eingekapselte angioinvasive FTC

Weit invasive FTC C73

Varianten: Klarzellvariante, Siegelringzelltyp und FTC mit Glomeruloidmuster

Hürthle (onkozytische) Zelltumoren

Hürthle-Zelladenom

Hürthle-Zellkarzinom (HCC)

Minimalinvasives HCC

Eingekapseltes angioinvasives HCC

Invasives HCC

Schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)

Schlecht differenziertes onkozytisches Zellkarzinom

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC)

Varianten: sarkomatoide, riesenzellige, epitheliale, paucicelluläre, lymphoepitheliomartige und kleinzellige Varianten

Plattenepithelkarzinom

Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Varianten: papilläre, follikuläre (tubuläre / drüsenförmige), Spindelzellen, Riesenzellen, klare Zellen, onkozytische, melanotische, Plattenepithel-, amphikrine, paragangliomartige, angiosarkomartige und kleinzellige Varianten

Primäre C-Zell-Hyperplasie (neoplastische C-Zell-Hyperplasie und intraepitheliale Schilddrüsen-Neoplasie von C-Zellen)

Medulläres Mikrokarzinom

Gemischtes medulläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Varianten: Gemischte MTC und PTC, FTC, PDTC oder ATC

Mukoepidermoidales Karzinom

Sklerosierendes mukoepidermoidales Karzinom mit Eosinophilie

Muzinöses Karzinom

Ektopisches Thymom

Spindelepitheltumor mit thymusartiger Differenzierung

Intrathyroid Thymuskarzinom

Subtypen: Plattenepithelkarzinomtyp, Lymphoepitheliom oder Basaloidtyp, neuroendokriner Karzinomtyp [27]

Die TNM Klassifikation der WHO des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird durch das Alter und die Ausdehnung des Tumors aufgrund der unterschiedlichen Prognose wie folgt festgelegt:

TNM Klassifikation, Tabelle 1:

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1b	Tumor größer als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor größer als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3a	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3b	Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Aorta Carotis
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N0a	Histologische Untersuchung von 1 oder mehr Lymphknoten mit benignem Befund
N0b	Keine radiologischen oder klinischen Hinweise auf loko-regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Levels VI oder VII: prätracheal und paratracheal und präalaryngeale oder oberes Mediastinum
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Einteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome und Stadien:

Papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom bei Patienten unter 55 Jahren:

Stadium I papillär und follikulär (jedes T, jedes N, M0)

Im Stadium I des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist der Tumor beliebig groß, befindet sich in der Schilddrüse oder hat sich auf das nahegelegene Gewebe und Lymphknoten ausgebreitet. Es hat noch keine Fernmetastasierung in andere Organe stattgefunden.

Stadium II papillär und follikulär (jede T, jede N, M1)

Im Stadium II des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist der Tumor von beliebiger Größe und das Karzinom hat in andere Organe wie z.B. Lunge oder Knochen metastasiert. Lymphknotenmetastasen können vorhanden sein.

Papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom bei Patienten über 55 Jahren:

Stadium I papillär und follikulär (T1, N0/NX, M0)

Im Stadium I des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist das Karzinom auf die Schilddrüse begrenzt und der Tumor ist 2 cm oder kleiner.

Stadium II papillär und follikulär (T1, N1, M0 oder T2, N1, M0 oder T3a/T3b, jede N, M0)

Im Stadium II des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist das Karzinom auf die Schilddrüse begrenzt und der Tumor ist größer als 2 cm, aber nicht größer als 4 cm.

Stadium III papillär und follikulär (T4a, jede N, M0)

Das Stadium III des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist folgendermaßen definiert:

- Der Tumor ist größer als 4 Zentimeter und befindet sich nur in der Schilddrüse oder ein Tumor von beliebiger Größe hat sich in Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet, jedoch nicht in Lymphknoten, oder
- der Tumor ist beliebig groß und das Karzinom kann sich auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse und auf Lymphknoten in der Nähe der Luftröhre oder des Kehlkopfs ausgebreitet haben.

Stadium IV papillär und follikulär

Der papilläre und follikuläre Schilddrüsenkrebs im Stadium IV wird in die Stadien IVA, IVB und IVC unterteilt.

In dem Stadium **IV A** wird eine der folgenden gefunden (**T4b, jede N, M0**)

O Der Tumor ist beliebig groß und das Karzinom hat sich außerhalb der Schilddrüse auf Gewebe unter der Haut, der Luftröhre, der Speiseröhre, dem Kehlkopf und / oder dem Nervus Rekurrens ausgebreitet; das Karzinom kann sich auf nahegelegene Lymphknoten ausgebreitet haben; oder

O der Tumor ist beliebig groß und das Karzinom kann sich auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet haben. Das Karzinom hat sich auf einer oder beiden Seiten des Halses oder mediastinal auf Lymphknoten ausgebreitet.

Im Stadium **IV B (jedes T, jedes N, M1)** hat das Karzinom in andere Organe wie Lunge und Knochen metastasiert und kann in Lymphknoten metastasiert haben.

Anaplastisch

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome wachsen sehr schnell und haben häufig bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung metastasiert.

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom im Stadium IV ist in die Stadien IVA, IVB und IVC unterteilt.

- Im Stadium IVA (T1–T3a, N0/NX), M0 ist das Karzinom auf die Schilddrüse begrenzt und kann in Lymphknoten metastasiert haben.
- Im Stadium IVB (T1–T3a, N1, M0 oder T3b, jedes N, M0 oder T4, jedes N, M0) hat sich das Karzinom auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet und kann in Lymphknoten gestreut haben.
- Im Stadium IVC (jedes T, jedes N, M1, hat sich das Karzinom auf andere Organe wie Lunge und Knochen ausgebreitet und kann sich in Lymphknoten ausgebreitet haben [28].

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Stadium I (T1, N0, M0)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist begrenzt auf die Schilddrüse und ist 2 cm oder kleiner.

Stadium II (T2, N0, M0 oder T3, N0, M0)

Für das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Stadium II gilt:

- Der Tumor ist größer als 2 cm und auf die Schilddrüse begrenzt oder
- der Tumor ist beliebig groß und hat sich auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet, jedoch nicht auf Lymphknoten.

Stadium III (T1–3, N1a, M0)

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom im Stadium III ist der Tumor von beliebiger Größe, hat in Lymphknoten in der Nähe der Luftröhre und des Kehlkopfs metastasiert und kann sich auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet haben.

Stadium IV

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Stadium IV wird in die Stadien IVA, IVB und IVC unterteilt.

Im Stadium IVA wird eine der folgenden Szenarien gefunden (T4a, jede N, M0 oder T1–3, N1b, M0):

- Der Tumor ist beliebig groß und das Karzinom hat sich außerhalb der Schilddrüse auf Gewebe unter der Haut, der Luftröhre, der Speiseröhre, dem Kehlkopf und / oder dem Rekurrenz Nerv ausgebreitet; Das Karzinom kann sich auf Lymphknoten in der Nähe der Luftröhre oder des Kehlkopfes ausgebreitet haben; oder
- Der Tumor ist beliebig groß und das Karzinom kann sich auf Gewebe außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet haben. Das Karzinom hat sich auf einer oder beiden Seiten des Halses ausgebreitet oder hat in mediastinale Lymphknoten metastasiert.

Im Stadium IVB (T4b, jede N, M0) hat der Tumor in das Gewebe vor der Wirbelsäule, die Karotiden oder die mediastinalen Gefäße metastasiert. Das Karzinom kann sich auf Lymphknoten ausgebreitet haben.

Im Stadium IVC (jede T, jede N, M1) ist der Tumor beliebig groß und das Karzinom hat in andere Organe wie Lunge und Knochen metastasiert und kann in Lymphknoten metastasiert sein.

1.5. Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Etwa 4% aller Schilddrüsenkarzinome bei den Frauen und 7% bei den Männern sind medulläre Karzinome [29]. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) entsteht als neuroendokriner Tumor aus den Calcitonin-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse (Synonym C-Zell-Karzinom).

Das MTC kommt sporadisch oder familiär vor. Familiäre Formen sind die MEN-2A, und die MEN-2B Erkrankung sowie das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom ohne andere Merkmale einer MEN [30-32]. Grundsätzlich ist das MTC bei der MEN -2B Erkrankung aggressiver als bei der MEN- 2A Form und das familiäre MTC aggressiver als sporadische MTC. Alle Patienten mit MTC sollten nach vorheriger humangenetischer Beratung auf RET-Protoonkogen-Mutationen getestet werden. Bei Vorhandensein einer Mutation sollte eine genetische Beratung und Testung der Familienmitglieder angeboten werden. Die Therapie erfolgt primär chirurgisch. Im Gegensatz zu Tumoren der Schilddrüsenfollikelzellen nehmen diese Tumore kein Radiojod auf, daher spielt die Radiojodtherapie in der Behandlung des MTCs keine Rolle [33-35].

Bei symptomatischen metastasierten Patienten haben gezielte Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib und Vandetanib im Rahmen der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen zunehmenden hohen Stellenwert.

Bestrahlung und systemische Chemotherapie können bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in palliativer Intention eingesetzt werden [36]. Beide Therapieformen sind jedoch beim MTC nur von geringer Wirkung.

1.5.1 Biomarker des medullären Karzinoms

Calcitonin:

Calcitonin (Synonym Thyreocalcitonin) ist ein durch die C-Zellen der Schilddrüse produziertes Polypeptid aus 32 Aminosäuren. Die Ausschüttung erfolgt proportional zur Calciumkonzentration des Blutplasmas und bewirkt eine schnelle und kurze Senkung der Calcium- und Phosphatkonzentration. Dies entspricht einer antagonistischen Wirkung zum Parathormon. Die physiologische Wirkung von Calcitonin beim Menschen ist gering.

Während des Wachstums hemmt Calcitonin die Osteoklastenaktivität, im Erwachsenenalter fördert es den Calcium-Einbau ins Osteoid und reguliert in den Nieren und im Darm eine erhöhte Ausscheidung von Calcium-, Phosphat- und Natriumionen [37]. Daher wird Calcitonin als Medikament in der Therapie der Osteoporose, beim Morbus Paget des Knochens und bei der Hypercalcämie eingesetzt. Die CT Bestimmung hat ihre klinische Bedeutung in der Früherkennung sowie der Nachsorge des MTC [38-40].

Bei nicht-thyreoidalen Tumoren (z.B. kleinzelliges Bronchial-Karzinom, Mamma-Karzinom) kann Calcitonin paraneoplastisch produziert werden [41-43].

Unspezifisch erhöhte Werte können z.B. bei perniziöser Anämie mit hohen Gastrinwerten, nach Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, bei chronischer Niereninsuffizienz, bei Rauchern sowie im letzten Trimenon einer Schwangerschaft auftreten [44-47].

Protonenpumpenhemmer (PPI) hemmen die Magensäuresekretion. Dieser Effekt ermöglicht die Heilung von Magengeschwüren, die Therapie von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD), Barrett-Ösophagus und des Zollinger-Ellison-Syndroms sowie die Behandlung von *Helicobacter pylori* als Teil einer Kombinationstherapie [48].

Nach PPI Einnahme können sich die Gastrinspiegel erhöhen. Gastrin und Pentagastrin stimulieren Schilddrüsen-C-Zellen und erhöhen den Calcitoninspiegel im Serum [49].

In verschiedenen Studien konnte der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Höhe der Calcitoninspiegel dargestellt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden hohe Serum-Calcitoninspiegel gemessen. Serum-Calcitonin korrelierte direkt mit dem Verhältnis von Phosphat zu Gesamtcalcium. Bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz wird Phosphat nicht ausreichend renal ausgeschieden. Die intestinale Aufnahme von Phosphat kann wahrscheinlich nicht kompensierend reduziert werden. Phosphat wird mit Kalzium vermehrt aus dem Knochen freigesetzt [50, 51].

Es ist bekannt, dass mehrere physiologische sowie pathologische Zustände das Serum-CT erhöhen können. Aus diesem Grund bedeutet die Messung eines erhöhten Serum-

CT keine sofortige Operationsnotwendigkeit. Solange nur leicht erhöhte CT Werte bestehen und keine für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom typischen sonographischen Auffälligkeiten vorhanden sind, soll zunächst eine Abklärung anderer Ursachen erfolgen. Stimulationstests von CT-Sekretagogen (Pentagastrin- oder Calciuminfusion) sind möglich, aber in ihrer Wertigkeit umstritten. Pentagastrin steht als Diagnostikum seit einigen Jahren nicht mehr zur Verfügung, da die Produktion eingestellt wurde. Bisher liegen noch keine eindeutigen Cut-off Werte vor, die bei einem Calciumstimulationstest eindeutig ein MTC beweisen können. Bei Patienten mit anderen neuroendokrinen Tumoren als das MTC steigt der Serum-CT-Spiegel als Reaktion auf Pentagastrin- oder Calciumstimulation nicht an. In dieser Situation kann der Calciumstimulationstest einen differentialdiagnostischen Beitrag leisten. Das CT-Screening von Schilddrüsenknoten ist ein wichtiger Test für die Früherkennung von MTC. Stimulationstests können zur Bestätigung beitragen, sind aus heutiger Sicht aber nicht erforderlich, da basale Cut-off Werte für Calcitonin erarbeitet wurden, bei denen das Vorliegen eines MTC wahrscheinlich ist und eine Operation empfohlen wird [52].

Gleichermaßen spielt CT eine zentrale Rolle bei der postoperativen Nachsorge des MTC. Das heißt, dass eine postoperative Normalisierung des Serum-CT-Spiegels mit einem günstigen Ergebnis verbunden ist. Andererseits bedeuten postoperativ messbare CT-Werte eine Persistenz von CT-produzierenden Zellen und somit die Persistenz von Tumorgewebe. Abhängig von den postoperativen Serum-CT-Spiegeln können bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) von Hals und Thorax, Magnetresonanztomographie (MRT) und Ultraschall (US) der Leber, Knochenszintigraphie und Positronenemissionstomographie (PET) / CT sinnvoll sein, um Metastasen nachweisen zu können. Durch Berechnung der Verdopplungszeit des Tumormarkers CT aus Messungen des CT im Serum über mehrere Zeiträume kann die Wachstumsrate von MTC-Metastasen abgeschätzt werden [52, 53].

Cut-off-Werte für basales Serum-Calcitonin (bCT)

Die Basal-CT-Messung wird häufig für die präoperative Diagnose des MTC verwendet. Die derzeit häufig benutzten bCT- Cut-off-Werte für die Identifizierung von MTC liegen bei Männern bei ≥ 46 pg / ml (Sensitivität: 93,6%, Spezifität: 95,0%) und bei Frauen bei ≥ 35 pg / ml (Sensitivität: 87,3%, Spezifität: 87,5%) [52].

Pentagastrin-Stimulationstest

Der Pentagastrin-Stimulationstest war lange Zeit der Grundstein für die Primärdiagnose eines MTCs bei suspektem sonographischem Befund und niedrigen bis moderat erhöhten Calcitoninwerten. Patienten mit MTC zeigen einen deutlich stärkeren Anstieg des Calcitonin-Spiegels nach intravenöser Gabe von Pentagastrin als Normalpersonen. Die Heilung eines MTC wurde durch einen negativen Pentagastrin-Test demonstriert [54]. Heute ist der Test nicht mehr erhältlich, alternativ wird aktuell ein Calcium-Stimulationstest verwendet.

Calcium-Stimulationstest

Blutproben für die CT-Bestimmung werden vor und 2, 5, 8 und 15 Minuten nach einer schnellen Injektion von 2,5 mg Calcium pro kg Körpergewicht (Ca-Gluconat 10%) [10 ml enthalten Ca-Gluconat 2,25 mmol] entnommen. Wenn das CT den geschlechtsabhängigen Grenzwert überschreitet (Es gibt differenzierte bCT- und stimuliert CT-Werte bei Männern und Frauen), kann das MTC mit hoher Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden. Anschließend werden diese Patienten leitliniengerecht chirurgisch versorgt. Patienten unterhalb dieses Grenzwertes haben meist ein CCH oder ein MTC kleiner als 1 cm begrenzt auf die Schilddrüse.

Der Calcium-Stimulationstest erweist sich nicht nur bei der Abklärung von erhöhten CT-Werten als hilfreich, sondern auch nach der chirurgischen Behandlung von MTC's zur Überprüfung der Heilung, Rezidiven oder einer Persistenz [55]. Genaue cut-off-Werte zur Differenzierung zwischen Calcitonin-Erhöhungen benigner Genese und malignen Transformationen gibt es allerdings bisher nicht [56].

CEA und andere Biomarker

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) ist einer der ersten bekannten Tumormarker. Der CEA-Test sollte allerdings nicht allein zur Karzinomdiagnose verwendet werden, da seine Sensitivität gering ist. Außerdem können bei Patienten mit gutartigen Erkrankungen ebenfalls abnormale CEA-Werte auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer Malignität steigt jedoch direkt mit der CEA-Konzentration. CEA ist aufgrund der geringen Kosten ein praktischer Marker und kann mit anderen Tumormarkern oder diagnostischen Verfahren zur Diagnose oder im postoperativen Nachsorge-Schema eingesetzt werden. Das carcinoembryonale Antigen wird in sehr hoher Konzentration (z.T.>1000mg/l) insbesondere vom (hepatisch metastasierten) kolorektalen Karzinom, aber auch vom Bronchial-, Magen- und Ovarialkarzinom freigesetzt [57, 58]. Werte bis 1000 mg/l wurden außerdem beim Pankreas-, Mamma- und Leberzellkarzinom beobachtet [59].

In mehreren Studien wurde dargestellt, dass die CEA Werte bei MTC Patienten erhöht waren und sich nach kurativer chirurgischer Therapie wieder rückläufig zeigten. Außerdem konnten bei Nachweis von Rezidiven oder Metastasen ebenfalls erhöhte CEA Werte beobachtet werden. Aus diesem Grund wird CEA routinemäßig in der Tumornachsorge des MTC kontrolliert, da hohe Konzentrationen häufig mit einer Tumorprogression assoziiert sind [60]. Mit zunehmend steigenden CEA-Werten bei kaum steigenden oder sogar fallenden CT-Werten kann von einer zunehmenden Entdifferenzierung eines MTC ausgegangen werden mit einer dadurch sich verschlechternden Prognose. Die Verwendung von CEA zusätzlich zu CT als Tumormarker in der Diagnose des MTCs sowie in der Nachsorge ist von essentieller Bedeutung, um das Vorhandensein des MTCs beziehungsweise von Rückfällen oder Metastasen bei Patienten nach einer chirurgischen Behandlung aufgrund von MTC abzuschätzen [61, 62].

Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist ein Protein aus 116 Aminosäuren und das Prohormon des Calcitonins. Während das hormonell aktive CT ausschließlich in den C-Zellen der Schilddrüse nach spezifischer intrazellulärer proteolytischer Prozedur des Prohormons PCT gebildet wird, wird Procalcitonin bei bakteriellen Infektionen im ganzen Körper von infizierten Organen produziert. PCT wird in verschiedenen Zellen von Organen wie z.B. Leber, Nieren, Fettgewebe und Muskeln als Reaktion auf eine Sepsis exprimiert. Weiße Blutzellen produzieren nur in geringen Mengen PCT. Dies erklärt, dass man im Blut von septischen Patienten nach Chemotherapie und fast kompletter Eradikation der Leukozyten weiter hohe Procalcitonin-Werte findet. Die Produktion kann durch Interferon-Gamma, das unter anderem bei viralen Infektionen produziert wird, abgeschwächt werden. Bei einem gesunden Menschen ist der PCT-Spiegel im Blutkreislauf sehr gering ($< 0,05$ ng/mL). Erhöhte PCT-Spiegel im Blutkreislauf sind somit wichtige Indikatoren für mikrobielle Infektionen und ein leistungsstarker Marker für die Früherkennung einer Sepsis [63, 64].

In mehreren Studien wurde die Rolle von PCT als Tumormarker in Diagnose und Nachsorge von MTC's untersucht. PCT Tests wurde mit mehreren kommerziellen CT-Tests (Immulate[®], Liaison[®] und IRMA Medipan[®]) bei verschiedenen Gruppen von Patienten mit Hypercalcitoninämie verglichen. Dabei zeigte sich die diagnostische Sensitivität für MTC's von 100% mit PCT und IRMA-CT, jedoch nur 90% und 80% für zwei CT-Messsysteme (Immulate-CT[®] bzw. Liaison-CT[®]). Außerdem wiesen die PCT-Proben eine bessere Stabilität als die CT-Proben auf.

Verschiedene Cut-off- Werte wurden studiert. Ein PCT-Wert von weniger als 0,25 ng/ml kann mit hoher Wahrscheinlichkeit MTCs ausschließen. Ein nicht nachweisbares (<0,1 ng/ml) PCT bei MTC-Patienten in Remission und nachweisbare PCT-Werte bei persistierendem MTC (100% Sensitivität) wurden in verschiedenen Studien beobachtet [65].

Zusammenfassend wurde in den publizierten Studien bei MTC Patienten bei Nachweis eines Rezidivs ein positives PCT gemessen, während keiner der geheilten Patienten mit MTC einen auffälligen PCT-Wert aufwies.

Außerdem hatten unter den aktiven MTCs diejenigen mit stabiler Erkrankung die niedrigsten mittleren PCT-Werte, während Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Erkrankungen den höchsten Mittelwert aufwiesen [65].

Darüber hinaus war das PCT/ CT-Verhältnis ein genauer Prädiktor für das progressionsfreie Überleben und korrelierte mit dem klinischen Ergebnis [66].

Trotz der Studien, die PCT als zuverlässigen Tumormarker bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom identifizierte, konnte PCT das CT bisher nicht als Tumormarker beim MTC ersetzen [67] .

2. Fragestellung

1. Besteht im eigenen Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen CT und PCT?
2. Kann ein Zusammenhang mit dem Tumorstadium und der Höhe der PCT-Werte hergestellt werden?
3. Wird die diagnostische Spezifität- und Sensitivität der Bestimmung von PCT von Niereninsuffizienz, Rauchen und Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren beeinflusst?

3. Patienten und Methodik/Datenerfassung

3.1. Ethik Votum:

Die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte nach Einreichung der erforderlichen Unterlagen bzw. Information über die Studie. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Die Arbeit läuft unter die Studiennummer 5362. Eine Patienteninformation und Patienteneinwilligungserklärung wurde ausgestellt und von der Ethikkommission ebenfalls genehmigt.

3.2. Patienten

Die Patienten wurden im Rahmen der normalen Sprechstunde der Schilddrüsenambulanz des Klinikums Bielefeld in der Folge ihrer regulären Nachsorgetermine untersucht. Neben der klinischen Untersuchung und einer Sonographie des Halses wurden bei allen Patienten CT, CEA sowie PCT bestimmt. Es wurden alle Patienten mit erhöhten Calcitoninwerten in die Studie aufgenommen. Es wurden sowohl Patienten mit noch unklarer Calcitoninerhöhung als auch Patienten mit bereits bekanntem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Anschließend erfolgte eine retrospektive Analyse der Krankenakten dieser Patienten von 2015 bis 2019.

Die gesamte Studiengruppe bestand aus 68 Patienten. Das Patientenkollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

Insgesamt konnten 60 Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC (davon 18 Männer und 42 Frauen) identifiziert werden. Davon hatten 48 Patienten ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (16 Männer und 32 Frauen). Zwölf Patienten erkrankten an einem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom MEN 2 a und b (2 Männer und 10 Frauen). Vier Patienten (2 Männer und 2 Frauen) mit Mutation des RET-Protoonkogens die eine prophylaktische Thyreoidektomie erhalten haben sowie 4 Patienten mit C-Zell-Hyperplasie und Mutation des RET-Protoonkogens ohne Karzinomnachweis (1 Mann und 3 Frauen) wurden zusätzlich ausgewertet (Tabelle2).

Verschiedenen Studiengruppen mit Geschlechtsverteilung: Tabelle 2:

60 MTC Patienten	48 sporadisches MTC Patienten	12 MEN 2 MTC Patienten	4 Patienten, prophylaktische Thyreoidektomie bei Mutation des RET-Protoonkogens	4 Patienten mit C-Zell Hyperplasie
18 Männer/42 Frauen	16 Männer/32 Frauen	2 Männer/10 Frauen	2 Männer/2 Frauen	1 Mann/3 Frauen

Der Effekt einer eingeschränkten Nierenfunktion auf CT und PCT konnte bei vier Patienten mit sporadischem MTC untersucht werden: Ein Patient hatte eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 38 ml/min nach der MDRD-Formel entsprechend einem Stadium G3b. Ein Patient lag mit seiner GFR bei 41 ml/min (entspricht Stadium G3b) und ein Patient bei einer GFR von 54 ml/min (Stadium G 3a)

Ein Patient war dialysepflichtig erkrankt (Stadium G5) [68]. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Einteilung der amerikanischen Nierenstiftung (National Kidney Foundation NKF 2002). Die MDRD Formel (Modification of Diet Renal Disease) errechnet vereinfacht aus Alter und Kreatininwert die glomeruläre Filtrationsrate.

Der Einfluss einer Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) Einnahme auf CT sowie PCT konnte bei drei Patienten mit sporadischem MTC, drei Patienten mit MEN-2 Erkrankung und zwei Patienten mit Mutationen mit Ret-Protoonkogen ohne Karzinomnachweis untersucht werden.

Zusätzlich konnte der Einfluss des Rauchens bei drei rauchenden Patienten untersucht werden. Davon hatten zwei ein sporadisches MTC und ein Patient eine MEN-2 Erkrankung.

In der gesamten Gruppe betrug das mediane Alter 65 Jahre (min. 18 Jahre, max. 88 Jahre) (Tabelle 3, Abbildung 2). Unterteilt nach Geschlecht zeigte sich bei Männern ein medianer Altersgipfel von 71 Jahren (min. 31 Jahre, max. 84 Jahre) (Abbildung 3) und bei Frauen ein medianer Altersgipfel von 63,5 Jahren (min. 18 Jahre, max. 88 Jahre) (Abbildung 4).

Tabelle 3: Altersverteilung (Jahre) in den verschiedenen Studiengruppen

Gruppe Altersverteilung	Gesamt	Männer	Frauen	Sporadisch MTC	MEN-2	C-Zell hyperplasie	Prophylaktische Thyreoidektomie bei Mutation des RET- Protoonkogens	PPI	Nieren Insuffizienz	Raucher
	n=68	n=21	n=47	n=48	n=12	n=4	n=4	n=8	n=2	n=3
Median	65	71	63,5	68	61.5	41.5	57.5	81.5	71.5	56
Min.	18	31	18	34	24	18	31	43	63	50
Max.	88	84	88	82	82	54	84	86	80	70

*n: Patienten Anzahl

Abbildung 2: Altersverteilung nach Dekaden.

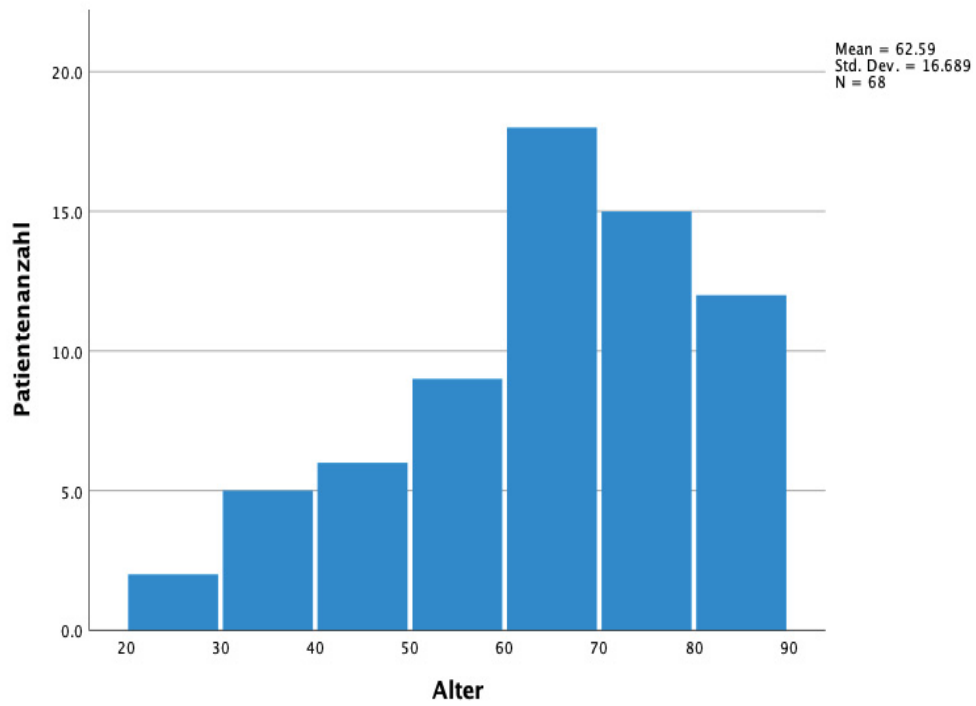


Abbildung 3: Altersverteilung bei männlichen Patienten nach Dekaden.

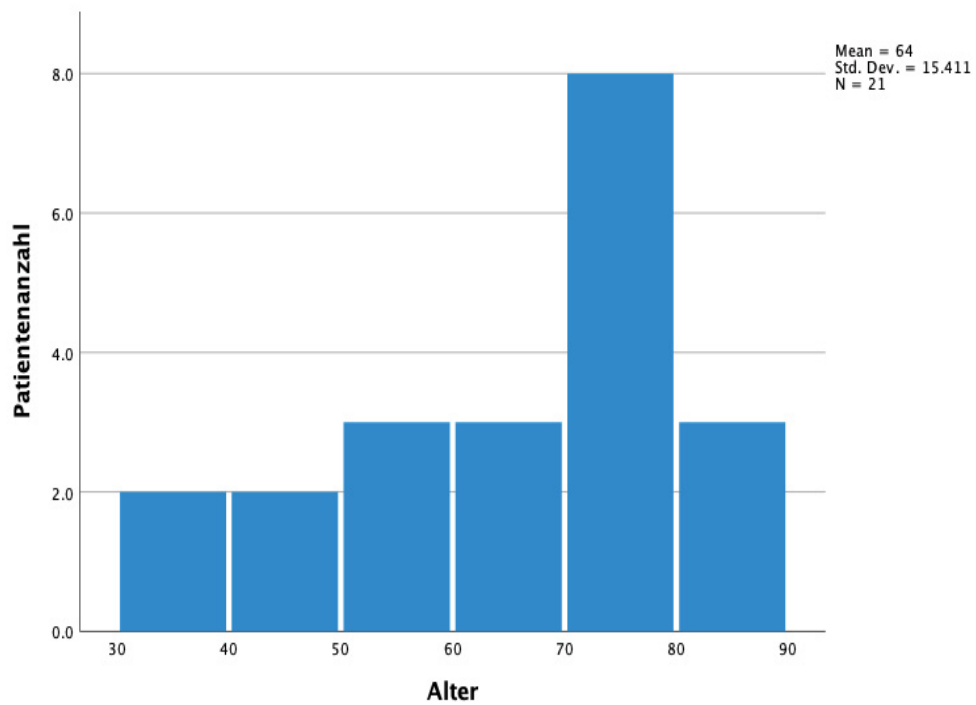
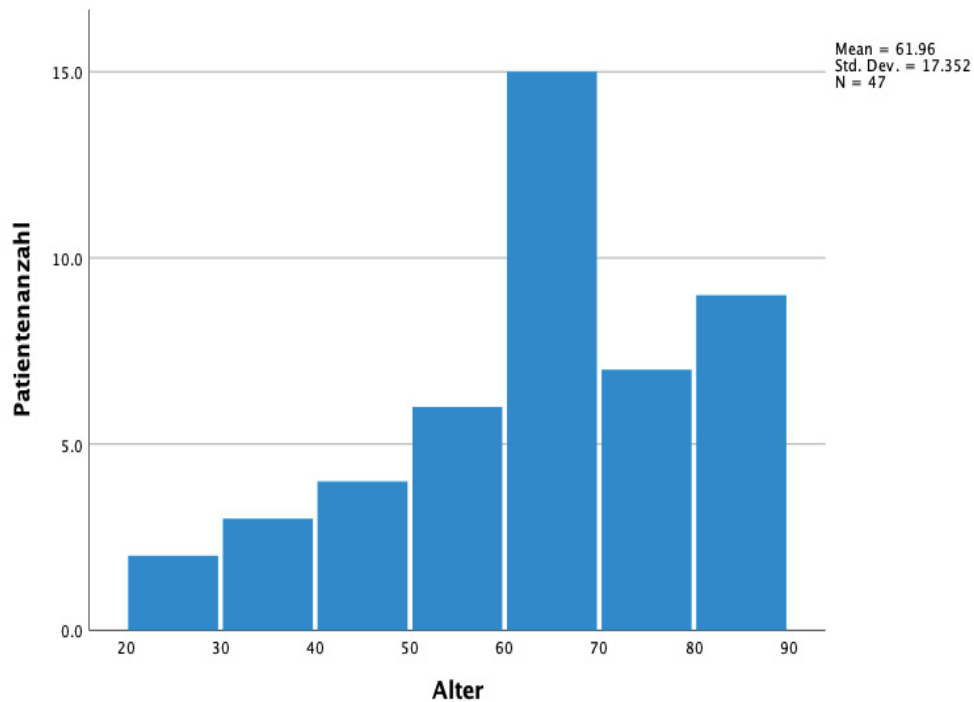


Abbildung 4: Altersverteilung bei weiblichen Patientinnen nach Dekaden.



Das Gewicht und die Größe lagen nicht bei allen Patienten vor, so dass der BMI nur bei 31 Patienten bestimmt werden konnte. Von den acht Männern waren nur drei übergewichtig, fünf Männer hatten ein normales Gewicht (Tabelle 4). Bei den 23 Frauen zeigte sich, dass neun übergewichtig und vier adipös waren; 10 Frauen hatten ein normales Gewicht (Tabelle 4).

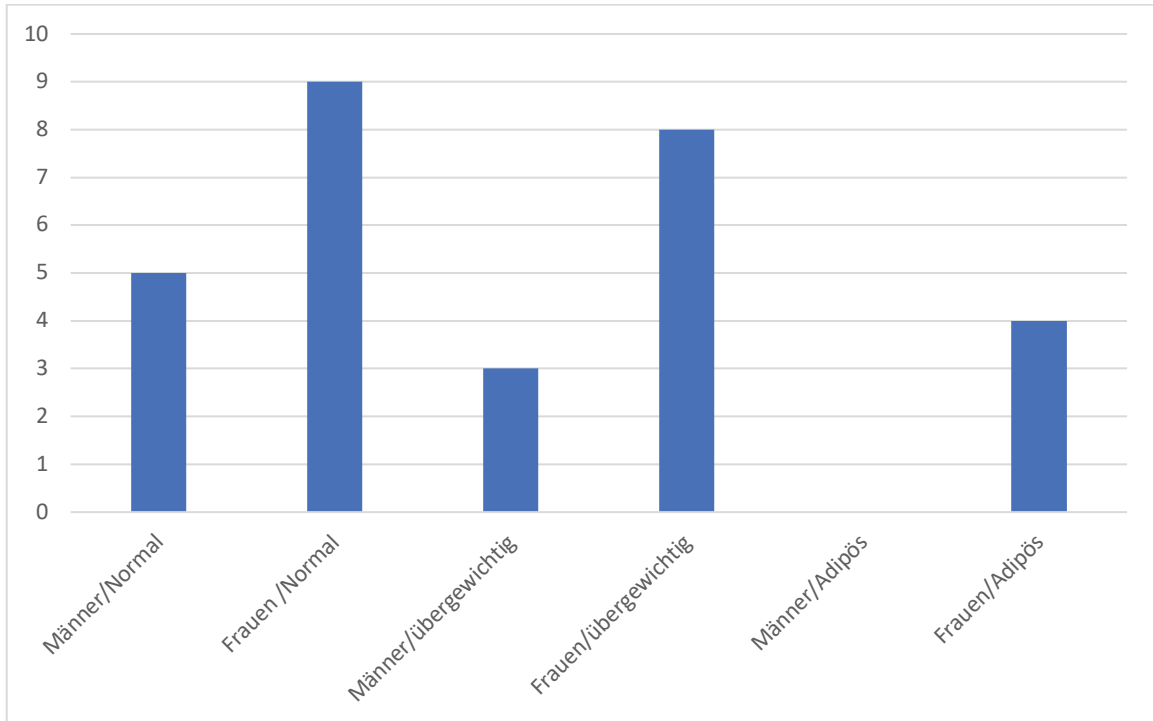
Die Body-Mass-Index (BMI) -Verteilung in den verschiedenen Studien-Gruppen ist in der folgenden Tabelle sowie im folgenden Diagramm (Abbildung 5) dargestellt.

Tabelle 4:

Männer/Normal*	n=5
Frauen /Normal*	n=10
Männer/übergewichtig*	n=3
Frauen/übergewichtig*	n=9
Männer/Adipös*	n=0
Frauen/Adipös*	n=4

*n: Patienten Anzahl

Abbildung 5: Die Body-Mass-Index (BMI)-Verteilung in den verschiedenen Studien Gruppen.



Der Body-Mass-Index wird berechnet durch die Formel: Körpergewicht (in kg) geteilt durch Größe (in m) zum Quadrat. Als normalgewichtig gilt ein BMI von 20-24,9 und als übergewichtig ein BMI von 25,9- 30 Ab einem BMI von >30 besteht eine Adipositas [69].

Eine Thyreoidektomie wurde therapeutisch bei 59 MTC Patienten durchgeführt. Davon hatten 12 Patienten eine Mutation im Ret-Protoonkogen. Damit wurde bei 59 Patienten eine Operation in kurativer Absicht durchgeführt. Eine prophylaktische Operation erfolgte bei fünf Patienten mit Mutation im RET-Protoonkogen. In Tabelle 5 wird die Anzahl von Patienten, die therapeutisch oder prophylaktisch operiert wurden, dargestellt.

Tabelle 5:

Therapeutische Thyreoidektomie bei sporadischen MTC	n=47
Therapeutische Thyreoidektomie bei MEN-2 Erkrankung	n=12
Gesamtzahl von therapeutisch operierten Patienten	n=59
Prophylaktische Operation bei Patienten mit Mutation im RET-Protoonkogen ohne Anhaltspunkt für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms	n=5

*n: Patienten Anzahl

Bei 55 MTC Patienten wurden postoperativ in der regelmäßigen Nachsorge keine Rezidive oder Metastasen festgestellt. Bei zehn Patienten wurde nach operativer Therapie ein Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen.

CT, CEA und PCT wurden bei Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC (sporadisches MTC und hereditäres MTC mit Ret-Protoonkogenmutation) sowie Patienten mit Mutation mit Ret-Protoonkogen ohne Karzinomnachweis präoperativ und postoperativ bestimmt. Die jeweilige Anzahl der Patienten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6:

	Anzahl von Patienten mit vorliegenden präoperativen und postoperativen PCT-Werten	Anzahl von Patienten mit vorliegenden präoperativen und postoperativen CEA Werten	Anzahl von Patienten mit vorliegenden präoperativen und postoperativen CT Werten
Gesamtzahl	7	23	30
sporadisches MTC	2	14	18
MEN-2 Erkrankung	2	6	8
Patienten mit Mutation mit Ret-Protoonkogen ohne Karzinom Nachweis	3	3	3

Je nach Ausbreitung des Tumors werden verschiedene Stadien eingeteilt (siehe Kapitel 1.4). Die Einteilung erfolgt nach bestimmten Normen: die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), Fehlen oder Vorhandensein von benachbarten (regionären), Lymphknotenmetastasen (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [70].

Von den 48 Patienten mit sporadischem MTC war bei 22 Patienten ein Stadium I nachweisbar, 12 Patienten hatten ein Stadium IVA.

Fernmetastasen, entsprechend einem Stadium IVC, wurden bei vier Patienten mit einem sporadischem MTC festgestellt.

Bei 12 Patienten mit MEN-2 Erkrankung lagen keine Fernmetastasen vor. Bei sechs Patienten aus dieser Gruppe wurde ein Stadium I diagnostiziert. Die anderen familiären MTC Patienten unterteilen sich in Stadium III (drei Patienten) und Stadium IVA (drei Patienten).

Die Verteilung der Tumorstadien in den verschiedenen Studiengruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7:

Stadieneinteilung	Gesamt MTC Patienten	Sporadisches MTC Patienten	Familiäres MTC Patienten
Stadium I	n=28	n=22	n=6
Stadium II	n=6	n=6	n=0
Stadium III	n=7	n=4	n=3
Stadium IVA	n=15	n=12	n=3
Stadium IVC	n=4	n=4	n=0

*n: Patienten Anzahl

3.3. Methodik

Laboranalysen:

Die Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor des Klinikum Bielefeld, Standort Mitte durchgeführt. Für die CT Messungen wurde das Immunoassay-System von Siemens genutzt und die Proben wurden auf dem Automaten-System Immulite 2000[®] gemessen. Da CT bei Raumtemperatur nicht stabil ist, wurden die Proben unmittelbar nach Blutabnahme in das direkt angrenzende Labor transportiert. Die Proben wurden dann direkt zentrifugiert, und weiterverarbeitet. Der vom Hersteller angegebene Referenzbereich des Assays liegt bei Frauen bei 0-11,5 pg/ml und bei Männern bei 0-18,2 pg/ml) [71, 72].

Zeitgleich wurden PCT und CEA bestimmt. Für die PCT Messung wurde der Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) Elecsys[®] der Firma Roche verwendet. Die Normwerte für PCT werden vom Hersteller mit < 0.5 µg/l angegeben.

CEA wurde mittels ECLIA (Elecsys[®]) der Firma Roche mitbestimmt. Die Normwerte dafür werden mit 3,8 ng/ml für Nichtraucher und mit 5,5 ng/ml für Raucher angegeben [73].

Bei der Datenerhebung wurden neben den Werten für CT, PCT und CEA Geschlecht, Alter, Rauchen, Nierenwerte, PPI präoperative und postoperative Halssonographie dokumentiert.

Der sonographische Nachweis von LK-Metastasen wurde dokumentiert und es wurden ggfs. weitere Verfahren der Bildgebung veranlasst oder auf existierende Bilder zurückgegriffen, um Fernmetastasen zu erfassen.

Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences analysiert.

(IBM SPSS[®] Statistics Version 27) sowie Microsoft[®] Excel (Version 16.44).

Um den Einfluss einer PPI Einnahme auf die Sensitivität und Spezifität von CT und PCT als Tumormarker darstellen zu können wurde der Mann Whitney U-Test verwendet [74].

Die Korrelation zwischen quantitativen Werten (zwischen CT und PCT, CEA und CT, CEA und PCT, Alter und CT Alter und PCT) wurde mit der Spearman-Korrelation berechnet [75]. Um die Wertigkeit bzw. Sensitivität und Spezifität und die Cut-off Werte der Tumormarker (CT, PCT, CEA) bei Patienten mit aktiven Tumoren, Patienten mit Lokalrezidiven, Lymphknoten- oder fernmetastasierten MTC ermitteln zu können, wurde die ROC-Kurvenanalyse angewandt [76]. In einer ROC Kurve stellte der Punkt in der oberen linken Ecke eine 100% Sensitivität (keine falsch negativen Ergebnisse) und

100% Spezifität (keine falsch positiven Ergebnisse) dar. Das Zufallsergebnis ergibt sich aus den Punkten entlang der diagonalen Linie von links unten nach oben rechts.

Die "Area under the ROC Curve" oder AUC umfasst die gesamte zweidimensionale Fläche unter der ROC Kurve, die die diagnostische Wertigkeit des Tests misst. Der Wert der AUC reicht von 0 bis 1. Ein Test, dessen Vorhersagen zu 100% falsch sind, hat eine AUC von 0,0; ein Test, dessen Vorhersagen zu 100% korrekt sind, hat eine AUC von 1,0.

4. Ergebnisse

4.1 Korrelation CT mit CEA

Im Rahmen der Nachsorge wurden die CT und CEA Werte regelmäßig bestimmt. Für die Nachsorgezeiträume bis sechs Monate, sechs bis 12 Monate, 12 bis 24 Monate, 24-36 Monate und in der Zeit darüber hinaus wurde ebenfalls überprüft, ob die Werte für CT und CEA miteinander korrelierten.

Bis sechs Monate postoperativ zeigte sich eine signifikant statistische Korrelation zwischen CT und CEA (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,390$, $p = .009$) (Tabelle 8).

Über den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten postoperativ konnte ebenfalls eine signifikant statistische Korrelation zwischen CT und CEA (Spearman's rho Korrelation Test; $r = 0,488$, $p = 0,002$ gesehen werden (Tabelle 9).

Dies bestätigte sich auch für den Zeitraum von 12 bis 24 Monaten (Spearman's rho Korrelation Test; $r = 0,676$, $p = <0,001$; Tabelle 10) und den Zeitraum von 24 bis 36 Monaten postoperativ (Spearman's rho Korrelation Test; $r = 0,570$, $p = 0,002$; Tabelle 11).

Auch bei den Patienten, die über einen langen Zeitraum von mehr als 36 Monaten postoperativ nachverfolgt werden konnten, wurde eine signifikant statistische Korrelation zwischen CT und CEA (Spearman's rho Korrelation Test; $r = 0,779$, $p = <0,001$ nachgewiesen werden (Tabelle 12).

Tabelle 8: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und CEA 6 Monate postoperativ

		CT	CEA
CT	rs	1,000	0,390
	p		0,009
CEA	rs	0,390	1,000
	p	0,009	

rs: Spearman-Korrelationskoeffizient

P: P-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert

Tabelle 9: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und CEA 6 bis 12 Monate postoperativ

		CT	CEA
CT	rs	1,000	0,488
	p		0,002
CEA	rs	0,488	1,000
	p	0,002	

Tabelle 10: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und CEA 12 bis 24 Monate postoperativ

		CT	CEA
CT	rs	1,000	0,676
	p		<0,001
CEA	rs	0,676	1,000
	p	<0,001	

Tabelle 11: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und CEA 24 bis 36 Monate postoperativ

		CT	CEA
CT	rs	1,000	0,570
	p		0,002
CEA	rs	0,570	1,000
	p	0,002	

Tabelle 12: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und CEA mehr als 36 Monate postoperativ

		CT	CEA
CT	rs	1,000	0,779
	p	.	<0,001
CEA	rs	0,779	1,000
	p	<0,001	.

4.2 Korrelation CT und PCT

Für die Auswertung der Daten zu CT und PCT lagen über den gesamten Untersuchungszeitraum (2015-2019) insgesamt (177) gematchte Paare von Werten zu CT und PCT vor. Das heißt zum selben Zeitpunkt wurden bei den Patienten sowohl CT als auch PCT bestimmt. Die Gesamtheit der Werte wurde benutzt, um festzustellen, inwieweit CT und PCT korrelieren. Die Berechnungen für den gesamten Zeitraum zeigten eine sehr deutliche signifikant statistische Korrelation zwischen CT und PCT Werten (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,874$, $p < 0,001$) (Tabelle 13).

Um festzustellen, ob sich Veränderungen über den Verlauf der Zeit ergeben, wurden die Werte dann jeweils für die Jahre von 2015- 2019 getrennt berechnet.

Für das Jahr 2015 konnte die hohe Korrelation zwischen CT und PCT bestätigt werden (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,934$, $p < 0,001$), die Anzahl der untersuchten CT/PCT Paare lag hier bei 32. (Tabelle14).

Für die Werte zu CT und PCT lag bei einer Anzahl von 39 gematchten Paaren im Jahr 2016 der Korrelationskoeffizient auf ähnlich hohem Niveau (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,917$, $p = < 0,001$). Hingegen lag der Wert im Jahre 2017 etwas niedriger, war aber statisch signifikant mit einer hohen Korrelation (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,810$, $p = < 0,001$), die für 32 CT/PCT Paare berechnet werden konnte (Tabellen 15 und 16). Für die Jahre 2018 (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,956$, $p = < 0,001$) bzw. 2019 (Spearman's rho Korrelation Test; $r = ,922$, $p = < 0,001$) lagen bei 32 CT/PCT Paaren bzw. bei 42 CT/PCT Paaren die Werte wieder deutlich höher (Tabellen 17 und 18).

Tabelle 13: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT für den gesamten Zeitraum von 2015 bis 2019

		CT	PCT
CT	rs	1,000	0,874
	p	.	<0,001
PCT	rs	0,874	1,000
	p	<0,001	.

Tabelle 14: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT im Jahr 2015

		CT	PCT
CT	rs	1.000	.934
	p	.	<0.001
PCT	rs	.934	1.000
	p	<0.001	.

Tabelle 15: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT im Jahr 2016

		CT	PCT
CT	rs	1.000	.917
	p	.	<0.001
PCT	rs	.917	1.000
	p	<0.001	.

Tabelle 16: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT im Jahr 2017

		CT	PCT
CT	rs	1.000	.810
	p	.	<0.001
PCT	rs	.810	1.000
	p	<0.001	.

Tabelle 17: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT im Jahr 2018

		CT	PCT
CT	rs	1.000	.956
	p	.	<0.001
PCT	rs	.956	1.000
	p	<0.001	.

Tabelle 18: Spearman's rho Korrelation Test zwischen CT und PCT im Jahr 2019

		CT	PCT
CT	rs	1.000	.922
	p	.	<0.001
PCT	rs	.922	1.000
	p	<0.001	.

4.3 Einfluss einer Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren auf CT- und PCT-Werte

Um den Einfluss einer Protonenpumpeninhibitor-Einnahme auf die CT und PCT Werte bei unseren Patienten mit MTC überprüfen zu können, wurde der Mann Whitney U Test über den Verlauf der Jahre 2015- 2019 bei jeder Patienten-Gruppe verwendet.

Beim Mann-Whitney-U-Test kann ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden, wenn sich die mittleren Ränge (Rangsumme dividiert durch Patientenanzahl) der Variablen (CT und PCT) für die beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Es fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen der Gruppe, die PPI regelmäßig eingenommen hatte und der Patientengruppe, die keine PPI eingenommen hatten mit einem P-Wert von 0,15 bis 0,9 für CT und PCT; außerdem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei CT und PCT mittleren Ränge im Mann-Whitney-U-Test zwischen beiden Gruppen (Tabelle 20).

4.4 Einfluss des Vorhandenseins eines MTC auf CT und PCT Werte

Zwischen der Gruppe mit MTC Nachweis und der Gruppe ohne MTC Nachweis (nach kurativer operativer Therapie) fand sich ein anhaltender sehr deutlich signifikanter mittlerer Rang Unterschied in Bezug auf CT und PCT mit einer statistischen Signifikanz des P Wertes zwischen $<0,001$ - $0,008$ über den Verlauf der Jahre 2015 bis 2019 (Tabelle 21).

4.5 Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf CT- und PCT-Werte

Auch für den Abgleich der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde der Mann Whitney U Test eingesetzt.

Es zeigten sich zwischen der Gruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und der Gruppe mit normaler Nierenfunktion keine statistisch signifikanten Ergebnisse mit einem P-Wert von 0,28 bis 0,97 für CT und PCT. (Tabelle 19).

Tabelle 19: Mann Whitney U Test: Vergleich zwischen CT und PCT Werten bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion für die Jahre 2015-2019

		N	Der Mittlere Rang							
CT 2015	Eingeschränkte Nierenfunktion	2	20,75							
	Normale Nierenfunktion	33	17,83							
PCT 2015	Eingeschränkte Nierenfunktion	1	29,00							
	Normale Nierenfunktion	34	17,68							
CT 2016	Eingeschränkte Nierenfunktion	4	20,00							
	Normale Nierenfunktion	38	21,66							
PCT 2016	Eingeschränkte Nierenfunktion	3	22,33							
	Normale Nierenfunktion	37	20,33							
CT 2017	Eingeschränkte Nierenfunktion	4	14,25							
	Normale Nierenfunktion	33	19,58							
PCT 2017	Eingeschränkte Nierenfunktion	4	12,25							
	Normale Nierenfunktion	29	17,66							
CT 2018	Eingeschränkte Nierenfunktion	2	18,75							
	Normale Nierenfunktion	34	18,49							
PCT 2018	Eingeschränkte Nierenfunktion	2	21,75							
	Normale Nierenfunktion	31	16,69							
CT 2019	Eingeschränkte Nierenfunktion	3	25,67							
	Normale Nierenfunktion	43	23,35							
PCT 2019	Eingeschränkte Nierenfunktion	3	23,33							
	Normale Nierenfunktion	40	21,75							
	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT
	2015	2015	2016	2016	2017	2017	2018	2018	2019	2019
P	0,674	0,260	0,772	0,769	0,304	0,289	0,971	0,456	0,761	0,620

Tabelle 20: Mann Whitney U Test: Vergleich zwischen CT und PCT Werte bei den Patienten, die PPI regelmäßig eingenommen haben und die Patienten, die kein PPI einnehmen für die Jahre 2015-2019

				N	Der Mittlere Rang					
CT 2015	PPI Einnahme				8	16,19				
	keine PPI Einnahme				24	16,60				
PCT 2015	PPI Einnahme				8	18,31				
	keine PPI Einnahme				25	16,58				
CT 2016	PPI Einnahme				9	21,67				
	keine PPI Einnahme				29	18,83				
PCT 2016	PPI Einnahme				8	20,50				
	keine PPI Einnahme				29	18,59				
CT 2017	PPI Einnahme				6	23,00				
	keine PPI Einnahme				30	17,60				
PCT 2017	PPI Einnahme				3	23,83				
	keine PPI Einnahme				29	15,74				
CT 2018	PPI Einnahme				6	18,17				
	keine PPI Einnahme				25	15,48				
PCT 2018	PPI Einnahme				6	16,75				
	keine PPI Einnahme				24	15,19				
CT 2019	PPI Einnahme				6	25,33				
	keine PPI Einnahme				34	19,65				
PCT 2019	PPI Einnahme				5	21,70				
	keine PPI Einnahme				32	18,58				
	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT	CT	PCT
	2015	2015	2016	2016	2017	2017	2018	2018	2019	2019
p	0,905	0,646	0,429	0,641	0,201	0,150	0,484	0,685	0,253	0,540

Tabelle 21: Mann Whitney U Test: Vergleich zwischen CT und PCT Werten bei Patienten mit nachgewiesenem MTC oder Metastasen und den Patienten ohne Tumornachweis.

		N	Der Mittlere Rang							
CT 2015	Nachweis von Tumor oder Metastasen	4	33,25							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	31	16,03							
PCT 2015	Nachweis von Tumor oder Metastasen	4	33,00							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	31	16,06							
CT 2016	Nachweis von Tumor oder Metastasen	5	37,60							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	37	19,32							
PCT 2016	Nachweis von Tumor oder Metastasen	5	35,60							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	35	18,34							
CT 2017	Nachweis von Tumor oder Metastasen	4	33,75							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	33	17,21							
PCT 2017	Nachweis von Tumor oder Metastasen	3	31,00							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	30	15,60							
CT 2018	Nachweis von Tumor oder Metastasen	5	33,80							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	31	16,03							
PCT 2018	Nachweis von Tumor oder Metastasen	5	30,60							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	28	14,57							
CT 2019	Nachweis von Tumor oder Metastasen	8	41,63							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	38	19,68							
PCT 2019	Nachweis von Tumor oder Metastasen	8	38,88							
	kein Nachweis von Tumor oder Metastasen	35	18,14							
	CT 2015	PCT 2015	CT 2016	PCT 2016	CT 2017	PCT 2017	CT 2018	PCT 2018	CT 2019	PCT 2019
p	0,001	0,001	<0,001	0,001	0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

4.6. Die Sensitivität und Spezifität sowie die Cut-off Werte der Tumormarker (CT, PCT, CEA) bei MTC Patienten

Mittels ROC Analysis für CT und PCT zeigte sich eine hohe Sensitivität und Spezifität als Tumormarker für MTC mit AUC Werten anhaltend höher als 0,9. Dabei fanden sich statistisch signifikante Ergebnisse (P-Wert zwischen 0,009 (im Jahr 2017) und <0,001 (im Jahr 2019) für PCT mit P-Werten zwischen 0,004 und <0,001 (im Jahr 2018 und 2019). Sowohl CT wie auch PCT besaßen eine sehr hohe Spezifität, allerdings fand sich bei PCT gegenüber CT fast durchgehend eine höhere Spezifität bei niedrigen Cut-Off Werten. Dies konnte deutlich im Jahr 2019 gesehen werden. Hier zeigte sich eine PCT Spezifität von 100% und eine Sensitivität 87,5 bei einem Cut Off Wert von 4,6. Bei CT lag der Wert bei 1034 pg/ml um eine Spezifität von 100% (Sensitivität 75%) zu erreichen (Tabelle 26).

Obwohl im Jahr 2015 sowie 2016 eine ähnliche Spezifität von CT (2015 91% bei einem Cut-off-Wert von 83,8 pg/ml - 2016 bei einem Cut-off-Wert von 49,1 pg/ml 84%) und von PCT (2015 94% bei einem Cut-off-Wert 3,5 µg/l – 2016 83% bei einem Cut-off-Wert 0,54 µg/l) bestand (Abbildung 6, 7, 8, 9 und Tabelle 22, 23), lag die Spezifität von PCT im Jahr 2017 und 2018 (2017 90% bei Cut-off-Wert 0,69 µg/l - 2018 93% bei einem Cut-off-Wert 4,2 µg/l) eindeutig höher als die Spezifität von CT (2017 80% bei einem Cut-off-Wert von 73,5 pg/ml - 2018 81% bei einem Cut-Off-Wert von 97 pg/ml) (Abbildung 10-13 und Tabelle 24, 25). Im Jahr 2019 zeigte sich bei PCT ebenfalls eine höhere Spezifität (86%) bei einem Cut-off-Wert 0,6 µg/l als bei CT (85%) mit einem Cut-off-Wert von 85 pg/ml (Abbildung 14, 15 und Tabelle 26).

In der Gesamtheit der untersuchten PCT Werte der Jahre 2015 bis 2019 lagen in der ROC Analyse die niedrigsten Cut- off-Werte für PCT bei 0,54 (im Jahr 2016) mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 83%. Für CT betrug der niedrigste Cut- off-Wert 49,1 mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 84%.

Abbildung 6: ROC Kurve Diagramm von CT Werten von 2015

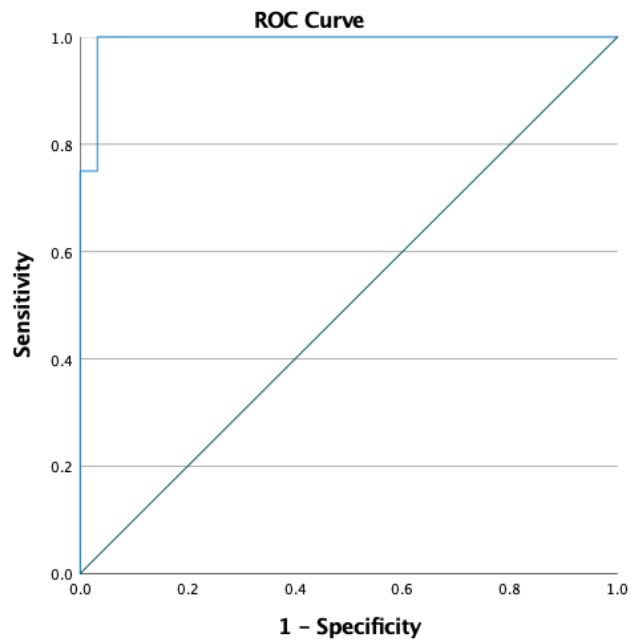


Abbildung 7: ROC Kurve Diagramm von PCT Werte vom 2015

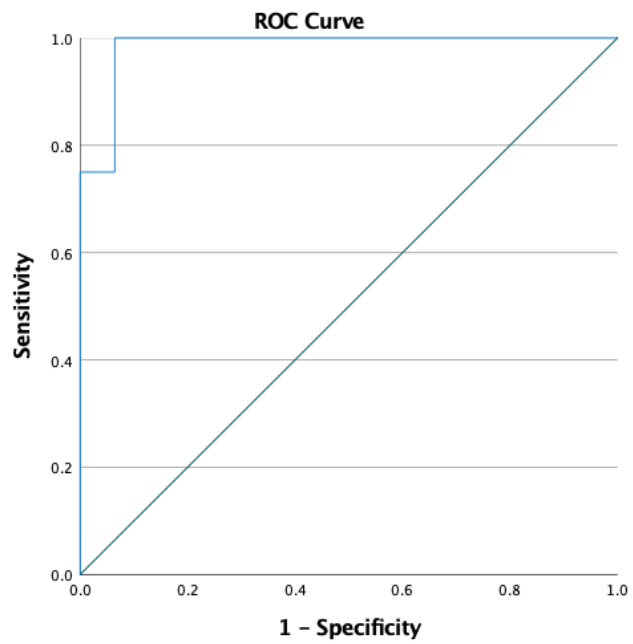


Tabelle 22: Die ROC-Analyse Ergebnisse für CT und PCT im Jahr 2015

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	P Wert
CT 2015	0,99	83,8	100	91	0,002
		1113	75	100	
PCT 2015	0,98	3,5	100	94	0,002
		37	75	100	

Abbildung 8: ROC Kurve Diagramm von CT Werte vom 2016

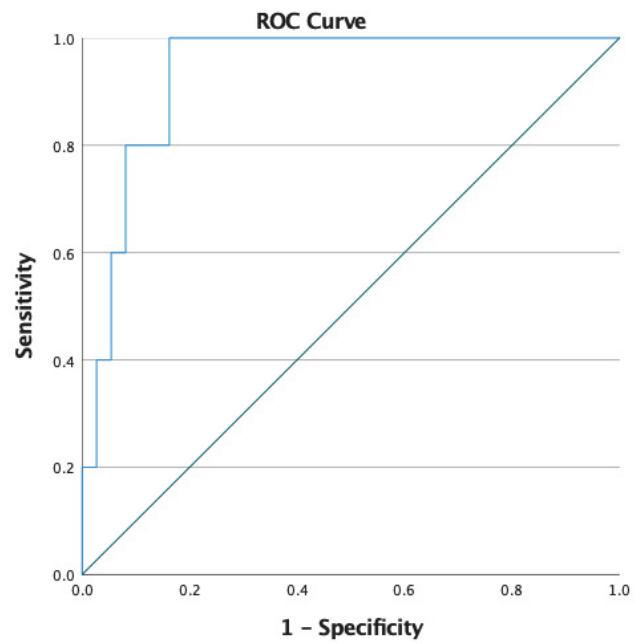


Abbildung 9: ROC Kurve Diagramm von PCT Werten vom 2016

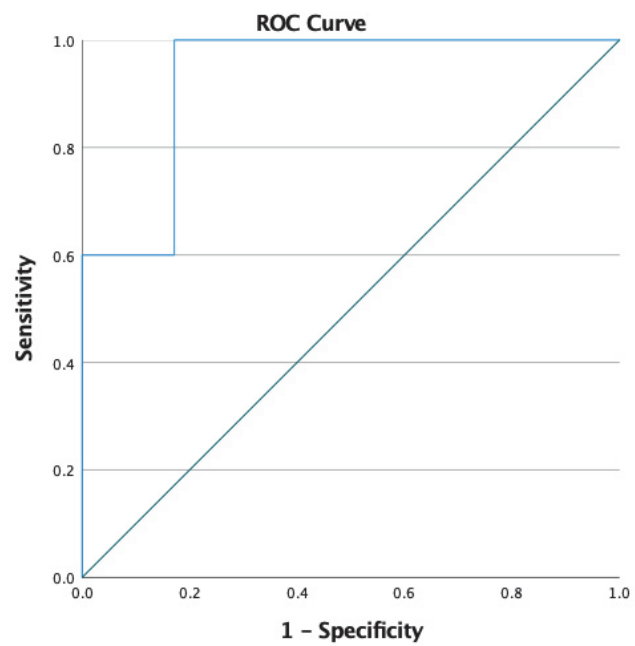


Tabelle 23: ROC Analyse Ergebnisse für CT und PCT im Jahr 2016

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	P Wert
CT 2016	0,93	49,1	100	84	0,002
		4275	80	100	
PCT 2016	0,93	0,5	100	83	0,002
		15	60	100	

Abbildung 10: ROC Kurve Diagramm von CT Werte vom 2017

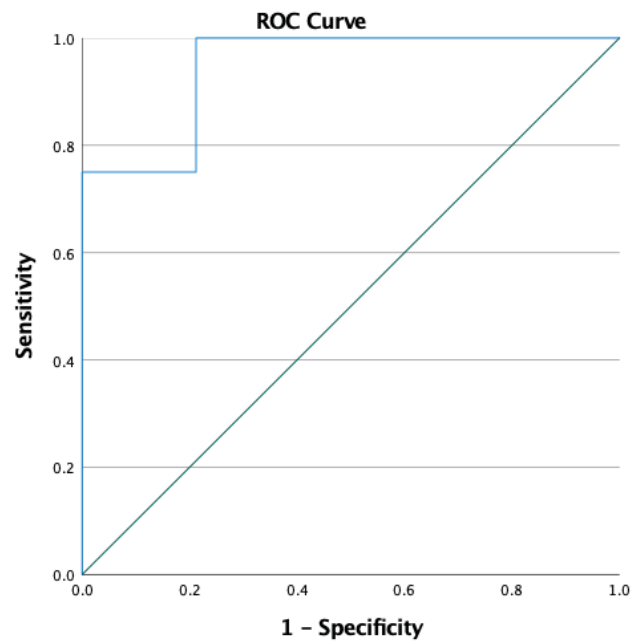


Abbildung 11: ROC Kurve Diagramm von PCT Werte vom 2017

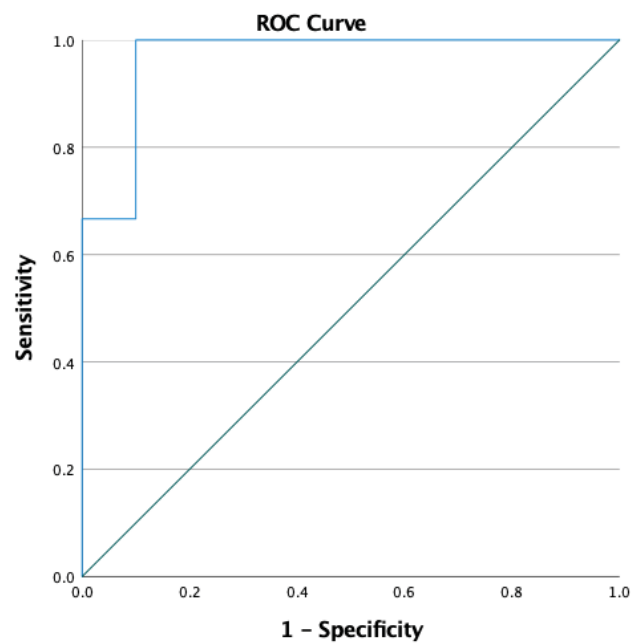


Tabelle 24: ROC Analyse Ergebnisse für CT und PCT im Jahr 2017

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	P Wert
CT 2017	0,947	73,5	100	80	0,004
		1586	75	100	
PCT 2017	0,967	0,69	100	90	0,009
		126	67	100	

Abbildung 12: ROC Kurve Diagramm von CT Werte vom 2018

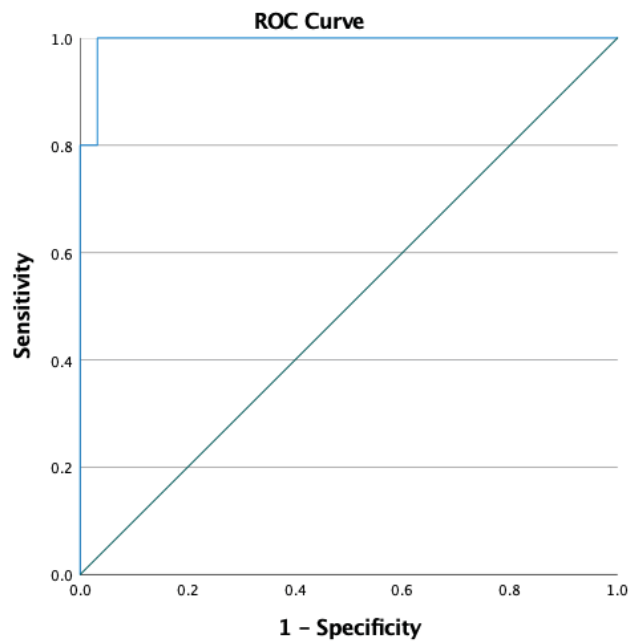


Abbildung 13: ROC Kurve Diagramm von PCT Werten vom 2018

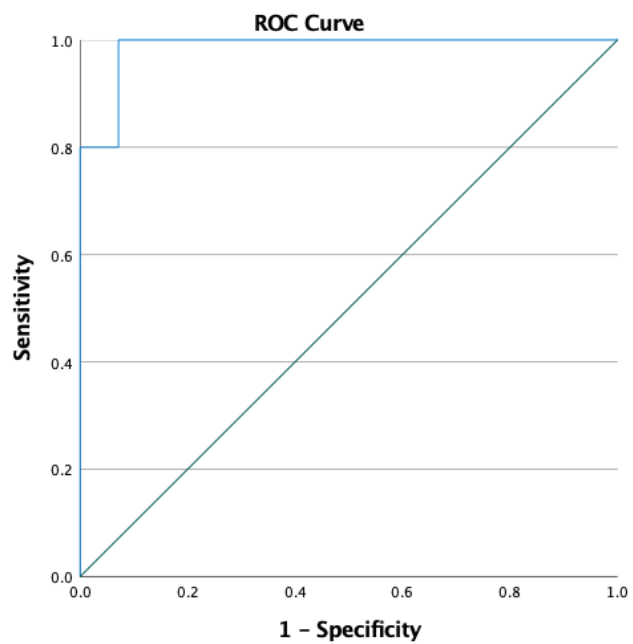


Tabelle 25: ROC Analyse Ergebnisse für CT und PCT im Jahr 2018

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	P Wert
CT 2018	0,994	97	100	81	<0,001
		3372	80	100	
PCT 2018	0,986	4,2	100	93	0,001
		35	80	100	

Abbildung 14: ROC Kurve Diagramm von CT Werte vom 2019

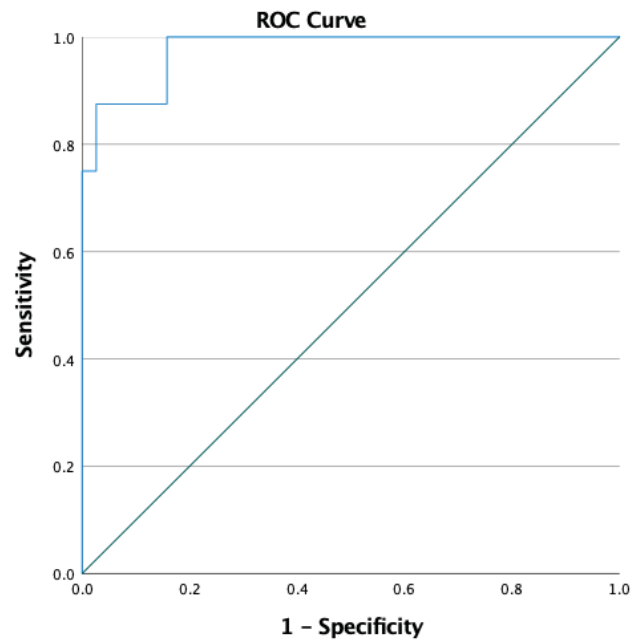


Abbildung 15: ROC Kurve Diagramm von PCT Werten vom 2019

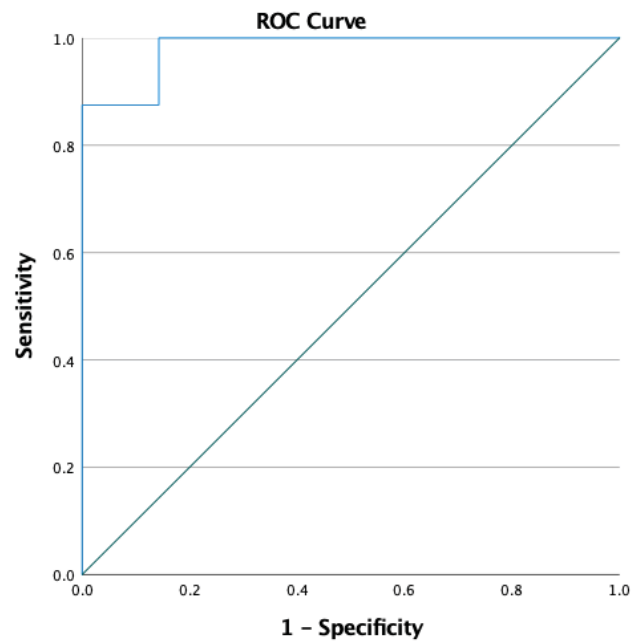


Tabelle 26: ROC Analyse Ergebnisse für CT und PCT im Jahr 2019

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	P Wert
CT 2019	0,97	85	100	85	<0,001
		1034	75	100	
PCT 2019	0,982	0,6	100	86	<0,001
		4,6	87,5	100	

Mittels ROC Analyse wurden die postoperativen CEA Werte in den Zeitabständen von 0 bis 6 Monaten, 6 bis 12 Monaten, 12 bis 24 Monaten, 24 bis 36 Monaten und mehr als 36 Monate untersucht, sodass die diagnostische Wertigkeit von CEA beim MTC evaluiert werden konnte. Dabei zeigte sich ein statisch nicht signifikantes Ergebnis nur in der Berechnung im Zeitraum von 6-12 Monaten postoperativ (P Wert 0,147). Ansonsten betragen die P Werte 0,001 bis 0,026 entsprechend statischer Signifikanz.

Die AUC lag zwischen 0,8 und 0,9 mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 63% bei dem niedrigsten Cut-Off-Wert von 2,3 (CEA Werte im Zeitraum ab > 36 Monaten postoperativ) und Spezifität 87% und Sensitivität 85% bei dem höchsten Cut-Off-Wert von 4,1 (Tabelle 27 sowie Abbildungen 16,17,18,19,20).

Abbildung 16: ROC Kurve Diagramm von CEA Werte bis 6 Mo. postoperativ

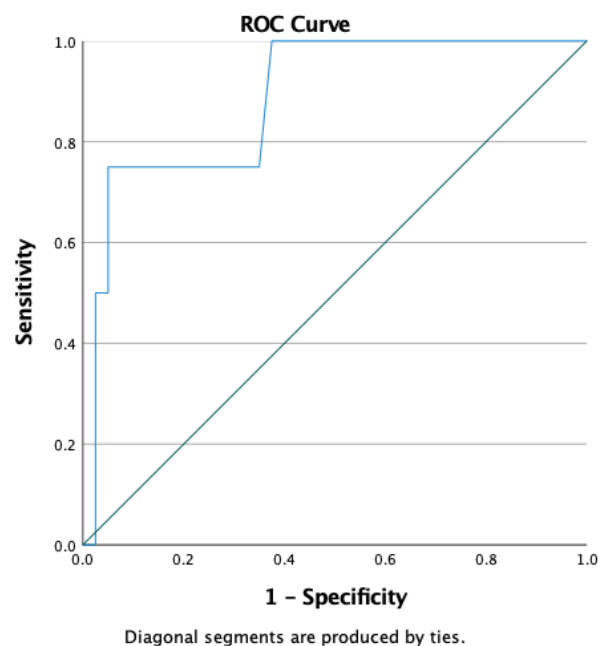


Abbildung 17: ROC Kurve Diagramm von CEA Werte 6-12 Monate postoperativ

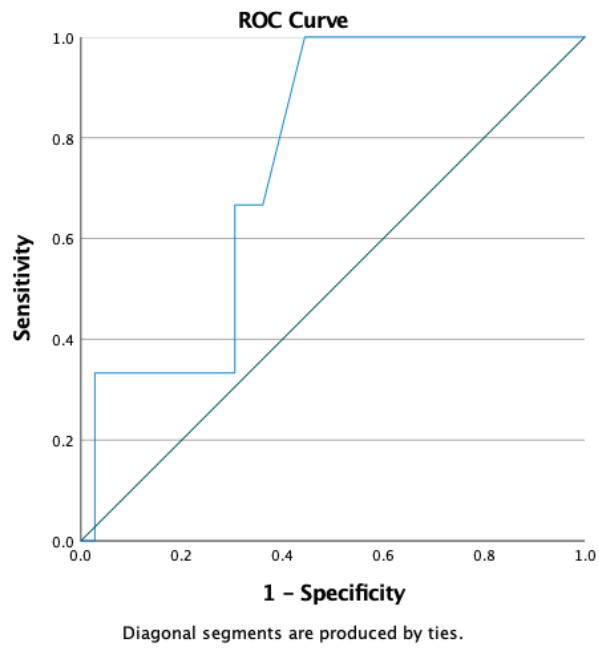


Abbildung 18: ROC Kurve Diagramm von CEA Werte 12-24 Monate postoperativ

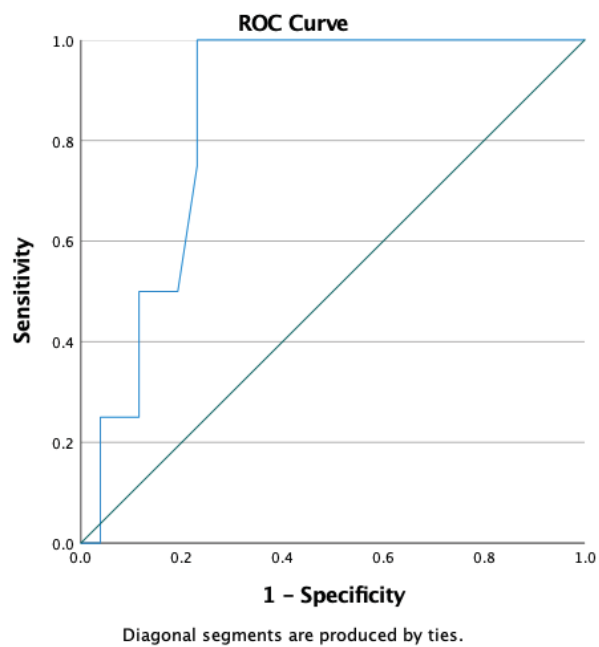


Abbildung 19: ROC Kurve Diagramm von CEA Werte 24-36 Monate postoperativ

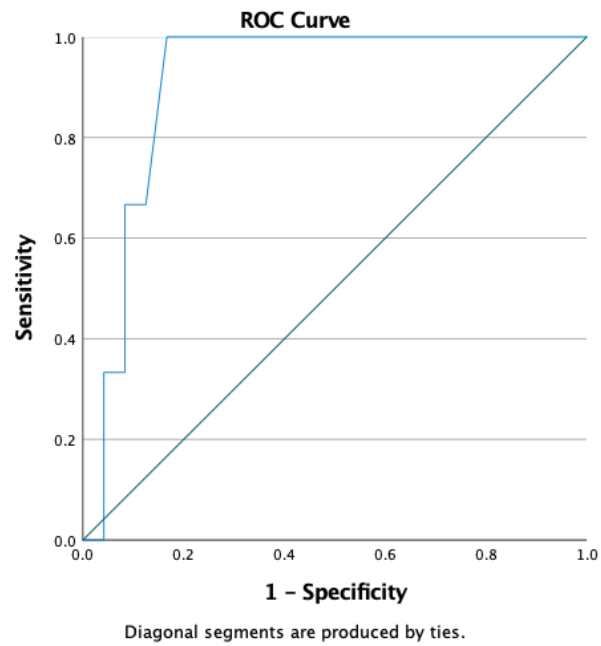


Abbildung 20: ROC Kurve Diagramm von CEA Werte >36 Monate postoperativ

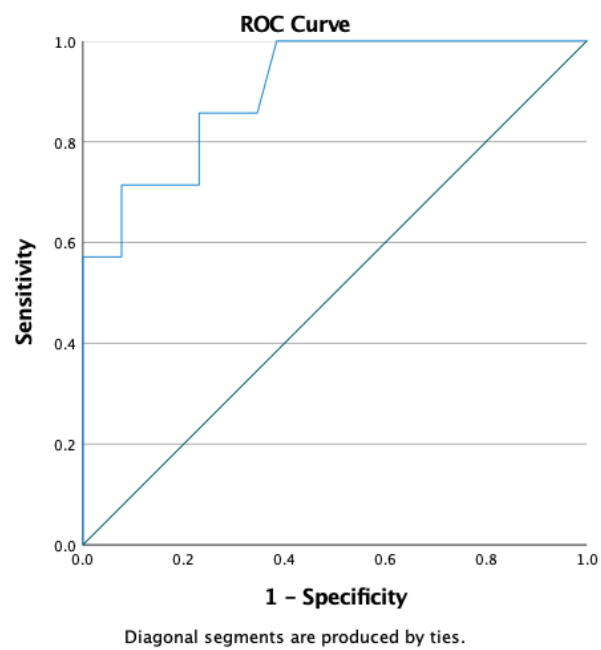


Tabelle 27: ROC Analysis Ergebnisse für CEA

	AUC	Cut-off	Sensitivität%	Spezifität %	P-Wert
CEA 0-6 Monate postoperativ	0,884	2,3	100	63	0,012
CEA 6-12 Monate postoperativ	0,755	2,1	66	74	0,147
CEA 12-24 Monate postoperativ	0,851	2,3	100	77	0,026
CEA 24-36 Monate postoperativ	0,910	3,9	100	84	0,023
CEA >36 Monate postoperativ	0,904	4,1	85	87	0,001

4.7. Tumormarker im zeitlichen Verlauf

In den folgenden Diagrammen wird der Verlauf von CT, CEA und PCT vor und nach operativer Therapie des MTC in den Zeitabständen bis 12 Monaten aller präoperativ gemessenen MTC-Patienten dargestellt. Hierbei zeigten sich deutlich die erhöhten CT, PCT und CEA Werte präoperativ und die anhaltende Senkung dieser Werte postoperativ.

Abbildung 21: Vergleich der prä- und postoperativen Verläufe von CT (Zeitabstände 0-6 Monate, 6-12 Monate),

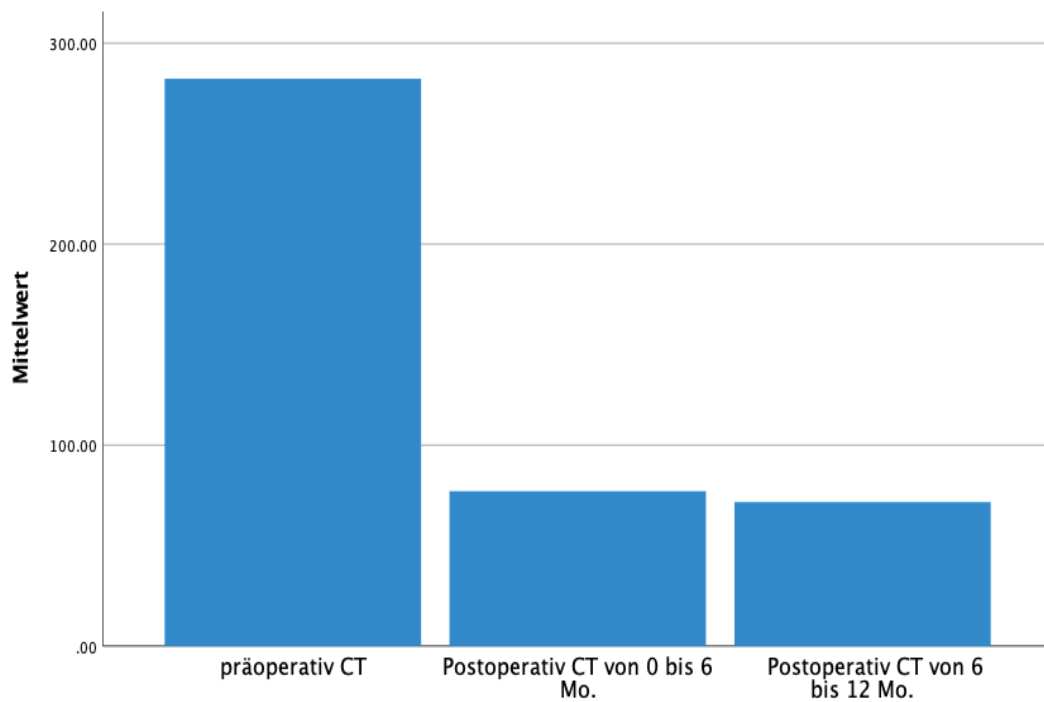


Abbildung 22: Vergleich der prä- und postoperativen Verläufe von CEA (Zeitabstände 0- 6 Monate, 6-12 Monate)

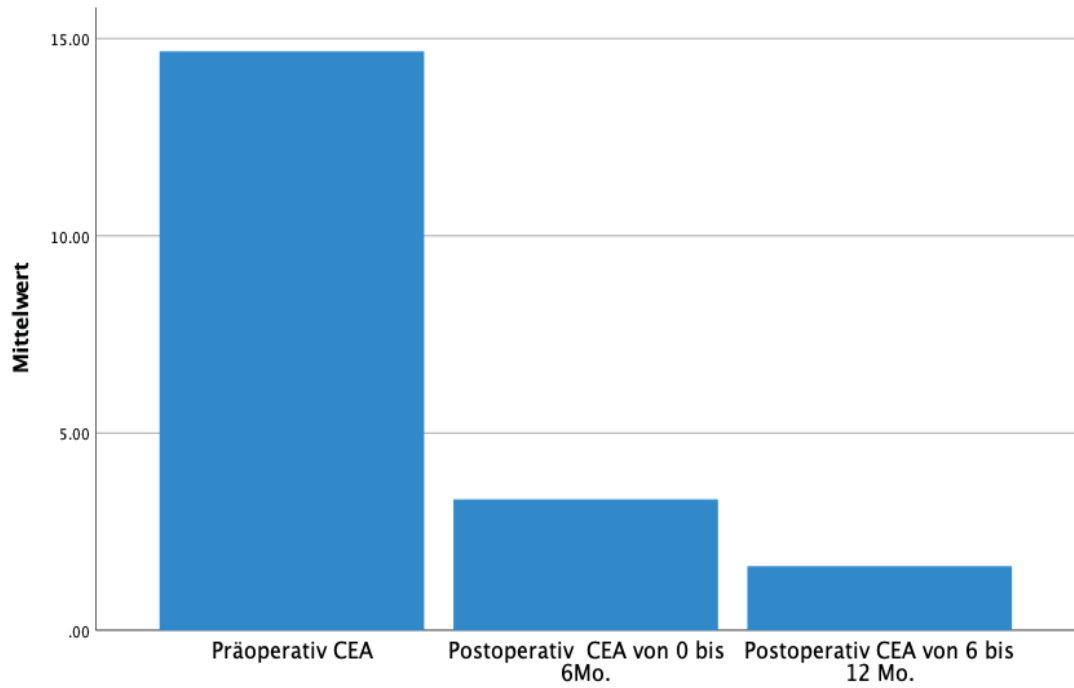
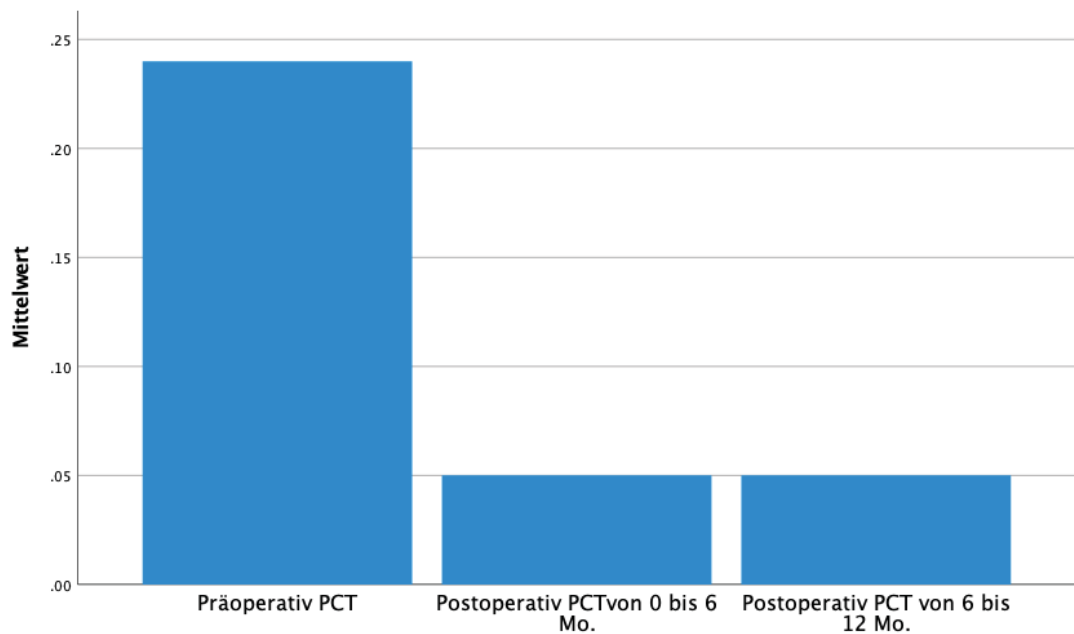


Abbildung 23: Vergleich der prä- und postoperativen Verläufe von PCT (Zeitabstände 0-6 Monate, 6-12 Monate)



Korrelation zwischen CT und PCT:

Von 2015 bis 2019 wurde CT und PCT bei den Patienten insgesamt 177mal zum selben Zeitpunkt abgenommen. Hier zeigte sich CT 74mal mit nachweisbar über dem Detektionslimit liegenden Werten, während PCT nur 49-mal über der Nachweisgrenze messbar war. Bei allen Patienten bei denen CT nicht messbar war, war auch PCT nicht nachweisbar.

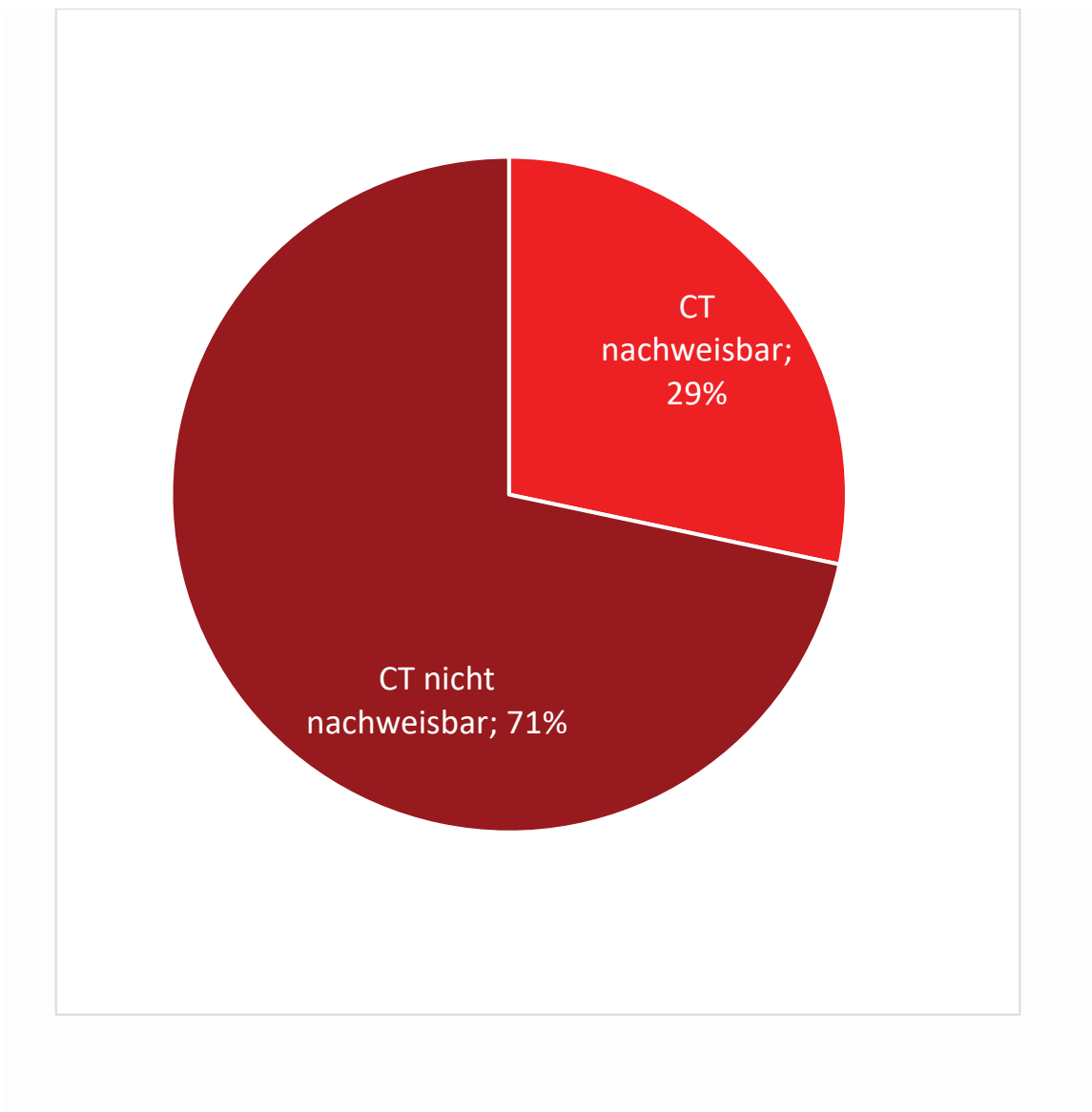
Das negative PCT bei positiven CT Werten wurde bei Patienten beobachtet, bei denen zum Zeitpunkt der Messung bisher keine Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen nach operativer Behandlung bei sporadischem MTC und hereditären MTC Patienten bekannt waren.

Korrelation zwischen CT und Nachweis von Rezidiv oder Metastasen:

Bei den 11 Patienten mit sonographischen oder computertomographischen Hinweisen auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen wurde 28-mal CT gemessen. Bei all diesen Patienten war CT deutlich messbar.

Bei den 57 Patienten ohne bisherigen Hinweis auf ein Rezidiv und fehlendem Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen wurde CT 167-mal (im Rahmen der Nachsorge von 2015 bis 2019) abgenommen, davon lag der CT-Wert 119-mal unter der Nachweisgrenze (71,2 %) 48-mal wurde CT oberhalb der Nachweisgrenze gemessen (28,7 %) (Minimumwert von 16,6 bis Maximumwert 1527).

Abbildung 24: CT Werte bei MTC Patienten ohne Hinweis auf Lymphknoten oder Fernmetastasen



Korrelation zwischen PCT und Nachweis von Rezidiven oder Metastasen:

PCT wurde bei den 11 Patienten mit sonographischem oder computertomographischem Hinweis auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen 29-mal gemessen. Hier wurden stets positive PCT-Werte dokumentiert. Außerdem zeigte sich eine relevante Erhöhung der CT Werte.

In unserem untersuchten Kollektiv korrelierte ein postoperativ erhöhter PCT-Wert mit erhöhten CT Werten nur bei Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Bei den 57 Patienten ohne Hinweis auf ein Rezidiv und fehlendem Nachweis von Lymphknoten oder Fernmetastasen wurde PCT 153mal bei diesen Patienten abgenommen mit dokumentierten 129mal negativen (84,3%) Werten und 24mal mit positiven (15,7%)

Werten (min. 0,62 max. 13,6). In der Nachsorge zeigte sich bei allen operierten Patienten ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen mit negativen CT-Werten, stets auch negative PCT-Werte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass negative PCT Werte mit ihrer 100%igen Sensitivität genau wie negative CT Werte das Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen ausschließen. Dieses konnte im Rahmen des postoperativen Nachsorgeprogramms (Halssonographie, Abdomensonographie sowie Computertomographie Hals, Thorax und Abdomen).

Korrelation zwischen CT sowie PCT bei Niereninsuffizienz

Es ist aufgefallen, dass bei einer Patientin mit einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom und einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III nach einer Thyreoidektomie und einer Lymphknotendisektion ohne Hinweise auf Metastasen oder Rezidive in den Verlaufskontrollen erhöhte CT Werte bei negativen PCT-Werten auftraten. Jedoch konnten hier wegen der unzureichenden Anzahl von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz keine weiteren Berechnungen für eine Korrelation zwischen CT sowie PCT durchgeführt werden.

Calcitonin, Procalcitonin und Rauchen

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CT oder PCT Werten und Rauchen konnte leider wegen unzureichender Anzahl von Patienten, die anamnestisch Rauchen angaben, nicht dargestellt werden. Dies wurde allerdings bereits in anderen Studien dokumentiert [77].

Korrelation zwischen Calcitonin sowie Procalcitonin und Einnahme von PPI

Insgesamt acht Patienten nahmen wegen chronischen Refluxbeschwerden PPI regelmäßig ein. Fünf dieser Patienten hatten ein sporadisches MTC.

Zwei dieser Patienten hatten Fernmetastasen. Drei Patienten waren kurativ operiert ohne Hinweis auf Rezidiv in der Nachsorge. Ein Patient hatte ein hereditäres MTC, zwei Patienten hatten eine nachgewiesene C-Zell Hyperplasie ohne Anhaltspunkt für das Vorliegen eines MTC.

Bei allen Patienten mit Nachweis von Metastasen waren CT und PCT stets positiv. Allerdings wurden bei einer Patientin mit C-Zell Hyperplasie ohne Anhaltspunkt für das Vorliegen eines MTC und bei einem Patienten mit sporadischem MTC mit kurativer chirurgischer Behandlung ohne Hinweis auf Rezidiv in der Nachsorge viermal positive CT- Werte dokumentiert.

Anders als bei den CT-Messungen war PCT bei diesen Patienten stets unter der Nachweisgrenze.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine PPI Einnahme die Spezifität von CT beeinträchtigen kann, dieses wurde bei PCT nicht beobachtet. Die Anzahl der Patienten unter PPI Einnahme war allerdings gering.

5. Diskussion

Als vor ca. 60 Jahren medulläre Schilddrüsenkarzinome als eigene Entität von Schilddrüsentumoren erstmals diagnostiziert wurden, wurden sie als seltene aggressive Schilddrüsenkarzinome mit relativ häufigen postoperativen Rezidiv-Raten beschrieben [78]. Die Produktion von Calcitonin aus C-Zellen wurde 2 Jahren später von Tashjian und seinen Kollegen beschrieben [79].

Das Hormon Calcitonin hat seither eine große Bedeutung als klinisch relevanter Tumormarker mit hoher Sensitivität zur Früherkennung sowie zur Nachsorge von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erlangt. Im Laufe der Zeit wurde ergänzend Daten zur Spezifität, zum klinischen Einsatz und zu methodologischen Einschränkungen dieses Tumormarkers publiziert. Mit modernen Assays wird die Sensitivität von Calcitonin als Tumormarker zur präoperativen Identifizierung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms zwischen 83-100% angegeben. Die Spezifität liegt zwischen 94-100% [80].

Später zeigte sich in verschiedenen Studien, dass CT nicht nur bei anderen Tumoren wie z.B. dem kleinzelligen Bronchial-Karzinom und dem Mamma-Karzinom, sondern auch in bei der Typ A-Gastritis mit hohen Gastrinwerten oder unter der Einnahme von PPI erhöht sein kann [41-43, 48, 49]. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz wurden erhöhte CT-Werte beobachtet [50, 51].

Nachdem eine italienische Arbeitsgruppe berichtete, dass bei der präoperativen Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms geschlechtsspezifische Bereiche für die Cut-off Werte für Calcitonin bestehen, konnte dies durch eine deutsche Arbeitsgruppe bestätigt werden [52, 55].

Die Bestimmung von Calcitonin hat Limitationen hinsichtlich ihrer Bestimmungsgenauigkeit. Dies umfasst eine konzentrationsabhängige biphasische Halbwertszeit, ein schneller In-vitro-Abbau sowie das Vorhandensein von verschiedenen Isoformen. Eine direkte Weiterverarbeitung einer gekühlten Blutprobe ist daher notwendig.

Procalcitonin (PCT), das Prohormon von Calcitonin, welches bisher nahezu ausschließlich als Sepsismarker eingesetzt wurde, ist frei von diesen Einschränkungen. Es stellte sich daher die Frage, ob Procalcitonin ebenfalls als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom einsetzbar ist und ob es einen Wert bei unerklärbar erhöhten Calcitoninwerten hat.

Vor ca. 19 Jahren wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen Calcitonin und Procalcitonin bei 24 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom dargestellt und Procalcitonin wurde als möglicher zukünftiger wichtiger Tumor Marker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom, insbesondere bei nicht erklärbar erhöhten Calcitoninwerten beschrieben [81].

Dies wurde ein paar Jahre später ähnlich von 29 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom berichtet. In dieser Studie wurden bei erhöhten Calcitoninwerten ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung eine nicht relevante Erhöhung von Procalcitonin beobachtet [82]. Die Autoren gaben an, dass der Krankheitsverlauf durch die Procalcitonin/Calcitonin Ratio prognostiziert werden konnte [66].

In einer Untersuchung mit einem großen Kollektiv von 457 MTC Patienten wurde gezeigt, dass mit steigenden PCT Werten die biochemische Heilungsrate sank. Bei PCT Werten $>1\text{ng/ml}$ lag sie bei 71% und bei PCT Werten $>50\text{ ng/l}$ nur noch bei 10 % [6].

Von 168 Patienten mit benignen sowie malignen Schilddrüsenknoten ohne Hinweis auf ein MTC wurden fünf Patienten mit auffälligem CT Wert und ein Patient mit auffälligem PCT Wert berichtet. In dieser Untersuchung zeigte das Serum PCT eine höhere Sensitivität als das CT bei einer geringeren Anzahl falsch-positiver Werte [83].

In einem Kollektiv von 1236 Patienten mit Schilddrüsenknoten in Italien mit Messung von CT und PCT Werten zeigte sich, dass bei zwei Patienten medulläre Schilddrüsenkarzinome gefunden wurden. In beiden Fällen war CT sowie PCT erhöht mit einer damit berichteten Sensitivität von 100% für das MTC für den Tumormarker Procalcitonin [84].

Die Autoren zogen die Schlußfolgerung aus ihrer Untersuchung, dass eine ergänzende PCT Bestimmung die Früherkennung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei verdächtigen SD Knoten verbessern kann.

In weiteren Studien wurde später ebenfalls eine gute Korrelation zwischen Calcitonin und Procalcitonin bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom gezeigt [85-87].

Im Jahre 2018 wurde in einer großen Studie, welche 2705 Patienten im Hinblick auf das Vorliegen von Schilddrüsenknoten gescreent hat, festgestellt, dass die Procalcitonin Messung zur Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms eine Methode ist, die eine höhere Sensitivität als die Calcitoninbestimmung besitzt [87].

Systematische Reviews wurden während der Durchführung der Bielefelder Untersuchung publiziert, die sich mit der Wertigkeit von Calcitonin und Procalcitonin als Tumormarker für die Früherkennung, die Diagnose sowie die postoperative Nachsorge bei MTC beschäftigten [88].

Die darin erfassten Publikationen sind in Tabelle 28 erfasst [4, 6, 66, 67, 81-86, 89, 90].

PCT für MTC Früherkennung und Diagnose			PCT für Postoperative Nachsorge bei MTC		
2003	Bolko et al	n = 24	2009	Alegeciras-Schminch et al.	Retrospektiv n = 835
2003	Bihan et al	n = 21	2010	Kowalska et al.	Prospektiv n = 41
2010	Walter et al	Prospektiv n = 192	2010	Azevedo et al.	n = 57
2009	Giovanella/Maffioli et al	n = 168	2013	Giovenella / Verburg et al	Prospektiv n = 14
2011	Kratzsch et al	n = 437	2014	Machens et al.	Retrospektiv n = 457
2012	Kaczka et al	Prospektiv n = 70			
2014	Lim et al	Retrospektiv n = 476			

*n Patienten Anzahl

Die Argumente für die Nutzung von Procalcitonin als Tumormarker für das MTC in den relevanten systemischen Übersichtsarbeiten sind vor allem der hohe Wert für die Spezifität (keine falsch positiven Werte) von 100% bei geheilten operierten MTC Patienten. Gleichzeitig fanden die Autoren eine 100%ige Sensitivität (keine falsch negativen Befunde) bei aktivem Tumorleiden oder bei MTC Patienten mit Rezidiven. Ein weiterer Nutzen wurde im hohen negativen Vorhersagewert gesehen. Ein wesentlicher Vorteil der Bestimmung von PCT liegt in der sehr guten Vergleichbarkeit der Bestimmung in verschiedenen Testverfahren.

Gegen die Nutzung von Procalcitonin als Tumormarker wurden in Reviews und Metaanalysen vor allem das Argument angeführt, dass Procalcitonin bei bakteriellen Infekten und besonders bei einer Sepsis falsch positiv ist. Zudem wurde argumentiert, dass bisher noch ein klarer Cut-off Wert für PCT fehlt, der Patienten mit sicherer Heilung nach Operation von Patienten mit noch aktiver Erkrankung unterscheidet.

Ein klarer Nutzen wurde für die PCT Bestimmung gesehen in den extrem raren Fällen von MTC mit negativen CT Werten.

Obwohl die letzte Metanalyse von Trimboli et al. vorzügliche Sensitivitäten und Spezifitäten der PCT Bestimmung beim MTC darstellte, hat diese Studie dennoch weitere Forschung in dem Bereich empfohlen [91].

Bei der eigenen Untersuchung in Bielefeld wurden 68 Patienten von 2015 bis 2019 mit 177 CT und PCT Werten untersucht. In diesen Untersuchungen wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen CT und PCT und dem Vorliegen von aktiven MTC, Lymphknoten- und Fernmetastasen dargestellt.

Außerdem erkannte man bei Patienten, die regelmäßig PPI einnahmen, sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, dass falsch positive CT Werte dokumentiert wurden, im Gegensatz zu den PCT Werten, welche nicht von diesen Faktoren beeinflusst waren [49, 92].

Falsch positive PCT Werte bei MTC septischen Patienten wurden in der Literatur als vermeintliche Einschränkung der Methode beschrieben [82]. Obwohl keine septischen MTC Patienten in der eigenen Untersuchung in Bielefeld eingeschlossen waren, sollte das in der alltäglichen Praxis kein echtes Problem darstellen, da septische Patienten schwer krank sind und eine Schilddrüsenknotenabklärung in dieser Situation in der Regel nicht stattfindet. Die in Bielefeld untersuchten Patienten stellten sich alle in einem ambulanten Setting vor, so dass eine septische Situation bereits von vorneherein als extrem unwahrscheinlich gelten durfte.

2009 wurde in einer Studie dargestellt, dass trotz erhöhten PCT Werten bei metastasiertem MTC, PCT bei solchen Patienten weiterhin als Sepsis Marker benutzt werden konnte, da bei diesen Patienten, sobald die Sepsis bzw. Infektion abklingt, sukzessiv fallende PCT Werte beobachtet werden konnte [93].

Eine kontrovers diskutierte Einschränkung in der Verwendung von PCT als MTC Tumormarker ist, dass kein klarer Cut-off Wert vorliegt, um zwischen inaktiven und aktiven bzw. metastasierten MTC zu differenzieren. Bislang haben die Studien unterschiedliche Werte angewendet von 0,1ng bei Machens et al. und Kaczka et al., 0,15ng/ml bei Algeciras-Schimmich et al, 0,25 ng/ml bei Kratzsch et al. bis 0,5ng/ml, bei Walter et al und Bolko et al [4, 6, 66, 82, 85].

In der eigenen Untersuchung wurde der von der Herstellerfirma angegebene Cut-off Wert von 0,5 ng/ml übernommen. Im Bielefelder Kollektiv konnte ein sehr großer range erhöht messsbarer PCT Werte gefunden werden. Er reichte von einem minimal positiven Werte von 0,57 ng/ml bei einer Patientin mit sonographischem Hinweis auf ein Lokal-Rezidiv nach Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie bei familiärem MTC. Die maximalen PCT Werte lagen bei 1320 bei einem Patienten mit metastasiertem sporadischen MTC.

In der eigenen Untersuchung wurde untersucht, ob sich die in der Literatur berichteten guten Korrelationen von CT und CEA auch im Bielefelder Kollektiv bestätigen ließen.

In einer amerikanischen Studie von 1978 wurden CEA und CT Werte von insgesamt 72 Patienten bestimmt. In der Kontrollgruppe mit 35 Patienten lagen die Werte im Normbereich. Bei 37 Patienten mit dem Verdacht oder der Diagnose eines MTCs wurden erhöhte CEA- und CT-Werte dokumentiert [94].

Eine retrospektive Analyse aus China zeigte bei zwei MTC-Patienten initial erhöhte CEA-Werte. Nach erfolgter Thyreoidektomie waren diese rückläufig, dabei wurde ein erhöhter CEA-Wert als mögliche erste Manifestation eines MTCs dokumentiert [95].

Eine griechische Arbeitsgruppe publizierte 2021 eine Übersichtsarbeit über die Wertigkeit von präoperativ und postoperativ bestimmten CEA-Werten bei MTC-Patienten. Die Arbeit zeigte, dass ein präoperativ bestimmter CEA-Wert Rückschlüsse auf die Tumorausdehnung und die jeweilige Prognose zulässt. Bei einem CEA-Wert von über 30ng/ml besteht demnach bei MTC-Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit von zentralen und lateralen Lymphknoten Metastasen und bei CEA-Werten über 100ng/ml finden sich sehr häufig Fernmetastasen [96, 97]. Die Studie beschrieb ebenfalls den Zusammenhang von postoperativ persistierend erhöhten CEA-Werten und einem Tumorrezidiv bei MTC-Patienten. Die Analysen ergaben auch eine erhöhte Mortalität bei einem CEA-Wert von über 500ng/ml [98].

Im Bielefelder Kollektiv bestand eine sehr gute Korrelation der CEA und der CT Werte über den untersuchten Zeitraum von mehr als drei Jahren ($r= 0,779$, $p= <0,001$). Auch in der eigenen Untersuchung bestätigte sich, dass sehr hohe CEA Werte mit einer Krankheitsprogression einhergehen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei CEA Werten >100 ng/ml Lymphknoten- Metastasen bei drei MTC Patienten beobachtet, davon hatte eine Patientin zusätzlich Lebermetastasen und eine andere Patientin eine pulmonale Metastasierung.

In der Betreuung von Patienten mit MTC wurde in der Literatur entweder über falsch negative CT Werte bei MTC Patienten bei aktiver Tumorerkrankung oder falsch positiven CT Werten berichtet [99-102]. Im Jahre 2013 erhielt eine Patientin aus Brasilien bei erhöhten CT-Werten und einem auffälligen Kalzium-Stimulationstest bei unklarem sonographischem Befund eine Thyreoidektomie. Der abschließende histopathologische Befund ergab jedoch lediglich eine Hashimoto-Thyreoiditis ohne Nachweis von Malignität [102]. Bei einer ägyptischen Patientin mit sonographisch auffälligen Knoten der Schilddrüse und erhöhten CT-Werten ergab der postoperative histopathologische Befund lediglich eine diffuse C-Zellhyperplasie ohne Nachweis eines MTC [102].

Eine unklare CT-Wert-Erhöhung bei einem Kalzium-Stimulationstest bei einem Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinomen wurde ebenfalls beschrieben [103].

Eine andere Arbeit schloss in den Jahren 2002 bis 2020 76.000 Patienten mit einer Thyreoidektomie bei einem Schilddrüsenkarzinom ein. Hierbei wurden bei 320 Patienten MTCs festgestellt. Bei 19 dieser Patienten wurden CT-Werte im Referenzbereich beobachtet [101].

In der Bielefelder Untersuchung fiel auf, dass bei einer Patientin mit einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom und einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III nach einer Thyreoidektomie und einer Lymphknotendissektion ohne Hinweise auf Metastasen oder Rezidive in den Verlaufskontrollen erhöhte CT Werte auftraten.

Es ist bei dieser Patientin möglich, dass die Niereninsuffizienz zu den erhöhten Calcitoninwerten beigetragen hat. Nach makroskopisch vollständiger Tumorresektion wäre allerdings zu erwarten, dass der Calcitoninwert unter der Nachweisgrenze liegt. Da dies nicht der Fall war, ist davon auszugehen, dass Mikrometastasen vorhanden sind, die der Detektion durch Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie entgehen.

Um die Nachsorge zu optimieren wurden von einigen Autoren die Kombination von CT- und CEA-Werten für die Früherkennung des MTCs untersucht. Doch auch bei der Kombination beider Werte zeigten sich Einzelfälle, die von der Norm abwichen: So veröffentlichte beispielsweise ein italienisches Team 2019 eine Übersichtsarbeit mit normwertigen CT- und CEA-Werten trotz eines vorliegenden MTCs. Zwar konnte festgestellt werden, dass es sich hierbei um eine Rarität handelte [104], dennoch wurde die Suche nach anderen, zuverlässigeren Tumormarkern empfohlen [105].

In der vorliegenden Arbeit wurden auffällige CT Werte in der Nachsorge von Patienten mit fehlendem Nachweis von Rezidiven in der Bildgebung dokumentiert (28,7%). Dies kann ein Hinweis auf Mikrometastasen sein. Bei allen Patienten mit Nachweis von Metastasen waren CT und PCT stets positiv. Möglich ist, dass die Calcitoninwerte besser

nachweisbar sind als die PCT Werte oder dass der Cut-off von 0,5 ng/ml für PCT zu hoch ist. Eine therapeutische Konsequenz hat dies für die Patienten allerdings nicht, da alle Patienten mit messbaren CT Werten und negativen PCT Werten in der Bildgebung keine nachweisbare Rezidive oder Metastasen hatten und damit keine therapeutische Interventionsnotwendigkeit bestand.

Bei einer Patientin mit C-Zell Hyperplasie ohne Anhaltspunkt für das Vorliegen eines MTC und bei einem Patienten mit sporadischem MTC mit kurativer chirurgischer Behandlung ohne Hinweis auf Rezidiv in der Nachsorge viermal positive CT- Werte dokumentiert. Zu erwähnen ist, dass beide Patienten Protonenpumpenhemmer (PPI) einnahmen. Anders als bei den CT-Messungen war PCT bei diesen Patienten stets unter der Nachweisgrenze.

Die interessante Fragestellung inwieweit Rauchen die Bestimmung der verschiedenen Tumormarker beeinflusst konnte in der eigenen Arbeit leider nur unzureichend beantwortet werden, da die Arbeit retrospektiv angelegt war und die Patienten leider nicht konsequent nach dem Raucherstatus befragt wurden.

Es lässt sich somit schlussfolgern, dass das CT als gut etablierter Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom sowohl in der Früherkennung als auch in der Nachsorge des MTC eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität hat. Darüber hinaus ist die Bestimmung von CT nicht frei von verschiedenen Limitationen, die den CT Wert beeinflussen und zu falschen Ergebnissen führen können. Bei CEA konnte keine bessere Sensitivität oder Spezifität nachgewiesen werden, daher konnte CEA das CT nicht ersetzen. Die hilfreiche Rolle der Kombination von beiden Parametern (CT und CEA) wurde in der initialen MTC Beurteilung dokumentiert, jedoch können beide Parameter auch gleichzeitig falsch negativ sein.

In einem anderen Patientenkollektiv von 44 MTC-Patienten (20 Patienten mit aktivem MTC und 24 Patienten in Remission) wurde eine Kombination aus den Markern CT, PCT und CEA untersucht. Dabei zeigte sich für PCT-Werte eine bessere Spezifität im Vergleich zur CT- und CEA-Analyse. Die Autoren empfahlen daher die PCT-Messung sogar als Alternative zum CT-Wert als Tumormarker [106].

Weitere Studien konnten zeigen, dass PCT als Tumormarker für MTC-Patienten geeignet ist und über eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum CT-Wert verfügt, sondern dass der PCT-Wert nahezu frei von äußeren, verfälschenden Faktoren zu sein scheint [107].

Die eigenen Daten zeigen, dass PCT als Tumormarker durchaus geeignet ist. Zumindest mit dem von uns gewählten Cut-off von 0,5 ng/ml ist es jedoch nicht sensitiver als CT.

Ein wesentlicher Nachteil der Untersuchung ist das retrospektive Design. Wegen der Seltenheit des MTC ist eine monozentrische Untersuchung der Fragestellung in einem prospektiven Design allerdings schwierig umzusetzen.

In der Zusammenschau der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien sowie der hier vorliegenden Arbeit kommen wir zu dem Schluss, dass die Kombination aus der CT, PCT- und CEA-Analyse als Tumormarker beim MTC im Vergleich zur jeweiligen Einzelmessung mit einer erhöhten Sensitivität und Spezifität einhergehen kann. Im Rahmen der Früherkennung sowie Nachsorge des MTCs sollte daher zukünftig die zuvor genannte Kombination der drei Einzelmarker erwogen werden. Prospektive Untersuchungen dazu sind jedoch wünschenswert.

6. Literatur-und Quellenverzeichnis

1. Moo-Young, T.A., A.L. Traugott, and J.F. Moley, *Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art*. Surg Clin North Am, 2009. **89**(5): p. 1193-204.
2. Hassan, A., et al., *Medullary Thyroid Carcinoma: Prognostic Variables And Tumour Markers Affecting Survival*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2018. **30(Suppl 1)**(4): p. S627-S632.
3. Soh, S.B. and T.C. Aw, *Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility*. Ann Lab Med, 2019. **39**(1): p. 3-14.
4. Kratzsch, J., et al., *Basal and Stimulated Calcitonin and Procalcitonin by Various Assays in Patients with and without Medullary Thyroid Cancer*. Clinical Chemistry, 2011. **57**(3): p. 467-474.
5. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.
6. Machens, A., K. Lorenz, and H. Dralle, *Utility of serum procalcitonin for screening and risk stratification of medullary thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(8): p. 2986-94.
7. Baenkler, H.-W., *Kurzlehrbuch Innere Medizin*.
8. Arasteh, K. and H.-W. Baenkler, *Duale Reihe Innere Medizin* Thieme.
9. Wells, S.A., Jr., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. 3149-64.
10. Raue, F. and K. Frank-Raue, *Update on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Focus on Medullary Thyroid Carcinoma*. J Endocr Soc, 2018. **2**(8): p. 933-943.
11. hall, j., *Guyton and Hall textbook of medical physiology*
12. Brent, G.A., *Mechanisms of thyroid hormone action*. J Clin Invest, 2012. **122**(9): p. 3035-43.
13. Fischli, S., et al., *Endokrinologie und Stoffwechsel*
14. Dupin, E., S. Creuzet, and N.M. Le Douarin, *The contribution of the neural crest to the vertebrate body*. Adv Exp Med Biol, 2006. **589**: p. 96-119.
15. Johansson, E., et al., *Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans*. Development, 2015. **142**(20): p. 3519-28.
16. Barasch, J.M., et al., *Induction of a neural phenotype in a serotonergic endocrine cell derived from the neural crest*. J Neurosci, 1987. **7**(9): p. 2874-83.
17. Ting, S., et al., *Die C-Zellen der Schilddrüse und ihre Pathologie* Pathologe, 2015. **36**(6): p. 571.
18. Perry, A., K. Molberg, and J. Albores-Saavedra, *Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities*. Cancer, 1996. **77**(4): p. 750-6.
19. Guyétant, S., et al., *C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients*. Mod Pathol, 2003. **16**(8): p. 756-63.
20. Slahor, L., C. Stettler, and E.R. Christ, *[Thyroid nodules: which further investigations should be done]*. Praxis (Bern 1994), 2010. **99**(10): p. 603-8.
21. Meller, J. and W. Becker, *Scintigraphy with 99mTc-pertechnetate in the evaluation of functional thyroidal autonomy*. Q J Nucl Med, 1999. **43**(3): p. 179-87.
22. Broome, M.R., *Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism*. Clin Tech Small Anim Pract, 2006. **21**(1): p. 10-6.
23. Hermus, A.R. and D.A. Huysmans, *[Diagnosis and therapy of patients with euthyroid goiter]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2000. **144**(34): p. 1623-7.
24. Hurley, D.L. and H. Gharib, *Evaluation and management of multinodular goiter*. Otolaryngol Clin North Am, 1996. **29**(4): p. 527-40.
25. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid*

- Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26**(1): p. 1-133.
26. Pemayun, T.G., *Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules*. *Acta Med Indones*, 2016. **48**(3): p. 247-257.
 27. Bai, Y., K. Kakudo, and C.K. Jung, *Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification*. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020. **35**(4): p. 696-715.
 28. *Thyroid Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version*. 09.02.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>
 29. *Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten>Krebsarten>Schilddrüsenkrebs*. 09.02.2020]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html
 30. Hughes, M.S., et al., *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A (including Familial Medullary Carcinoma) and Type 2B*. Endotext, ed. K.R. Feingold, et al. 2000, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2021, MDText.com, Inc.
 31. Thomas, C.M., et al., *Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines*. *Curr Oncol*, 2019. **26**(5): p. 338-344.
 32. Pacini, F., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. **22**(6): p. 475-85.
 33. Keatts, E.L. and J. Itano, *Medullary thyroid cancer and the impact of genetic testing*. *Clin J Oncol Nurs*, 2006. **10**(5): p. 571-5.
 34. Menon, M.M. and M.R. Simha, *RET mutation status in medullary thyroid cancer(MTC) patients and the significance of genetic screening for mutations in their immediate relatives--a preliminary report*. *Indian J Pathol Microbiol*, 2005. **48**(2): p. 161-5.
 35. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2015. **25**(6): p. 567-610.
 36. Chen, H., et al., *The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer*. *Pancreas*, 2010. **39**(6): p. 775-83.
 37. Martin, T.J. and N.A. Sims, *Calcitonin physiology, saved by a lysophospholipid*. *J Bone Miner Res*, 2015. **30**(2): p. 212-5.
 38. Costante, G., et al., *Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(2): p. 450-5.
 39. Silvestre, C., et al., *Calcitonin Screening in Nodular Thyroid Disease: Is There a Definitive Answer?* *Eur Thyroid J*, 2019. **8**(2): p. 79-82.
 40. Skoura, E., et al., *Correlation between Calcitonin Levels and [(18)F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer*. *ISRN Endocrinol*, 2012. **2012**: p. 375231.
 41. Kelley, M.J., et al., *Small cell lung carcinoma cell lines express mRNA for calcitonin and alpha- and beta-calcitonin gene related peptides*. *Cancer Lett*, 1994. **81**(1): p. 19-25.
 42. Hillyard, C.J., et al., *Calcitonin in breast and lung cancer*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1976. **5**(1): p. 1-8.
 43. Coombes, R.C., et al., *The ectopic secretion of calcitonin by lung and breast carcinomas*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1976. **5 Suppl**: p. 387S-396S.
 44. Becker, K.L., et al., *Hypercalcitonemia in pernicious anemia*. *Experientia*, 1980. **36**(11): p. 1330-1.

45. Tabassian, A.R., et al., *Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster*. Life Sci, 1988. **42**(23): p. 2323-9.
46. Felsenfeld, A.J. and B.S. Levine, *Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten?* Clin Kidney J, 2015. **8**(2): p. 180-7.
47. Guesgen, C., et al., *Investigation of factors potentially influencing calcitonin levels in the screening and follow-up for medullary thyroid carcinoma: a cautionary note*. BMC Clin Pathol, 2013. **13**(1): p. 27.
48. Shin, J.M. and G. Sachs, *Pharmacology of proton pump inhibitors*. Curr Gastroenterol Rep, 2008. **10**(6): p. 528-34.
49. Erdogan, M.F., A. Gursoy, and M. Kulaksizoglu, *Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(9): p. 771-5.
50. Silva, O.L., et al., *Calcitonin levels in chronic renal disease*. Nephron, 1977. **19**(1): p. 12-8.
51. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*.
52. Allelein, S., et al., *Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer*. Horm Metab Res, 2018. **50**(1): p. 23-28.
53. Raue, F. and K. Frank-Raue, *Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma*. Recent Results Cancer Res, 2015. **204**: p. 207-25.
54. Herrmann, B.L., et al., *Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(6): p. 1141-5.
55. Niederle, M.B., et al., *Calcium-stimulated calcitonin - The "new standard" in the diagnosis of thyroid C-cell disease - clinically relevant gender-specific cut-off levels for an "old test"*. Biochem Med (Zagreb), 2018. **28**(3): p. 030710.
56. Mian, C., et al., *Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. 1656-64.
57. Goldstein, M.J. and E.P. Mitchell, *Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer*. Cancer Invest, 2005. **23**(4): p. 338-51.
58. Tottori, K. and S. Takeuchi, *The clinical significances of carcinoembryonic proteins in patients with ovarian carcinoma*. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1981. **33**(1): p. 142-50.
59. Chevinsky, A.H., *CEA in tumors of other than colorectal origin*. Semin Surg Oncol, 1991. **7**(3): p. 162-6.
60. Akbulut, S. and N. Sogutcu, *A high level of carcinoembryonic antigen as initial manifestation of medullary thyroid carcinoma in a patient with subclinical hyperthyroidism*. Int Surg, 2011. **96**(3): p. 254-9.
61. Lacka, K., K. Michalek, and P. Majewski, *[Usefulness of serum calcitonin, CEA and AFP assays in the early detection of medullary thyroid carcinoma relapse]*. Wiad Lek, 2002. **55**(7-8): p. 394-403.
62. Bojunga, J., et al., *Circulating calcitonin and carcinoembryonic antigen m-RNA detected by RT-PCR as tumour markers in medullary thyroid carcinoma*. Br J Cancer, 2001. **85**(10): p. 1546-50.
63. Maruna, P., K. Nedelnikova, and R. Gurlich, *Physiology and genetics of procalcitonin*. Physiol Res, 2000. **49 Suppl 1**: p. S57-61.
64. Wang, S. and D. Chen, *[The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis]*. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2015. **27**(2): p. 97-101.
65. Trimboli, P., et al., *Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma*. Int J Biol Markers, 2018. **33**(2): p. 156-160.

66. Walter, M.A., et al., *Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer*. *Cancer*, 2010. **116**(1): p. 31-40.
67. Bihan, H., et al., *Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2003. **13**(8): p. 819-22.
68. *Home/ Health Information For Health Professionals/ Clinical Tools & Patient Management / Kidney Disease for Health Professionals/ Laboratory Evaluation of Kidney Disease / Glomerular Filtration Rate (GFR) / Calculators MDRD for Adults (SI Units)*.
69. Nuttall, F.Q., *Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review*. *Nutr Today*, 2015. **50**(3): p. 117-128.
70. *onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm* 25.07.2020]; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>
71. *IMMULITE 2000® XPi Assays Overview*.
72. *Calcitonin For use on IMMULITE® 2000 systems*
73. *Elecsys BRAHMS PCT*.
74. Fay, M.P. and M.A. Proschan, *Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules*. *Stat Surv*, 2010. **4**: p. 1-39.
75. Hazra, A. and N. Gogtay, *Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression*. *Indian J Dermatol*, 2016. **61**(6): p. 593-601.
76. Fawcett, T., *An introduction to ROC analysis*. *Pattern Recognition Letters*, 2006. **27**(8): p. 861-874.
77. d'Herbomez, M., et al., *Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking*. *Eur J Endocrinol*, 2007. **157**(6): p. 749-55.
78. Williams, E.D., *Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid*. *J Clin Pathol*, 1966. **19**(2): p. 114-8.
79. Tashjian, A.H., Jr. and E.W. Melvin, *Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts*. *N Engl J Med*, 1968. **279**(6): p. 279-83.
80. Verbeek, H.H., et al., *Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. **3**(3): p. CD010159.
81. Bolko, P., et al., *Efficacy of procalcitonin measurement in patients after total thyroidectomy due to medullary thyroid carcinoma*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2003. **51**(6): p. 415-9.
82. Kaczka, K., et al., *Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection*. *Adv Clin Exp Med*, 2012. **21**(2): p. 169-78.
83. Giovanella, L., et al., *Elevated calcitonin and procalcitonin levels in nonmedullary benign and malignant thyroid nodules*. *Clinical endocrinology*, 2009. **72**: p. 852-3.
84. Giovanella, L., et al., *Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules*. *Clin Chem Lab Med*, 2013. **51**(7): p. 1477-81.
85. Algeciras-Schimnich, A., et al., *Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(3): p. 861-8.
86. Azevedo, T., et al., *Procalcitonin: a promising role in medullary thyroid carcinoma?* *Thyroid*, 2010.

87. Giovanella, L., et al., *Procalcitonin measurement to screen medullary thyroid carcinoma: A prospective evaluation in a series of 2705 patients with thyroid nodules*. Eur J Clin Invest, 2018. **48**(6): p. e12934.
88. Trimboli, P., et al., *Procalcitonin for detecting medullary thyroid carcinoma: a systematic review*. Endocr Relat Cancer, 2015. **22**(3): p. R157-64.
89. Lim, S.K., J. Guechot, and M. Vaubourdolle, *Negative predictive value of procalcitonin in medullary thyroid carcinoma*. Ann Biol Clin (Paris), 2016. **74**(2): p. 213-8.
90. Kowalska, A., et al., *Diagnostic performance evaluation of marking the concentration levels of procalcitonin and ProGRP in monitoring disease cases of patients with medullary thyroid carcinoma (MTC)*. 2010.
91. Trimboli, P. and L. Giovanella, *Procalcitonin as Marker of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Endocrinol Metab (Seoul), 2018. **33**(2): p. 204-210.
92. Sabia, R., et al., *Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis in reference to parathyroidectomy*. BMC Res Notes, 2019. **12**(1): p. 439.
93. Novotny, A.R., et al., *Procalcitonin can be used for monitoring sepsis in patients with medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1287-9.
94. Wells, S.A., Jr., et al., *The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma*. Cancer, 1978. **42**(3 Suppl): p. 1498-503.
95. Zhang, X., et al., *[Carcinoembryonic antigen increased as initial manifestation of medullary thyroid cancer (report of 2 cases and review of the literature)]*. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2013. **27**(8): p. 410-2.
96. Machens, A., et al., *Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis*. Arch Surg, 2007. **142**(3): p. 289-93; discussion 294.
97. Passos, I., et al., *A Review of the Significance in Measuring Preoperative and Postoperative Carcinoembryonic Antigen (CEA) Values in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(6).
98. Turkdogan, S., et al., *Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2018. **47**(1): p. 55.
99. Zhou, Q., et al., *Clinical and pathological analysis of 19 cases of medullary thyroid carcinoma without an increase in calcitonin*. Exp Toxicol Pathol, 2017. **69**(8): p. 575-579.
100. Frank-Raue, K., et al., *Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2013. **23**(3): p. 294-300.
101. Kim, S.J., et al., *Serum Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Series of 19 Patients in a Single Center*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 747704.
102. Batista, R.L., et al., *False positive results using calcitonin as a screening method for medullary thyroid carcinoma*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(3): p. 524-8.
103. Unluhizarci, K., et al., *Patients with papillary thyroid carcinoma associated with high stimulated serum calcitonin levels*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017. **2017**.
104. Gambardella, C., et al., *Medullary thyroid carcinoma with double negative calcitonin and CEA: a case report and update of literature review*. BMC Endocr Disord, 2019. **19**(1): p. 103.
105. Ye, L., et al., *Combining serum calcitonin, carcinoembryonic antigen, and neuron-specific enolase to predict lateral lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma*. J Clin Lab Anal, 2020. **34**(7): p. e23278.

106. Woliński, K., et al., *Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer - comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen*. Endokrynol Pol, 2017. **68**(4): p. 434-437.
107. Giovanella, L., et al., *Clinical performance of calcitonin and procalcitonin Elecsys(®) immunoassays in patients with medullary thyroid carcinoma*. Clin Chem Lab Med, 2021. **59**(4): p. 743-747.

7. Anhang

Die Patienteninformation und -Einwilligungserklärung zur Durchführung Calcitonin (CT), Procalcitonin (PCT) und carcinoembryonales Antigen (CEA) Bestimmung von Proben volljähriger einwilligungsfähiger Personen*

Studienstelle: Klinikum Bielefeld Mitte, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie, Infektiologie, Sekretariat: Cornelia Landwehrmann Telefon: 05 21. 5 81 - 35 01 Telefax: 05 21. 5 81 - 35 99, Teutoburger Str. 50 - 33604 Bielefeld

Studienarzt: Ahmed Khalil, Anschrift: Telefon: 05 21. 5 81 - 35 01, Klinikum Bielefeld Mitte, Teutoburger Str. 50 - 33604 Bielefeld,
E-Mail: Ahmed.Khalil@klinikumbielefeld.de

Vergleich der Wertigkeit von Procalcitonin (PCT) mit, Calcitonin (CT) und carcinoembryonales Antigen (CEA) bei Patienten mit Medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Sehr geehrte Frau ..., sehr geehrter Herr ...,

Karzinome der Schilddrüse sind eine recht häufige Krebsart, wobei die meisten, dieser bösartigen Tumore von den Schilddrüsenhormon-produzierenden Zellen ausgehen und auch eine recht gute Prognose haben. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist selten (ca. fünf bis zehn Prozent aller Karzinome der Schilddrüse) und entwickelt sich aus den C-Zellen (parafollikulären Zellen), das Calcitonin, ein Hormon, welches den Calcium- und Vitamin D-Stoffwechsel reguliert, produzieren.

Dieses Hormon kann deshalb auch für die Diagnosestellung und als Verlaufsparemeter genutzt werden. Allerdings hat die Bestimmung von Calcitonin (CT) jedoch mehrere Limitationen.

Procalcitonin (PCT) ist eine Vorstufe des Hormon Calcitonin und wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet, zudem ist es ein sehr stabiles Protein. PCT Proben sind leichter zu handhaben in der klinischen Praxis.

Die Bestimmung des Procalcitonin (PCT) zur Diagnose von MTC wurde zuletzt untersucht. Hier konnte in ersten Studien ein Vorteil von PCT im Vergleich zu CT gezeigt werden.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, Blutprobe für Untersuchung der Procalcitonin (PCT), Calcitonin (CT) und carcinoembryonales Antigen (CEA) -spiegel zur Verfügung zu stellen. Im Folgenden möchten wir Ihnen Informationen dazu geben, damit Sie Ihre Entscheidung über die Teilnahme treffen können.

Bitte lesen Sie diese Informationsschrift sorgfältig und besprechen Sie evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem zuständigen Studienarzt, der Ihnen selbstverständlich für weitere Informationen zur Verfügung steht.

Die Untersuchungen werden nur dann durchgeführt, wenn Sie dazu freiwillig und schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie die Untersuchungen nicht erlauben oder Ihre Einwilligung später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

*Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

1. Wofür sollen meine Proben verwendet werden?

Wir möchten Ihre Probe für Zwecke wissenschaftlich-medizinischer Forschung verwenden. Eine genauere Eingrenzung kann derzeit noch nicht erfolgen. Sie sollten sich bewusst sein, dass Sie der Forschung mit Ihrer Einwilligung eine sehr weitgehende Befugnis einräumen. Deshalb bitten wir Sie, diese weit reichende Einwilligung ausdrücklich durch Ankreuzen in der Einwilligungserklärung zum Ausdruck zu bringen. Das Ziel der Analyse ist nicht, bei Ihnen oder anderen einzelnen Personen eine Diagnose zu erstellen. Vielmehr sollen bei der vergleichenden Untersuchung von größeren Personengruppen bestimmen, ob Procalcitonin (PCT) statt Calcitonin (CT) als Medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) Tumormarker geeignet ist.

2. Wie werden die Proben gewonnen und verwendet?

Für die Procalcitonin (PCT), Calcitonin (CT) und carcinoembryonales Antigen (CEA) Spiegelbestimmung benötigen wir ca. 5 ml Blut, Hinweis: Dies entspricht ca. ein Teelöffel voll. Dafür ist eine Blutentnahme erforderlich.

Die entnommene Blutprobe wird mit einer fortlaufenden Identifizierungsnummer versehen (verschlüsselt / kodiert), sodass Ihr Name und weitere personenbezogene Daten nicht mehr erkennbar sind. Die Zuordnung Ihrer Probe zu Ihrer Person ist ausschließlich dem Studienarzt möglich. Außerdem könnten autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors die beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist und diese Personen, gemäß dem Datenschutzrecht, befugt sind.

3. Was sind die Risiken dieser Forschungsmaßnahme?

Es bestehen die Risiken, die mit einer normalen Blutentnahme verbunden sind. Die Entnahme einer Blutprobe ist in der Regel nur mit einem sehr geringen Risiko verbunden. An der Einstichstelle kann es zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein Bluterguss (blauer Fleck) entstehen, der evtl. einige Tage sichtbar ist. In äußerst seltenen Fällen kann auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), eine örtlich begrenzte Entzündung oder eine Infektion an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu dauerhaften Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

4. Was sind die Vorteile der Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben?

Persönlich können Sie für Ihre Gesundheit keinen unmittelbaren Vorteil oder Nutzen erwarten. Die Ergebnisse sind ausschließlich zu Forschungszwecken bestimmt und werden keine Konsequenzen für Ihre Person haben.

5. Ist die Vertraulichkeit meiner Daten gewährleistet?

Namentlich werden Sie nicht genannt. Die im Rahmen dieses Projekts aufgezeichneten Daten und Analyseergebnisse werden ohne Ihren Namen ermittelt, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert.

Einzelheiten zur Einwilligung in die Datenerhebung und –Verwendung, auch zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Information abgedruckt ist.

6. Erhalte ich Informationen über die Ergebnisse des Forschungsprojekts?

Die Ergebnisse dienen nur zu Forschungszwecken. Deshalb werden Ergebnisse der Forschung insgesamt und individuelle Befunde weder Ihnen noch Ihrem Arzt zugänglich gemacht.

Wenn Sie eine Information des Studienarztes nicht wünschen, können Sie dies in der Einwilligungserklärung zum Ausdruck bringen

7. Kann ich meine Teilnahme an dem Forschungsprojekt vorzeitig beenden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Im Falle des Widerrufs können Sie entscheiden, ob Ihre Blutproben vernichtet werden sollen oder in anonymisierter Form (also ohne die Möglichkeit für den Studienarzt, weiterhin einen Bezug zwischen der Probe und Ihrer Person herzustellen) für weitere wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

Die Bedeutung eines Widerrufs für die Verwendung der Daten ist in der Einwilligungserklärung erläutert, die im Anschluss an diese Information abgedruckt ist.

8. Kann ich bestimmte Verwendungszwecke ausschließen?

Sie haben das Recht, bestimmte Verwendungen Ihrer Blut-/Gewebeprobe auszuschließen.

9. Wissenschaftliche und kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse

Gegebenenfalls werden die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei persönliche Daten enthalten, die Rückschlüsse auf Ihre Person ermöglichen. Zudem ist es möglich, dass die Forschungsergebnisse kommerziell genutzt, z.B. patentiert werden. An einem möglichen kommerziellen Nutzen werden Sie nicht beteiligt.

10. Weitere Informationen

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Stellen Sie alle Fragen, die Ihnen wichtig erscheinen und lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser zusätzlichen wissenschaftlichen Untersuchung.

Einwilligungserklärung

Forschungsteilnehmer: _____ Teilnehmer-Nr.: _____

(Name, Vorname)

Geb.-Datum: _____

Hiermit erkläre ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung gemäß der vorstehenden Information. Durch meine Unterschrift bestätige ich, dass ich den Inhalt der Information gelesen und verstanden habe. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die mir zufriedenstellend beantwortet wurden. Ich weiß, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Vernichtung meiner Blutprobe fordern kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Falls unter 1. eine Eingrenzung der Verwendungszwecke verneint wurde:

() Ich bin ausdrücklich damit einverstanden, dass die Zwecke wissenschaftlich-medizinischer Forschung, für die meine Probe verwendet wird, heute noch nicht eingegrenzt werden.

Mir ist bewusst, dass ich keinen persönlichen Vorteil aus diesem Forschungsprojekt haben werde und dass mir die Ergebnisse nicht mitgeteilt werden. Gegebenenfalls (s.o.): Nur dann, wenn aus den mir entnommenen Körpermaterialien wider Erwarten medizinische Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Erhaltung oder Wiederherstellung meiner eigenen Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, wird mein Studienarzt darüber informiert, damit er mit mir das weitere Vorgehen besprechen kann.

Falls gewünscht, bitte ankreuzen:

() Ich möchte nicht, dass mein Studienarzt über Befunde im vorstehend genannten Sinn informiert wird.

Ich möchte die Verwendung meiner Blutprobe wie folgt eingrenzen:

.....

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei diesem Forschungsvorhaben personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an dem Forschungsvorhaben folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie, Infektiologie des Klinikums Bielefeld Mitte sowie des Universitätsklinikums Düsseldorf, aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an Ahmed Khalil, Prof. Dr. med. Matthias Schott den Auftraggeber den Auftraggeber oder eine von dieser beauftragten Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, werden meine personenbezogenen Daten unverzüglich gelöscht.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens mindestens 2 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).

Eine Kopie dieser Information und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Studienstelle.

Name des Forschungsteilnehmers in Druckbuchstaben

Ort, Datum (vom Teilnehmer einzutragen)

Unterschrift Teilnehmer

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Forschungsteilnehmers eingeholt.

Name des Studienarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Studienarztes

8. Danksagung

Meinem Doktorvater Dr. Feldkamp möchte ich einen besonderen Dank für die Möglichkeit, unter seiner Aufsicht dieses interessante Thema ausforschen zu können, bezeugen. Ich hoffe, dass wir auch in Zukunft bei weiteren Projekten zusammenarbeiten können. Auch für die stets kritische Beantwortung meiner Fragen und die Durchsicht meiner Arbeit vielen lieben Dank!

Weiteres möchte ich mich bei Frau Dr. Claudia Veltkamp für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die wertvollen Verbesserungsvorschläge bedanken.

Ich danke vielmals Frau Nezaket Halici für die Hilfe bei der Erstellung der Patientendatenbank. Danke für die großartige Zusammenarbeit!

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern Hossam und Reda Khalil sowie bei meiner Schwester Weam Khalil für die langjährige Unterstützung während der Doktorarbeit bedanken. Insbesondere danke ich meiner Schwester für die vielen Hilfen, Ratschläge und produktiven Diskussionen, ohne die diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.