

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Roden  
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie  
Ärztlicher Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

**RETROSPEKTIVE ANALYSE ZUR  
SERUM-CALCITONIN-BESTIMMUNG  
ZUR DIAGNOSESICHERUNG EINES  
MEDULLÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMS**

DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Corinna Bratengeier (geb. Morneau)**

- 2023 -

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

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Matthias Schott

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Goretzki

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Allelein S., Ehlers M., Morneau C., Schwartz K., Goretzki P. E., Seppel T., Feldkamp J., Krieg A., Knoefel W.T., Kuebart A., Haase M., Dringenberg T., Schmid C., Schott M. (2018). Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Hormone and Metabolic Research*, 50(1), 23-28. doi:10.1055/s-0043-122237 (Allelein et al., 2018)

## Zusammenfassung

Calcitonin (CT) gilt als hochempfindlicher Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC). Unklar ist jedoch, ab welchem CT-Wert eine operative Therapie empfohlen werden sollte. Um die Aussagekraft zu erhöhen, können Stimulationstests mit Pentagastrin oder Calcium eingesetzt werden. Da Pentagastrin kommerziell nicht mehr erhältlich ist und der Calciumstimulationstest aufgrund unzureichender Standardisierung umstritten ist, wird aktuell empfohlen, sich beim präoperativen Screening auf die Bestimmung des basalen Calcitonins im Serum (bCT) zu beschränken.

Ziel dieser Arbeit war es, optimale bCT Cut-offs zur Abgrenzung eines MTC von einer C-Zell Hyperplasie (CCH) und Struma nodosa zu ermitteln, die für die Primärdiagnostik des MTC und die Indikation zur Thyreoidektomie genutzt werden können.

Im Rahmen der retrospektiven multizentrischen Studie erfüllten 114 Patienten (63♀/ 51♂) die Kriterien eines erhöhten präoperativen bCT-Spiegels (> 10 pg/ml) bei gleichzeitigem Vorliegen eines postoperativen Histologiebefundes. Basierend auf einer ROC Plot Analyse konnten die bCT Cut-offs zur Abgrenzung eines MTC von einer CCH bzw. Struma ermittelt werden.

Der optimale bCT Cut-off ist bei Männern  $\geq 46$  pg/ml (Sensitivität: 93.6%, Spezifität: 95.0%, PPV: 97%, NPV: 90%) und bei Frauen  $\geq 35$  pg/ml (Sensitivität: 87.3%, Spezifität: 87.5%, PPV: 98%, NPV: 50%). Bei Anwendung dieser Cut-offs wurde in 6% der männlichen MTC-Patienten kein MTC nachgewiesen (falsch negativ), während 5% ein falsch positives Ergebnis aufwiesen (Vorliegen einer CCH). 13% der MTC-Patientinnen wiesen ein falsch negatives und 13% ein falsch positives Ergebnis auf (Vorliegen einer CCH).

Abweichende sCT-Spiegel können aufgrund potenzieller analytischer, physiologischer, pharmakologischer und krankheitsbedingter Einflussfaktoren, wie z.B. einer CCH oder Niereninsuffizienz, nicht ausgeschlossen werden. Um den Einfluss genetischer Faktoren zu reduzieren, wurden alle Patienten mit familiärem MTC oder multipler endokriner Neoplasie des Typs 2 (MEN 2) ausgeschlossen sowie Patienten mit anderen Tumorerkrankungen. Die Berechnungen basieren auf einzelnen sCT-Messungen, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass zusätzliche sCT-Messungen zu geringfügig abweichenden Ergebnissen geführt hätten. Durch das Fehlen weiblicher Struma Patientinnen gab es keine weiblichen Kontrollen. Unter der geringen Anzahl an Frauen mit CCH hatte eine Frau einen sehr hohen sCT-Spiegel. Ein weiterer Nachteil ist die Verwendung vier verschiedener Assays mit unterschiedlichen Referenzwerten. Trotzdem ergab diese Studie mit einer größeren Patientenkohorte nahezu identische bCT Cut-offs für die Abgrenzung eines MTC im Vergleich zu anderen Assay-abhängigen Studien mit geringeren Patientenzahlen. Ein Vorteil ist, dass die bCT Cut-offs für verschiedene Assay-Typen angewendet werden können, zumindest für die in dieser Studie verwendeten Assays.

Geschlechterspezifische bCT Cut-offs für die präoperative Diagnose des MTC wurden ermittelt, wobei die Zuverlässigkeit der Vorhersage bei Männern höher ist als bei Frauen. Die Ergebnisse sind mit bisher veröffentlichten Daten vergleichbar und können zur Früherkennung eines sporadischen MTC dienen und dabei helfen die Indikation zur Thyreoidektomie zu stellen. Die Ergebnisse dieser Studie hatten bereits Einfluss auf die neuen Empfehlungen zum Calcitonin Screening bei Struma nodosa der Sektion Schilddrüse (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie).

## Abstract

Calcitonin (CT) is a highly sensitive tumor marker for medullary thyroid carcinoma (MTC), though it is still uncertain above which CT-value a thyroid operation should be recommended. To increase the accuracy of the tumor prediction, CT can be stimulated with pentagastrin or calcium. Because of the unavailability of pentagastrin in most countries and insufficient standardization of the calcium stimulation test, the determination of basal calcitonin in the serum (bCT) for preoperative screening is currently recommended.

The aim of this study was to determine the most accurate gender-specific bCT cut-off thresholds for the distinction between MTC, C cell hyperplasia (CCH) and nodular goiter, which can be used for the early detection of sporadic MTC and the indication for thyroidectomy.

Within a retrospective multicenter study, 114 patients (63 ♀/ 51 ♂) fulfilled the criteria of an increased preoperative bCT ( $> 10$  pg/ml) and an available postoperative histological report. The bCT cut-offs for the distinction between MTC, CCH and nodular goiter were determined based on a ROC plot analysis.

The most precise bCT cut-offs were  $\geq 46$  pg/ml for males (sensitivity: 93.6 %, specificity: 95.0 %, PPV: 97 %, NPV: 90 %) and  $\geq 35$  pg/ml for females (sensitivity: 87.3 %, specificity: 87.5 %, PPV: 98 %, NPV: 50 %). By applying these bCT cut-offs, only 6% of male patients were not identified of having MTC (false negative), while 5% were false positive (having CCH instead). We could observe a higher discrepancy in females, as 13 % of female MTC patients were false negative and 13 % false positive (having CCH instead).

Deviated sCT levels cannot be ruled out due to potential analytical, physiological, pharmacological, and disease-related influencing factors such as CCH or renal failure. To reduce the influence of genetic factors, patients with familial MTC or multiple endocrine neoplasia Type 2 (MEN 2) were excluded as well as patients with other tumor diseases. The calculations are based on single sCT measurements. Therefore, it cannot be ruled out that further sCT measurements would have led to slightly different bCT cut-offs. Due to a lack of female goiter patients, there were no female controls. Among the small number of women with CCH, one had an extremely high level of sCT. Another disadvantage is the usage of four distinct assays with different reference ranges. However, this study with a larger patient cohort yielded almost identical bCT cut-offs for the identification of MTC compared to other assay-dependent studies with a smaller number of patients. One advantage is that the bCT cut-offs can be applied to different assays, at least to the assays used in this study.

Gender-specific bCT cut-offs for the preoperative diagnosis of MTC were determined, the accuracy being higher in men than in women. The results are comparable with data published so far. The cut-offs can be used in the clinical routine for the early detection of sporadic MTC and help to establish the indication for a thyroidectomy. The results of this study already had an impact on the new recommendations for calcitonin screening for nodular goiter of the Thyroid Section (German Society for Endocrinology).

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropes Hormon
<b>ATA</b>	<i>American Thyroid Association</i>
<b>AUC</b>	<i>Area under the Curve</i>
<b>bCT</b>	Basales Serum Calcitonin
<b>CCH</b>	<i>C-cell hyperplasia</i> (C-Zell Hyperplasie)
<b>CEA</b>	Carcinoembryonales Antigen
<b>CGRP</b>	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
<b>CI</b>	<i>Confidence interval</i>
<b>CT</b>	Calcitonin
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked immunosorbened Assay</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
<b>ETA</b>	European Thyroid Association
<b>FMTC</b>	familiäres MTC
<b>FNB</b>	Feinnadelbiopsie
<b>H</b>	hohes Risiko
<b>HST</b>	höchstes Risiko
<b>H2RB</b>	Histamin-2-Rezeptor-Blocker
<b>IRMA</b>	Immunoradiometrischer Assay
<b>ICMA</b>	Immunochemiluminometrischer Assay
<b>M</b>	Mittelwert
<b>MEN</b>	Multiple endokrine Neoplasie
<b>MOD</b>	moderates Risiko
<b>MTC</b>	<i>Medullary thyroid carcinoma</i> (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
<b>NPV</b>	<i>Negative predictive value</i> (negativ prädiktiver Wert)
<b>pg/ml</b>	Pikogramm pro Milliliter
<b>PPI</b>	Protonenpumpenhemmer
<b>PPV</b>	<i>Positive predictive value</i> (positiv prädiktiver Wert)
<b>RECIST</b>	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
<b>RIA</b>	Radioimmunoassay
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>sCT</b>	Serum Calcitonin
<b>SD</b>	Standartabweichung
<b>SIADH</b>	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon
<b>TKI</b>	Tyrosinkinase-Inhibitor
<b>VEGF-R</b>	<i>Vascular epithelial growth factor – receptor</i> (Endothelwachstumsfaktor)
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
<b>1.1</b>	<b>Einführung</b> .....	1
<b>1.2</b>	<b>Medulläres Schilddrüsenkarzinom</b> .....	1
1.2.1	Histopathologie und Pathophysiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms ...	2
1.2.2	Klinisches Bild .....	5
1.2.3	Präoperative Diagnostik .....	6
1.2.4	Therapie des MTC .....	9
1.2.5	Nachsorge .....	10
1.2.6	Klinischer Verlauf und Prognose .....	10
<b>1.3</b>	<b>Calcitonin</b> .....	12
1.3.1	Biochemie .....	12
1.3.2	Regulation und Wirkung .....	12
1.3.3	Calcitonin als Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom .....	13
1.3.4	Calcitoninbestimmung .....	13
1.3.5	Messverfahren / Calcitonin-Assays .....	17
1.3.6	Serum Calcitonin beeinflussende Faktoren .....	19
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung und Ziele</b> .....	23
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	24
<b>2.1</b>	<b>Patienten</b> .....	24
<b>2.2</b>	<b>Calcitoninmessung</b> .....	25
<b>2.3</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	27
<b>3.1</b>	<b>Patientenkohorte und klinische Charakteristiken</b> .....	27
<b>3.2</b>	<b>Verteilung des bCT in Patienten mit MTC, CCH, und Struma</b> .....	28
<b>3.3</b>	<b>Vergleich der Gruppen in Patienten mit MTC, CCH, und Struma</b> .....	29
<b>3.4</b>	<b>Cut-Off Definition für die Diagnose eines MTC</b> .....	31
<b>4</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerung</b> .....	33
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	38

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist eine maligne Neoplasie der Calcitonin-produzierenden Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse und geht nahezu immer mit einem erhöhten Calcitoninspiegel im Serum einher. Calcitonin (CT) dient deshalb als sensitiver und spezifischer Tumormarker des MTC in der Primärdiagnostik und in der Nachsorge. Je nach verwendetem Assay zeigen 56-88% aller Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung einen CT-Wert  $<10$  pg/ml, während 3-10% einen CT-Wert  $>10$  pg/ml vorweisen (American Thyroid Association Guidelines Task et al., 2009; d'Herbomez et al., 2007).

Bei erhöhtem Serum CT (sCT) oder Patienten mit normalem bzw. niedrig erhöhtem sCT und klinischem Verdacht auf ein MTC konnte in der Vergangenheit ein Pentagastrin Stimulationstest durchgeführt werden, wodurch sich die Zuverlässigkeit der Tumor-Vorhersage steigern ließ. Da Pentagastrin aber seit einigen Jahren nicht mehr kommerziell erhältlich ist, wurde oft auf den Calciumstimulationstest zurückgegriffen. Aufgrund nicht genau definierter Cut-offs wird der Calciumstimulationstest heute kaum noch durchgeführt. Dadurch ist die Bestimmung des basalen CT (bCT) zum Screening bei Struma nodosa in den vergangenen Jahren wieder mehr in den Fokus gerückt (Daumerie, Maiter, & Gruson, 2013).

Bei bCT Werten  $>100$  pg/ml liegt in der Regel eine Tumorerkrankung vor (American Thyroid Association Guidelines Task et al., 2009). Schwierig ist oft die Diskriminierung bzw. Beurteilung von bCT-Werten im Graubereich (bCT 10 – 100 pg/ml), da es bis heute nur wenige Studien gibt, durch die mögliche Cut-offs unter Berücksichtigung präoperativer bCT-Werte und postoperativer Histologiebefunde definiert wurden. Da die frühzeitige Thyreoidektomie die einzige kurative Therapiemaßnahme beim MTC darstellt, wäre ein zuverlässiger präoperativer bCT- Cut-off von großer klinischer Bedeutung.

## 1.2 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Schilddrüsenkarzinome zählen zu den häufigsten endokrinen Neoplasien. Sie machen etwa 1% aller malignen Tumoren in Deutschland aus. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 6/100.000 pro Jahr, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Robert-Koch-Institut, 2016).

Die Neoplasien der Schilddrüse lassen sich in primäre und sekundäre Tumoren unterteilen, wobei die primären Karzinome ca. 98% aller malignen Tumoren der Schilddrüse ausmachen. Die vier zahlenmäßig bedeutendsten Formen sind das papilläre Schilddrüsenkarzinom (75-

80%), das folliculäre Schilddrüsenkarzinom (10-15%), das MTC (5-10%) und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (<5%) (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017; Griebeler, Gharib, & Thompson, 2013; Lehnert, Begum, & Deutsche Gesellschaft für, 2010; Thiel, 2011).

Das MTC ist in der Regel ein langsam wachsender Tumor, der aus den parafollikulären Zellen bzw. C-Zellen der Schilddrüse entsteht. Genauso wie normale C-Zellen, sezerniert auch das MTC Calcitonin, das als Tumormarker in der präoperativen Diagnostik und in der postoperativen Nachsorge eine große Rolle spielt (Kumar, Abbas, & Aster, 2014).

Mögliche weitere Sekretionsprodukte des MTC sind z.B. Serotonin, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Carcinoembryonales Antigen (CEA), vasoaktives Intestinalpeptid, Histaminase, Melanin, *Gastrin-releasing peptide* oder Prostaglandine (Böcker et al., 2015; Kumar et al., 2014; Thomas, 2006). Beim neuroendokrinen Phänotyp der Tumorzellen ist Chromogranin A und Synaptophysin nachweisbar (Böcker et al., 2015).

Obwohl ein Großteil der MTC sporadisch vorkommen, können sie auch hereditärer Genese sein und im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) oder als isoliertes familiäres MTC (FMTC) auftreten. Pathogenetisch kommt dabei einer aktivierenden Punktmutation im RET-Protoonkogen eine entscheidende Bedeutung zu, die sowohl bei den familiären, als auch bei den sporadisch auftretenden Karzinomen gefunden wird (Kumar et al., 2014; Roy, Chen, & Sippel, 2013).

### 1.2.1 Histopathologie und Pathophysiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Das MTC entsteht aus den C-Zellen neuroektodermalen Ursprungs, die sich im dorsolateralen Bereich der Schilddrüse befinden (Tiedje, Ting, Dralle, Schmid, & Führer, 2015).

Ein geringer Anteil entsteht möglicherweise direkt aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen (Lehnert et al., 2010).

Das MTC ist typischerweise ein nicht abgekapselter Tumor, der ein solides Wachstumsmuster aufweist. Mikroskopisch bestehen MTC aus polygonalen bis spindelförmigen Zellen, die Nester, Trabekel und sogar Follikel bilden können. Kleine, eher anaplastische Zellen sind in einigen Tumoren vorhanden und können der vorherrschende Zelltyp sein (Kumar et al., 2014).

Das Stroma ist faserreich und häufig verkalkt. Zudem weisen 50-60% der MTC extrazelluläre Amyloidablagerungen auf, die aus Calcitonin-Polypeptiden bestehen (Lehnert et al., 2010; Thomas, 2006). Calcitonin ist im Zytoplasma der Tumorzellen sowie im stromalen Amyloid durch immunhistochemische Methoden nachweisbar (Kumar et al., 2014).

Der Großteil (75%) aller MTC tritt sporadisch auf (Roy et al., 2013).

Betroffen sind in der Regel Erwachsene zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr, von denen 60% bei Erstdiagnose bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweisen. Der bedeutendste erworbene Risikofaktor für die Entstehung sporadischer Schilddrüsenkarzinome ist eine Strahlenexposition, z.B. durch therapeutische Anwendung ionisierender Bestrahlung im Halsbereich oder nach nuklearen Unfällen. Bei vorbestehenden Schilddrüsenknoten ist die Wahrscheinlichkeit eines Malignoms höher bei Patienten unter 20 bzw. über 60 Jahren (Lehnert et al., 2010).

Die Hälfte aller sporadischen MTC weisen eine Mutation im RET-Protoonkogen auf. Besonders typisch ist hier eine Mutation im Codon 918, die auch bei der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) des Typs 2B beobachtet werden kann (Tiedje et al., 2015).

Diese Mutationen können somatisch sein, oftmals handelt es sich aber auch um eine neu erworbene Keimbahnmutation. Die Wahrscheinlichkeit einer RET-Keimbahnmutation bei einem Individuum mit einem scheinbar sporadischen MTC beträgt 1-7%. Seltener kommen auch somatische RAS-Mutation vor. In der Literatur gibt es Hinweise, dass RET-Mutationen mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert sind (Rossella Elisei et al., 2008; Griebeler et al., 2013).

In 25% der Fälle tritt das MTC familiär auf und kann dann meist auf eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen zurückgeführt werden. Je nach Lokus der Mutation manifestiert sich diese Keimbahnmutation in Form einer MEN 2A oder 2B, oder eines FMTC (Tiedje et al., 2015).

Die für die familiären MTC-Syndrome verantwortliche Keimbahnmutation befindet sich in der proximalen Region des langen Arms von Chromosom 10, und kodiert für eine rezeptorähnliche Tyrosinkinase, die hauptsächlich in neuroendokrinen Zellen, einschließlich C-Zellen und Nebennierenmarkzellen, exprimiert wird. Die Mehrzahl der Mutationen beim MEN 2A Syndrom befinden sich in Exon 10 (Codons 609, 611, 618 und 620) und Exon 11 (Codon 634). Letztere stellt etwa 80% der Mutationen dar. Weitere Mutationen werden auch in Exon 5 (Codon 321), Exon 8 (Codons 515 und 533), Exon 11 (Codons 630, 649, 666), Exon 13 (Codons 768, 776, 777, 790 und 791), Exon 14 (Codons 804), Exon 15 (Codons 866 und 891) und Exon 16 (Codon 912) beobachtet. Diese Mutationen stellen eher neue Keimbahnmutationen als somatische Mutationen dar, sie sind für etwa 98% aller Mutationen beim MEN 2A Syndrom verantwortlich. Beim FMTC liegen die Mutationen häufig in Exon 10 (Codons 609, 611, 618, 620), Exon 11 (Codons 630, 631, 634, 649, 666), Exon 13 (Codon 768), Exon 14 (Codons 804, 819, 833, 844) und Exon 15 (Codons 866, 891). Andere Mutationen sind bei Patienten mit MEN

2A und FMTC selten und werden insgesamt nur in weniger als 10% der Fälle gefunden. Beim MEN 2B Syndrom wird in etwa 95% der Fälle eine einzelne Mutation in Exon 16 (Codon 918) nachgewiesen. Selten liegt eine weitere Mutation in Exon 15 (Codon 883) vor (Griebeler et al., 2013).

Es werden auch RET-Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschrieben, die Vorhersagen zum Manifestationsalter des MTC wie auch zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer MEN2-Neoplasien zulassen (R. Elisei et al., 2012; Tiedje et al., 2015). In den aktuellen Leitlinien der *American Thyroid Association* (ATA) werden die Risikogruppen in drei Kategorien eingeteilt (Tab. 1): „höchstes Risiko“ (HST), „hohes Risiko“ (H) und „moderates Risiko“ (MOD) (Wells et al., 2015).

**Tabelle 1: Zusammenhang von Ret-Mutation und MTC-Risiko.** (Wells et al., 2015)

MTC Risikogruppe	RET-Mutation	Manifestation
HST	Exon 16 (Codon 918)	MEN 2B
H	Exon 11 (Codon 634)	MEN 2A, FMTC
	Exon 15 (Codon 883)	MEN 2B
MOD	Alle außer: Exon 16 (Codon 918), Exon 11 (Codon 634), Exon 15 (Codon 883)	MEN 2A, FMTC

HST = höchstes Risiko, H = hohes Risiko, MOD = moderates Risiko, MEN 2A/2B = multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2A oder 2B; FMTC = familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

Hereditäre Formen des MTC treten oftmals bilateral und/oder multifokal auf. Eine Besonderheit der familiären MTC ist das Vorliegen einer multizentrischen C-Zell Hyperplasie (CCH), die in der histologischen Untersuchung meist parallel im umgebenden Schilddrüsenparenchym nachweisbar ist und eine obligate Präkanzerose darstellt (Kumar et al., 2014; Tiedje et al., 2015).

Eine CCH wird gelegentlich auch beim sporadischen MTC gefunden und wird in diesem Zusammenhang allenfalls als fakultative Präkanzerose gesehen (Griebeler et al., 2013). Dabei muss ein MTC von einer CCH histopathologisch unterschieden werden: Bei einer CCH sind mikroskopisch  $\geq 50$  Zellen pro Gesichtsfeld in der höchsten C-Zell-Dichte bei 100-facher Vergrößerung zu sehen (Tiedje et al., 2015).

## 1.2.2 Klinisches Bild

### *Sporadisches MTC*

Patienten mit einem MTC haben bei Diagnosestellung selten Allgemeinsymptome, wie z.B. Gewichtsverlust oder Fieber. Im Frühstadium sind Patienten meist symptomlos und weisen lediglich Schilddrüsenknoten in der Sonographie und ein erhöhtes sCT auf. Eine zervikale Lymphadenopathie kann in 50% der Patienten beobachtet werden (Griebeler et al., 2013).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Symptome auftreten, die durch das lokale Tumorwachstum und Kompression oder Infiltration benachbarter Strukturen bedingt sind, wie Heiserkeit, Atemnot, Stridor, Schluckstörungen oder venöse Stauung (Lehnert et al., 2010). Symptome durch endokrine Aktivität des Karzinoms bzw. paraneoplastische Hormonproduktion können in seltenen Fällen ebenfalls vorkommen. Beschrieben sind Cushing-Syndrome durch ektope ACTH-Produktion oder auch ein Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH). Metastasierte MTC mit sehr hohen Calcitoninwerten können chronische Diarrhöen auslösen, in seltenen Fällen kann auch eine Flush-Symptomatik beobachtet werden (Tiedje et al., 2015).

### *Hereditäre Formen des MTC*

Das MEN 2A Syndrom ist in der Regel mit einem MTC, einem primären Hyperparathyreoidismus und einem Phäochromozytom assoziiert. Das Risiko an einem MTC zu erkranken, beträgt nahezu 100%, während das Risiko für ein Phäochromozytom bei 50% und das für einen Hyperparathyreoidismus bei 30 % liegt. Gelegentlich treten auch ein Morbus Hirschsprung oder eine kutane Lichen-Amyloidose auf (Griebeler et al., 2013).

Beim MEN 2A Syndrom entsteht das MTC bereits im Kindesalter. Das Manifestationsalter variiert zwischen den jeweiligen genetischen Mutationen, zeigt sich jedoch typischerweise im frühen Erwachsenenalter zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr (Roy et al., 2013).

Das FMTC kann in Familien mit MTC oder einzelnen Individuen ohne familiäre Vorgeschichte auftreten. Ein Phäochromozytom oder ein Hyperparathyreoidismus treten nicht auf (Lehnert et al., 2010).

Obwohl erste Studien davon ausgingen, dass das FMTC eine eigene Entität ist, legen neuere Beweise nahe, dass es eine Variante des MEN2A Syndroms ist (DeLellis & Mangray, 2017). Das FMTC ist weniger aggressiv und manifestiert sich erst im Erwachsenenalter (Lehnert et al., 2010).

Typisch für das MEN 2B Syndrom ist das Auftreten eines MTC, Phäochromozytoms, intestinaler Ganglioneuromatosen, Schleimhautneuromatosen sowie ein Marfanoider Habitus. Ein Hyperparathyreoidismus ist nicht typisch (Griebeler et al., 2013).

Beim MEN 2B Syndrom ein besonders aggressiver Verlauf zu beobachten. Demzufolge erkranken fast 100% der Patienten in sehr jungen Jahren an einem MTC, meistens bereits während des ersten Lebensjahres (Roy et al., 2013).

### 1.2.3 Präoperative Diagnostik

Bei den hereditären Formen des MTC mit positiver Familiengeschichte ist ein frühes Screening im Kindesalter mittels Nachweises einer RET-Mutation durch molekulargenetische Untersuchungen ausreichend für die Indikation einer prophylaktischen totalen Thyreoidektomie. Bei Vorliegen eines hereditären MTC müssen präoperativ ein Phäochromozytom und ein Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden (Tiedje et al., 2015).

Da klinisch relevante Symptome hauptsächlich in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auftreten, werden sporadische MTC oftmals anlässlich der Abklärung eines Schilddrüsenknotens, im Rahmen einer Operation wegen einer Struma nodosa oder der Entfernung eines auffälligen zervikalen Lymphknotens diagnostiziert (Thiel, 2011).

#### *Klinischer Befund*

Klinisch apparente MTC imponieren meist als tastbarer Knoten mit fester bis derber Konsistenz. Je nach ihrer Lokalisation in der Schilddrüse sind Knoten allerdings für gewöhnlich erst ab einer Größe von 1,5 bis 2 cm tastbar. Gleichzeitig tastbare zervikale Lymphome erhöhen das Risiko für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms. Symptome wie Heiserkeit, Dyspnoe, Stridor oder Venenstauung treten nur in weit fortgeschrittenen Tumorstadien auf (Lehnert et al., 2010).

#### *Labordiagnostik*

Typischerweise geht das MTC mit einem erhöhten sCT einher. CT dient als sensitiver und spezifischer Tumormarker des MTC in der Primärdiagnostik und in der Nachsorge. Andere Tumormarker wie CEA und Chromogranin A sind deutlich weniger spezifisch (Frilling & Weber, 2007).

### *Bildgebende Diagnostik*

Sonographisch deuten bestimmte morphologische Eigenschaften wie Echoarmut, eine unregelmäßige Begrenzung, zentral verstärkte Vaskularisation oder auch Mikrokalzifikationen auf Malignität hin. Ebenso lassen sich befallene Lymphknoten als ovale echoarme Struktur darstellen (Lehnert et al., 2010).

Die einzelnen Kriterien haben jedoch einen geringen prädiktiven Wert, sodass standardisierte Verfahren zur Risikostratifizierung sonographisch detektierter Schilddrüsenknoten (z.B. die TIRADS-Klassifikation) herangezogen werden sollten (Russ et al., 2017). In der Schilddrüsenszintigraphie zeigen sich MTC als minderspeichernde Areale (Frilling & Weber, 2007; Lehnert et al., 2010).

### *Zytologie und Histologie*

Zur weiteren Abklärung eines hypofunktionellen Knotens erfolgt eine Feinnadelbiopsie (FNB) mit zytologischer Begutachtung. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses Verfahren nur eine Sensitivität von 83% und Spezifität von ca. 92% hat (Lehnert et al., 2010).

In der Metaanalyse von Trimboli et. al (2015) war nur in 50% aller MTC-Fälle eine zytologische Bestätigung mittels FNB möglich (Pierpaolo Trimboli et al., 2015). Weitere Studien konnten zeigen, dass die CT Messung für die präoperative Diagnosesicherung eines unerwarteten sporadischen MTC eine höhere Treffsicherheit hat als die FNB, insbesondere bei kleineren Tumoren (Costante et al., 2007; R. Elisei et al., 2004). Die definitive Diagnose eines MTC wird im Rahmen der postoperativen histologischen Aufarbeitung gestellt (Paschke et al., 2017).

### *Molekulargenetische Untersuchungen*

Nach den Leitlinien der *European Thyroid Association* (ETA) und ATA sollte bei allen Patienten mit MTC eine Mutationsanalyse erfolgen, da bis zu 7% der vermeidlich sporadischen MTC eine RET- Keimbahnmutation aufweisen können. Allen erstgradig Verwandten von Patienten mit einer RET-Mutation sollte eine genetische Beratung und ein Gentest angeboten werden. Bei ihnen besteht eine 50%-ige Chance ebenfalls Mutationsträger zu sein (R. Elisei et al., 2012; Wells et al., 2015).

## Staging

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Tab. 2). Sie gibt Auskunft über die Tumorausbreitung und ermöglicht die Wahl eines kurativen oder palliativen Therapieansatzes (Brierley et al., 2017).

Präoperativ wird für alle Patienten eine zervikale Sonographie sowie die Bestimmung des basalen sCT empfohlen. Bei sCT Werten von 20-200 pg/ml können Lymphknotenmetastasen im zentralen und ipsilateralen Kompartiment und bei Werten >200 pg/ml im kontralateralen Kompartiment vorliegen. Wenn sCT Werte > 500 pg/ml gemessen werden, sollte eine weiterführende Bildgebung veranlasst werden. Fernmetastasen können mit Hilfe von CT, MRT und Knochenszintigraphie dargestellt werden (Tiedje et al., 2015; Wells et al., 2015).

**Tabelle 2: Stadieneinteilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms.** (Brierley et al., 2017)

Stadium	TNM
Stadium I	T1a, T1b      N0      M0
Stadium II	T2, T3      N0      M0
Stadium III	T1, T2, T3      N1a      M0
Stadium IVa	T1, T2, T3      N1b      M0
	T4a      Jedes N      M0
Stadium IVb	T4b      Jedes N      M0
Stadium IVc	Jedes T      Jedes N      M1

T= Größe des Primärtumors

T1: ≤ 2cm, intrathyreoidal

T2: > 2cm, intrathyreoidal

T3: > 4cm oder minimale extrathyreoidale Ausbreitung

T4a: jede Tumorgöße mit Invasion (Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens)

T4b: jede Tumorgöße mit Invasion der A. carotis und/oder mediastinaler Gefäße

N= Lymphknotenbefall

N0: Nein

N1a: Lymphknotenbefall des Kompartiment VI

N1b: Lymphknotenbefall über Kompartiment hinaus

M=Fernmetastasen

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

#### 1.2.4 Therapie des MTC

Die totale Thyreoidektomie mit kompartmentorientierter Lymphknotendisektion bei lokalem Lymphknotenbefall ist bis heute der einzige kurative Therapieansatz. Bei erhöhtem präoperativem bCT und hochgradigem Verdacht auf ein MTC kommt oft eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik durch einen Pathologen zum Einsatz. Wird ein MTC erst postoperativ festgestellt, erfolgt im Falle einer sCT-Erhöhung in der Regel eine komplettierende totale Thyreoidektomie. Beim familiären MTC mit sCT im Referenzbereich ohne Hinweis auf Lymphknotenmetastasen wird eine prophylaktische totale Thyreoidektomie ohne Lymphknotendisektion durchgeführt (Lehnert et al., 2010; Tiedje et al., 2015).

Die Dringlichkeit des chirurgischen Eingriffs bei familiären Erkrankungen richtet sich nach dem Aggressionspotential der vorliegenden RET-Mutation, dem bCT Spiegel und dem Alter des Patienten. Der operative Eingriff sollte vor der frühesten MTC-Manifestation des jeweiligen Genotyps erfolgen (Tiedje et al., 2015).

Beim MEN 2B-Syndrom mit HST-Mutation wird die Entfernung der Schilddrüse im Laufe des ersten Lebensjahrs empfohlen. Bei H-Mutationen wird eine Operation vor dem fünften Lebensjahr empfohlen und bei MOD-Mutationen kann eine Operation bis in die zweite Lebensdekade oder bis zum Anstieg des sCT Spiegels hinausgezögert werden (DeLellis & Mangray, 2017; Wells et al., 2015).

Die Behandlung des fortgeschrittenen MTC umfasst eine Operation; im Falle einer Befundprogredienz oder metastasierten Erkrankung kann eine Systemtherapie in Betracht gezogen werden. Eine konventionelle Chemotherapie wird wegen geringer Erfolgsraten nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen. Stattdessen sind für das progrediente und symptomatische MTC die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Vandetanib und Cabozantinib zugelassen. Diese inhibieren sowohl die RET-Kinase als auch den *Vascular epithelial growth factor* Rezeptor (VEGF-R) und erzielen damit eine antiproliferative und antiangiogenetische Wirkung. Sie sollten immer unter Abwägung möglicher Nebenwirkungen, wie z.B. Diarrhö, Fatigue, Akne, Exanthem, Lichtempfindlichkeit, Hypertonie, Long-QT-Syndrom und Magen-Darm-Perforation, eingesetzt werden (Martin Schlumberger et al., 2012).

Sollte es gemäß den *Response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) zu einem weiteren Progress kommen, wird ein Wechsel zwischen den TKI empfohlen. Der selektive RET-Inhibitor Selpercatinib wurde erst im Februar 2021 von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Therapie des fortgeschrittenen RET-positiven MTC zugelassen (EMA, 2021).

Diese Medikamente dienen der palliativen Therapie des MTC. In den einschlägigen Studien waren sie in der Lage das progressionsfreie Überleben um mehrere Monate zu verlängern. Eine perkutane Bestrahlung kann z.B. bei lokal fortgeschrittenem MTC, bei extensivem

Lymphknotenbefall mit Kapsel-überschreitendem Wachstum oder bei Skelettmetastasen sinnvoll sein. Loperamid und Tinctura opii können einzeln oder in Kombination zur Behandlung chronischer Diarrhöen eingesetzt werden (DeLellis & Mangray, 2017; Lehnert et al., 2010; Tiedje et al., 2015).

#### 1.2.5 Nachsorge

Nach totaler Thyreoidektomie ist eine lebenslange Substitution mit L-Thyroxin erforderlich. Außerdem sollte bei allen Patienten eine Kontrolle des Calcium-Stoffwechsels erfolgen und ein postoperativer Hypoparathyreoidismus ausgeschlossen und ggf. therapiert werden. Die Nachsorge nach chirurgischer Therapie sollte neben der klinischen Untersuchung eine zervikale Sonographie, die Bestimmung der Schilddrüsenhormone zur Überprüfung der Stoffwechseleinstellung und die Kontrolle der Tumormarker (sCT und CEA) umfassen. Ein Patient gilt als geheilt, wenn keine Hinweise auf ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung gefunden werden können und wenn die sCT- und CEA-Werte im Normbereich liegen. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten fünf Jahren alle 6-12 Monate und danach alle 1-2 Jahre stattfinden (Lehnert et al., 2010; Tiedje et al., 2015).

Patienten mit MEN-Syndrom sollten zusätzlich auf ein Phäochromozytom und einen primären Hyperparathyreoidismus geprüft werden. Da die extrathyreoidalen Manifestationen vom RET-Genotyp abhängen, wird bei HST- und H-Mutationen ein Screening ab dem 11. Lebensjahr und bei Patienten mit MOD-Mutation ab dem 16. Lebensjahr empfohlen (Tiedje et al., 2015).

Postoperativ persistierend oder wieder ansteigende sCT Werte deuten auf einen Resttumor oder Metastasen hin. In allen Fällen sollte ein erneutes Staging mit bildgebender Diagnostik stattfinden, um das Ausmaß der Erkrankung neu einschätzen zu können. Bei M0 oder M1-Situation (minimal) kann eine Nachresektion in Betracht gezogen werden. Bei ausgedehnter Metastasierung kann ggf. eine palliative Operation oder Therapie erfolgen (Tiedje et al., 2015).

#### 1.2.6 Klinischer Verlauf und Prognose

Die Prognose sowie das Überleben beim MTC sind von der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Beim lokalen MTC, das ausschließlich auf die Schilddrüse beschränkt ist (Stadium I und II), beträgt das Langzeitüberleben 93-100%. Allerdings weisen über 60% bei Erstdiagnose bereits einen zervikalen Lymphknotenbefall und 10-20% Fernmetastasen auf, die meist in der Lunge, Leber, Knochen oder im zentralen Nervensystem lokalisiert sind (Tiedje et al., 2015).

Die 10-Jahres-Überlebensrate im Stadium III liegt bei ca. 70%, und im Stadium IV nur noch bei ca. 20% (Wells et al., 2015). Mit einer durchschnittlichen 10-Jahres-Überlebensrate von 40-

50% zählt das MTC zu den aggressiveren Neoplasien (Modigliani et al., 1998; M. Schlumberger, Carlomagno, Baudin, Bidart, & Santoro, 2008).

Das klinische Verhalten sporadischer MTC ist nicht vorhersehbar; einige Patienten mit Fernmetastasen können noch mehrere Jahre überleben. In den letzten Jahrzehnten gab es keinen signifikanten Trend hin zur Diagnose in frühen Tumorstadien. Knapp die Hälfte aller Patienten wurden in den Stadien III oder IV diagnostiziert. Auch das Gesamtüberleben der Patienten wurde in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant gesteigert (Wells et al., 2015).

Marker für eine hohe Tumorlast sind initial oder postoperativ hohe sCT-Werte. Während eine kurze Verdopplungszeit (< 6 Monaten) des Tumormarkers mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, sprechen lange Verdopplungszeiten von über 2 Jahren für eine günstige Prognose (Tiedje et al., 2015).

Außerdem werden beim sporadischen MTC Alter (> 50 Jahre), Stadium III oder IV, Diarrhö, Flush, erhöhte postoperative sCT Werte und somatische C918-Mutationen sowie komplexe RET-Mutationen als ungünstige prognostische Faktoren angesehen (DeLellis & Mangray, 2017).

### 1.3 Calcitonin

Der senkende Einfluss von CT auf den Calcium-Spiegel wurde erstmals 1961 von Copp et. al (1961) beschrieben (Copp & Cameron, 1961). Schon kurze Zeit später konnte der thyreoidale Ursprung des Hormons identifiziert werden (Foster et al., 1964). Pearce et. al zeigten 1967, dass CT von den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert wird (Pearse & Carvalheira, 1967).

#### 1.3.1 Biochemie

CT ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptidhormon. Das Gen, das für CT kodiert, befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 11. Neben CT kodiert das Gen auch für das *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP). CT ist nur in den C-Zellen der Schilddrüse vorhanden, während CGRP, ein potenter Vasodilatator, nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch im zentralen und peripheren Nervengewebe vorkommt. An den Effektorzellen bindet CT an den Calcitonin-Rezeptor, wodurch verschiedene G-Protein-vermittelte Signaltransduktionswege aktiviert werden. Die Metabolisierung des Hormons erfolgt überwiegend in der Niere (Felsenfeld & Levine, 2015; Gasser, 2016).

#### 1.3.2 Regulation und Wirkung

Durch eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Serum und Aktivierung des calciumsensitiven Rezeptors wird die CT Sekretion stimuliert. CT trägt über unterschiedliche Mechanismen zur Senkung der Calciumkonzentration im Serum bei und wirkt so der Entwicklung einer Hyperkalzämie entgegen (Gasser, 2016):

1. Hemmung der Osteoklasten und der Knochenresorption
2. Gesteigerte renale 1,25 (OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D-Produktion
3. Steigerung der renalen Calciumausscheidung durch Hemmung der tubulären Rückresorption

Dennoch scheint die Freisetzung von CT aus der Schilddrüse keine klinische Relevanz für die Calcium-Homöostase beim Menschen zu haben (Walker, Colledge, Ralston, Penman, & Britton, 2014).

### 1.3.3 Calcitonin als Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Die Erkenntnis, dass das MTC eine Neoplasie der C-Zellen ist (Meyer & Abdel-Bari, 1968; Williams, 1966), hat schließlich zur Isolierung des menschlichen CT aus dem Tumor und zur Aufklärung seiner Struktur geführt (Byfield et al., 1969; Neher, Riniker, Rittel, & Zuber, 1968). Nach der Entwicklung spezifischer Immunoassays für sCT in den späten 60er und frühen 70er Jahren zeigte sich, dass Calcitonin im Serum von Patienten mit MTC erhöht ist. Wenig später gelang der Nachweis, dass Calcitonin mit Calcium oder Pentagastrin stimuliert werden kann (Becker, Nylen, White, Muller, & Snider, 2004).

Diese Erkenntnisse hatten zur Folge, dass Calcitonin als Tumormarker in der klinischen Routine bei MTC-Patienten etabliert werden konnte (Gasser, 2016).

Da der sCT-Spiegel die Masse der C-Zellen reflektiert, werden Messungen des sCT-Spiegels sowohl in der Primärdiagnostik des MTC als auch in der postoperativen Nachsorge verwendet. Zwischen C-Zell-Masse und Calcitoninerhöhung besteht eine positive Korrelation (Gasser, 2016; Wells et al., 2015), sodass die Verdopplungszeit von sCT ein starker prognostischer Faktor für ein MTC-Rezidiv und MTC-bedingten Tod ist (Meijer et al., 2010).

### 1.3.4 Calcitoninbestimmung

Bei allen Personen mit nachgewiesener RET-Mutation sollte der CT-Spiegel im Rahmen eines MTC-Screenings bestimmt werden, wenn eine prophylaktische oder therapeutische Thyreoidektomie in Betracht gezogen wird. Von der ETA und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie wird die einmalige Calcitoninbestimmung bei allen Patienten mit neu diagnostizierter Struma nodosa empfohlen, da ein erhöhter Spiegel auf das Vorliegen eines sporadischen MTC hinweisen kann (Frank-Raue, Schott, & Raue, 2018; Karges et al., 2004). Im Gegensatz dazu spricht sich die ATA weder für noch gegen eine routinemäßige CT-Messung bei neu diagnostizierter Struma nodosa aus. Die ATA empfiehlt eine CT-Bestimmung in der Auswaschung von FNB bei Schilddrüsenknoten mit histologisch unklaren Ergebnissen oder Merkmalen, die auf ein MTC hindeuten (P. Trimboli, Cremonini, et al., 2014; Wells et al., 2015).

Durch Screeningtests konnte ein großer Anteil von MTC Fällen bereits in frühen Stadien diagnostiziert werden. Allerdings führt diese Vorgehensweise gelegentlich zur Thyreoidektomie bei Patienten, die in der Histologie dann lediglich eine CCH aufweisen. Diese ist häufig physiologisch oder auch reaktiver Genese. Der obligate Übergang in ein sporadisches MTC ist bisher nicht gesichert (Rosario & Calsolari, 2016; Saggiorato et al., 2007).

Zur Unterscheidung zwischen unspezifischer bzw. physiologischer und neoplastischer Calcitoninerhöhung wurden verschiedene Stimulationstests entwickelt. Diese wurden in der Vergangenheit vor allem dann eingesetzt, wenn Patienten bei klinisch suspektem Befund ein bCT im Graubereich (10-100 pg/ml) aufwiesen. Hierdurch sollten unnötige Thyreoidektomien vermieden werden (Daumerie et al., 2013). Zunächst wurde hierfür vor allem der Calcium-Stimulationstest verwendet. Als Goldstandard hat sich später der Pentagastrin-Stimulationstest etabliert.

#### *Pentagastrin Stimulationstest*

Neben einem akuten Anstieg von Calcium, sind auch einige gastrointestinale Hormone starke Calcitonin-Stimulatoren, hierzu gehört z.B. das Gastrin. Als der in der Vergangenheit am häufigsten eingesetzte Stimulationstest hat sich der Pentagastrintest durchgesetzt. Dabei zeigen Patienten mit CCH oder MTC einen deutlich stärkeren sCT-Anstieg ( $> 2 - 10$ -fach) als gesunde Personen ( $\leq 2$ -fach). Der Vorteil des Pentagastrin-Stimulationstests besteht in seiner höheren Sensitivität für den Nachweis von C-Zell-assoziierten Erkrankungen im Vergleich zur alleinigen Messung des bCT (Pina et al., 2013).

Die meisten Studien in der Vergangenheit haben zudem gezeigt, dass Pentagastrin-stimuliertes sCT für die Diagnose eines MTC einen höheren positiven prädiktiven Wert (PPV) hat als das bCT. Die Cut-offs für die Diagnose eines MTC sind beim Pentagastrintest eindeutig definiert (Costante, Durante, Francis, Schlumberger, & Filetti, 2009).

Wenn der stimulierte CT-Spiegel  $> 100$  pg/ml beträgt, ist das MTC-Risiko erheblich, sodass eine totale Thyreoidektomie im Allgemeinen gerechtfertigt ist (Dralle et al., 2013).

Die Verabreichung von Pentagastrin kann zu diversen Nebenwirkungen führen, vor allem retrosternales Engegefühl, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack, Bauchkrämpfe, Wärmegefühl, Flush, Harndrang, ösophageale Spasmen und Kopfschmerzen (Vitale et al., 2002). Trotz guter Reproduzierbarkeit sind Pentagastrin Stimulationstests in der klinischen Routine nicht mehr möglich, da Pentagastrin in den meisten Ländern (einschließlich Deutschland) seit 2010 nicht mehr verfügbar ist.

#### *Calcium Stimulationstest*

Beim Calcium-Stimulationstest wird ein durch Calciumgluconat-Infusion induzierter CT-Anstieg hervorgerufen. Die Verabreichung von Calcium ist mit potenziellen Nebenwirkungen verbunden, wie z.B. Wärmeempfinden, Flush, Parästhesien und verändertes Geschmackempfinden (Colombo et al., 2012; Doyle et al., 2009).

Unter schneller intravenöser Injektion können auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Vasodilatation, Blutdruckabfall, Bradykardie, kardiale Arrhythmien, Synkope und Herzstillstand auftreten (Russo, Scollo, Padova, Vigneri, & Pellegriti, 2014). Seitdem Pentagastrin nicht mehr verfügbar ist, hat man erneut versucht den Calciumstimulationstest zu reevaluieren und standardisieren (Verburg et al., 2013). Bisher existieren allerdings nur wenige Studien zur Calciumstimulation als Bestätigungstest bei Patienten mit C-Zell-assoziierten Erkrankungen, sodass keine allgemein akzeptierten Cut-offs für die Unterscheidung zwischen benignen Läsionen, CCH und MTC definiert sind (Colombo et al., 2012; Costante et al., 2009; Daumerie et al., 2013; Mian et al., 2014; Papadakis et al., 2015). Die Aussagekraft des calciumstimulierten Calcitonins wird kontrovers diskutiert. Papadakis et. al (2015) zeigten, dass die Sensitivität und der PPV für das stimulierte sCT höher ist als für das bCT (Colombo et al., 2012). In einer Studie von Mian et al. (2014) ist das bCT dem calciumstimulierten CT jedoch überlegen (Tab. 3) (Mian et al., 2014). Außerdem sind im Rahmen der vermehrten Anwendung des Calciumstimulationstests in den letzten Jahren höhere Raten falsch positiver Ergebnisse (im Vergleich zum Pentagastrintest) aufgefallen. Aufgrund der nicht genau definierten Cut-offs wird der Calciumstimulationstest heute kaum noch durchgeführt. Die aktuelle Entwicklung geht dahin, dass die Indikation zur Operation auf Basis des basalen CT-Spiegel gestellt wird (Görges, Sheu-Grabellus, Tiedje, & Simon, 2016).

#### *Alternative Stimulationstests*

Als alternativer Stimulationstest wird in der Literatur auch der Omeprazol-Test beschrieben (Erdogan et al., 1997; Vitale et al., 2002). Im Vergleich zu Pentagastrin und Calcium handelt es sich bei Omeprazol um ein nebenwirkungsarmes Medikament, das allgemein verfügbar ist. Im Vergleich zu Pentagastrin ist Omeprazol aber deutlich weniger potent und sensitiv. Mangels ausreichender Evaluation hat sich der Omeprazol-Test deshalb in der Diagnostik des MTC nicht durchsetzen können (Vitale et al., 2002).

**Tabelle 3: Basales sCT vs. Calcium-stimuliertes sCT.**

		Cut-off (pg/ml)		Sensitivität		Spezifität		PPV		AUC	
		bCT	cCT	bCT	cCT	bCT	cCT	bCT	cCT	bCT	cCT
Papadakis et. al		17,4	452	80%	85%	63%	86%	55%	59%	0,80	0,88
Colombo et. al	Männer	68	1620	100%	75%	100%	100%	100%	100%	1	0,93
	Frauen	18,7	184	100%	100%	100%	92,86	100%	66%	1	0,98
Mian et. al	Männer	68	544	83,3	77,8	100	85,4	100	68,4	0,94	0,94
	Frauen	26	79	81,8	100	97,9	76,6	94,7	68,7	0,95	0,93

bCT = basales sCT; cCT = Calcium-stimuliertes sCT; PPV = positive predictive value; AUC = area under the curve

### *Basales Calcitonin*

Das bCT kann zur präoperativen Diagnosesicherung des MTC genutzt werden, besonders wenn der Wert deutlich erhöht ist. Die Richtlinien der ATA (2009) empfehlen jeden basalen oder stimulierten sCT Wert >100 pg/ml als MTC-suspekt anzusehen. (American Thyroid Association Guidelines Task et al., 2009). Bei deutlich erhöhten Werten liegt aber häufig ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor, sodass eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Bei Patienten ohne C-Zell-assoziierte Erkrankung wird in der Regel ein sCT < 10 pg/ml gemessen (Costante et al., 2009). Abhängig vom verwendeten Assay zeigen 56-88% der Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung ein sCT unterhalb der funktionellen Sensitivität, während 3-10% der Patienten ein sCT > 10 pg / ml aufweisen (American Thyroid Association Guidelines Task et al., 2009; d'Herbomez et al., 2007).

Bei Patienten mit Schilddrüsenknoten konnte gezeigt werden, dass der präoperative (basale oder stimulierte) sCT-Spiegel einen besseren Prädiktor für ein MTC darstellt als die FNB (R. Elisei et al., 2004).

Ein Problem stellt bis heute die Frage dar, inwieweit leicht erhöhte Calcitoninwerte in der Grauzone (zwischen 10-100 pg/ml) Rückschlüsse auf ein vorliegendes MTC zulassen. Mittlerweile wurden verschiedene Studien zur Diskriminierung eines MTC anhand des bCT-Spiegels durchgeführt.

Die Studie von Colombo et. al (2012) beschreibt einen Cut-off für bCT von > 18,7 pg/ml für Frauen und > 68 pg/ml für Männer, um Patienten mit MTC von gesunden Patienten und Patienten mit CCH abzugrenzen. Die Studie basiert auf Daten von 39 Patienten mit vorliegendem bCT und Histologiebefund (Colombo et al., 2012).

In der Studie von Mian et. al (2014) wurden insgesamt 91 Patienten untersucht. Für die Diagnose eines MTC lagen die Cut-offs des basalen sCT bei > 26 pg/ml für Frauen und > 68

pg/ml für Männer. Zudem zeigten die Autoren, dass bCT im Vergleich zu stimuliertem sCT ein gleichwertiger Prädiktor für ein MTC ist (Tab. 3) (Mian et al., 2014).

Auch die Studie von Rosario et. al (2016) stellt den Nutzen des Calcium-Stimulationstests in Frage. In dieser Studie hat der Calcium Stimulationstest in 14 von 16 Fällen zu einem falsch positiven Ergebnis geführt. In einer Kohorte von 22 Patienten konnte ein bCT Cut-off von > 30 pg/ml für Frauen und > 60 pg/ml für Männer ermittelt werden. Deshalb stellen Rosario et. al die Hypothese auf, dass die alleinige Messung des bCT der des stimulierten sCT überlegen sei (Rosario & Calsolari, 2016).

In der Literatur wird eine signifikante Korrelation zwischen bCT und der Tumorgroße sowie eine Assoziation von bCT und Lymphknotenmetastasen beschrieben. Machens et. al (2010) konnten zeigen, dass eine höhere Tumormarkerkonzentration größere Primärtumore und eine größere Anzahl von Lymphknotenmetastasen widerspiegeln. Dabei korrelierte bCT besser mit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen als das CEA (r 0,47) oder das Pentagastrin-stimulierte CT (r 0,40). Lymphknotenmetastasen waren im ipsilateralen zentralen und lateralen Kompartiment, im kontralateralen zentralen Kompartiment, im kontralateralen lateralen Kompartiment und im oberen Mediastinum jenseits der basalen CT-Schwellenwerte von jeweils 20, 50, 200 und 500 pg / ml vorhanden (Machens & Dralle, 2010).

Cohen et al. (2000) konnten ebenfalls eine signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) zwischen präoperativem bCT und der Tumorgroße zeigen (Cohen et al., 2000).

### 1.3.5 Messverfahren / Calcitonin-Assays

Zur Messung des CT können verschiedene in-vitro Analyseverfahren zum Einsatz kommen. In der klinischen Routine werden hauptsächlich Immunoassays verwendet. Alle immunologischen Analyseverfahren basieren auf der Markierung der Testsubstanz und der Erkennung der Testsubstanz durch Antikörper.

Erste Radioimmunoassays (RIA) für CT wurden in den späten sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts etabliert. Diese Assays waren kompetitiv und zeigten häufig eine geringe Spezifität (Bae, Schaab, & Kratzsch, 2015).

Der RIA wurde zum Immunoradiometrischen Assay (IRMA) weiterentwickelt und mit einer deutlich verbesserten Spezifität eingeführt. Der IRMA arbeitet mit einer Doppelantikörpermethode. Dabei werden zwei verschiedene Antikörper verwendet, die gegen räumlich getrennte spezifische Epitope des CT-Moleküls gerichtet sind (Bae et al., 2015).

Im letzten Jahrzehnt haben sich kommerzielle Assays zur Messung von CT zu den neueren immunochemiluminometrischen Assays (ICMAs) weiterentwickelt, die hochsensitiv und spezifisch für die monomere Form des CT sind. Diese Assays nutzen nichtradioaktive

enzymatische, fluoreszierende oder lumineszierende Verfahren, die inzwischen auf vollautomatischen Plattformen erhältlich sind. Daher haben die meisten Labore die routinemäßige Calcitoninmessung von manuellen IRMA-Methoden auf automatisierte Testplattformen mit vergleichbaren analytischen Leistungen verlagert (P. Trimboli, Giovanella, et al., 2014).

Mit ICMA's konnte die Kreuzreaktivität mit Procalcitonin oder anderen Calcitonin-verwandten Peptiden weitestgehend eliminiert werden. In einigen klinischen Studien wird daher auch die Ansicht geäußert, dass die Genauigkeit des ICMA so hoch ist, dass Stimulationstests nicht mehr notwendig sind (Mian et al., 2014; Wells et al., 2015).

**Tabelle 4: Immunoassays zur Bestimmung des sCT.** (Schicha & Schober, 2007)

Assay	Markierungssubstanz	Messsignal
Radioimmunoassay	Radionuklid	Ionisierende Strahlung
Enzymimmunoassay	Enzym	Enzymatisch gebildeten Farbstoff und Lichtabsorption
Fluoreszenzimmunoassay	Fluoreszierende Verbindung	Fluoreszenzlicht
Lumineszenzimmunoassay	Lumineszierende Verbindung	Lumineszenzlicht

Alle CT-Assays verwenden den gleichen Kalibrator (WHO 89/620), was als erste Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von CT-Assays gilt (Bae et al., 2015; Camacho et al., 2014; Kratzsch et al., 2011).

Alle erhältlichen CT-Assays haben verschiedene und geschlechtsspezifische Referenzbereiche. Für Frauen zeigen die im Handel erhältlichen CT-Assays Grenzwerte in einem Bereich zwischen 5,5 pg/ml (Liaison, Diasorin) und 10 pg/ml (IRMA, Medipan). Die entsprechenden Grenzwerte für Männer liegen zwischen 8,4 pg/ml (IL2000, Siemens) und 21 pg/ml (IRMA, Scantibody Laboratories) (Bae et al., 2015).

In der Literatur werden sogar höhere Grenzwerte von >14.6 pg/ml für Frauen und >32.8 pg/ml für Männer beschrieben (Rink et al., 2009).

Aufgrund der verschiedenen Referenzbereiche könnte sich die Einführung eines Assay-unabhängigen Grenzwertes für sCT als problematisch darstellen. Kratzsch et. al (2011) konnten trotz Verwendung des gleichen Kalibrators (WHO 89/620) beträchtliche Variationen zwischen den verschiedenen Assays zeigen. In einer Patientenkohorte (n=50) ohne PPI-Therapie zeigten jeweils 2% (Immulate 2000, Siemens), 10% (Chemilumineszenz-immunometrischer automatisierter Assay Liaison, DiaSorin) und 26% (IRMA, Medipan) einen erhöhten sCT Wert (Kratzsch et al., 2011).

Andererseits konnte in der Vergangenheit auch gezeigt werden, dass die Variabilität zwischen den verschiedenen Assays recht niedrig ist. In einer Publikation von d'Herbomez et. al (2007) betrug die Variabilität zwischen den automatisierten Assays <10% für alle gemessenen CT-Werte; und <10% für CT-Konzentrationen über 10 pg/ml bei manuellen Assays (d'Herbomez et al., 2007).

Die molekulare Heterogenität von CT ist ein Faktor, der die Messungen beeinflussen kann. Da die Assays verschiedene Antikörper nutzen, die gegen unterschiedliche Epitope des Hormons gerichtet sind, können Messungen zwischen den verschiedenen Assays stark variieren. Mit der Doppelantikörpermethode können Serumkonzentrationen von Calcitonin genauer quantifiziert werden. Diese Assays nutzen Antikörper, die gegen eine für das Calcitonin spezifische Region gerichtet sind, sodass es zu keiner Kreuzreaktivität mit Procalcitonin oder anderen Calcitonin-verwandten Peptiden kommt. Immunoassays, die die Doppelantikörpermethode nutzen und auf enzymatischen, fluoreszierenden oder lumineszierenden Markierungen basieren, werden gegenwärtig als die exaktesten Methoden zur Messung des sCT-Spiegels angesehen (Costante et al., 2009).

### 1.3.6 Serum Calcitonin beeinflussende Faktoren

Obwohl CT ein wertvoller Tumormarker bei Patienten mit MTC ist, zeigen die überarbeiteten ATA-Leitlinien aus dem Jahr 2015, dass bei der Interpretation der Messergebnisse immer auch eine klinische Beurteilung stattfinden sollte (Wells et al., 2015). Generell deutet ein sCT über 10 pg/ml darauf hin, dass eine C-Zell-assoziierte Schilddrüsenerkrankung vorliegen könnte (Costante et al., 2009).

Eine CCH führt typischerweise zu einer, wenn auch weniger ausgeprägten, Erhöhung des sCT Spiegels. Diese ist häufig physiologisch oder auch reaktiver Genese (Rosario & Calsolari, 2016; Saggiorato et al., 2007).

Während die MEN-assoziierte CCH eine obligate Präkanzerose darstellt, (Kumar et al., 2014; Tiedje et al., 2015) hat die CCH beim sporadischen MTC ein variables biologisches Potenzial. Der obligate Übergang in ein sporadisches MTC bzw. das präneoplastische Potenzial sind bisher nicht gesichert (Hinze et al., 2001; Rosario & Calsolari, 2016; Saggiorato et al., 2007). Sie wird in diesem Zusammenhang allenfalls als fakultative Präkanzerose angesehen (Griebeler et al., 2013).

Außerdem gibt es eine Vielzahl von physiologischen, pharmakologischen, pathologischen und analytischen Faktoren, die den sCT Spiegel beeinflussen können und ggf. zu falsch hohen oder falsch niedrigen Messwerten führen.

### *Physiologische Faktoren*

#### 1. Alter

Mit zunehmendem Alter kann eine kontinuierliche Abnahme des sCT beobachtet werden. Neugeborene und Kleinkinder bis drei Jahre weisen deutlich höhere sCT Werte auf als Erwachsene (Basuyau, Mallet, Leroy, & Brunelle, 2004; Wells et al., 2015).

#### 2. Geschlecht

Referenzbereiche für sCT sind bei Männern höher als bei Frauen. Dies ist auf eine größere C-Zellmasse bei Männern zurückzuführen (Basuyau et al., 2004; Guyetant et al., 1997).

#### 3. Schwangerschaft / Laktation

Während der Schwangerschaft und Stillzeit besteht ein erhöhter Bedarf des Fötus/Säuglings an mütterlichem Kalzium. Um eine vermehrte Bereitstellung von Calcium während dieser Phasen zu gewährleisten, ist neben 1,25 (OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D auch das sCT erhöht (Felsenfeld & Levine, 2015).

#### 4. Rauchen

D'Herbomez et al. (2007) beschreiben, dass die sCT Spiegel bei Rauchern höher sind als bei Nichtrauchern (d'Herbomez et al., 2007; Kapoor & Jones, 2005). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Tabak die Anzahl neuroendokriner Zellen und die Sekretion von Peptiden wie CT erhöht (Kapoor und Jones 2005).

#### 5. Alkoholkonsum

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer Erhöhung des sCT führt (Kanis et al., 1979; Vantuyghem et al., 2007).

### *Pharmakologische Faktoren*

Vor allem Medikamente, die eine erhöhte Gastrinkonzentration zufolge haben, können zu einem erhöhten sCT Spiegel führen. Dazu zählen Histamin-2-Rezeptor-Blocker (H<sub>2</sub>RB) und Protonenpumpenhemmer (PPIs) (Bae et al., 2015; Erdogan, Gursoy, & Kulaksizoglu, 2006; Kratzsch et al., 2011). Außerdem können eine akute Behandlung mit Glukokortikoiden (Mulder, Hackeng, Lely, & Siersema-Smallegange, 1990) sowie  $\beta$ -Blocker, Glucagon, Enteroglucagon und Pancreozimin (Bae et al., 2015; Toledo et al., 2009) zu einem Anstieg des sCT führen.

## *Pathologische Faktoren*

### 1. Niereninsuffizienz

Da CT in der Niere abgebaut und metabolisiert wird, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion einen erhöhten sCT Spiegel hervorrufen (Baloch et al., 2003; Becker et al., 2004; Costante et al., 2009; Escalada et al., 1993; Silva et al., 1977).

### 2. Neuroendokrine Tumoren

In mehreren Publikationen wird beschrieben, dass ein erhöhtes sCT nicht nur beim MTC, sondern auch bei allen anderen neuroendokrinen Tumoren der Lunge oder des Gastrointestinaltrakts beobachtet werden kann. Hierzu gehören das kleinzellige Lungenkarzinom, Karzinoid, Phäochromozytom und Inselzelltumoren der Pankreas (Becker et al., 2004; Costante et al., 2009).

### 3. Schwerwiegende Endzündungen, systemische Infektionen und Sepsis

Bei schweren Endzündungen, systemischen Infektionen und Sepsis kann es ebenfalls zu einer deutlichen Erhöhung von CT-Vorstufen und CT im Serum kommen (Becker et al., 2004; Costante et al., 2009).

### 4. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow) kann bei manchen Patienten ein erhöhtes sCT auftreten (Bae et al., 2015; Baloch et al., 2003; Barbot et al., 1991; Costante et al., 2009; Kratzsch et al., 2011; Uwaifo et al., 2001).

Außerdem wurde beobachtet, dass erhöhte sCT-Werte bei Hypergastrinämie, Hyperkalzämie, Mastozytose und Typ 1A Pseudohypoparathyreoidismus auftreten können (Baloch et al., 2003; Costante et al., 2009; Kratzsch et al., 2011; Toledo et al., 2009).

Zudem werden benigne Zustände beschrieben, die mit einem erhöhten sCT-Spiegel assoziiert sind. Diese treten explizit oder teilweise in Folge einer Hypersekretion oder Hyperplasie der neuroendokrinen Zellen auf, wie z.B. bei chronischer Bronchitis (Rauchen, zystische Fibrose), COPD, akuter inhalativer Verbrennungsverletzung, akuter chemischer Pneumonitis und Tuberkulose (Becker et al., 2004).

## *Analytische Faktoren*

### 1. Blutentnahme, Lagerung, Temperatur

Da CT ein anfälliger Biomarker ist, bleibt die tatsächliche Konzentration bei einer Raumtemperatur von 20-25° C nur für wenige Stunden nach Blutentnahme erhalten. Aus diesem Grund beeinflusst eine unzureichende Handhabung die Messung (Bae et al., 2015). Daher sollte das Serum bei einer Temperatur von 4-8 °C gelagert werden. Eine zu lange

Lagerung des Serums unter suboptimalen Temperaturumständen kann ein fälschlich niedriges sCT hervorrufen (Kratzsch et al., 2011).

## 2. Heterophile Antikörper und Kreuzreaktivität mit Procalcitonin

Falsch positive Ergebnisse können bei Patienten mit heterophilen Antikörpern auftreten oder durch Kreuzreaktivität mit Procalcitonin hervorgerufen werden. Dies ist vor allem bei Immunoassays zu beobachten (Bae et al., 2015; Costante et al., 2009; Tate & Ward, 2004; Tommasi, Brocchi, Cappellini, Raspanti, & Mannelli, 2001).

## 3. *Hook* Effekt

Beim *Hook*-Effekt behindern sehr hohe CT-Konzentrationen die Bindungskapazität der Assay-Antikörper und führen so zu einem fälschlich niedrigen sCT-Spiegel (Bae et al., 2015; Costante et al., 2009).

## **1.4 Fragestellung und Ziele**

Das MTC zählt mit einer durchschnittlichen 10-Jahres Überlebensrate von 40-50% zu den aggressiveren Neoplasien (Modigliani et al., 1998; M. Schlumberger et al., 2008). Das Langzeitüberleben bei Diagnose mit einem auf die Schilddrüse beschränkten MTC (Stadium I-II) ist sehr gut und beträgt >93-100% (Wells et al., 2015). Eine schlechtere Prognose tritt mit Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung ein (Ernani, Kumar, Chen, & Owonikoko, 2016). Umso wichtiger ist die frühe Diagnosestellung, da eine Heilung nur im Frühstadium durch eine totale Thyreoidektomie möglich ist. Da andere diagnostische Methoden wie z.B. die FNB nicht spezifisch genug sind, Pentagastrin nicht mehr erhältlich ist und sich der Calciumstimulationstest nicht als Bestätigungstest bei C-Zell-assoziierten Erkrankungen durchsetzen konnte (Colombo et al., 2012; Costante et al., 2009; Daumerie et al., 2013; Mian et al., 2014; Papadakis et al., 2015), ist die Bestimmung des basalen bCT zum Screening bei Struma nodosa in den vergangenen Jahren wieder mehr in den Fokus gerückt.

Ziel der retrospektiven Arbeit war die Bestimmung optimaler geschlechtsspezifischer Cut-offs für basales CT für die Abgrenzung eines MTC von Nicht-Malignitäten.

### **Fragestellungen:**

1. Wie ist bCT in den verschiedenen Gruppen (MTC, CCH, Struma nodosa) verteilt und liegen Unterschiede im bCT zwischen den verschiedenen Gruppen vor?
2. Wie hoch ist der optimale bCT Cut-off zur Differenzierung zwischen MTC, CCH und Struma nodosa?

### **Ziele:**

1. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es geschlechtsspezifische Cut-offs von (nicht stimuliertem) bCT zu bestimmen, um ein MTC von einer nicht malignen CCH oder Struma nodosa abzugrenzen.
2. Die neu bestimmten bCT Cut-offs sollen zur Früherkennung eines MTC dienen.
3. Die neu bestimmten bCT Cut-offs sollen in Zukunft helfen, die Indikation zur Thyreoidektomie zu stellen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Wie in unserer Publikation von Allelein et al (2018) beschrieben, wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse an vier verschiedenen Zentren für endokrine Tumorerkrankungen in Deutschland präoperative basale sCT Werte über die jeweiligen Patientendokumentationssysteme aufgerufen und wenn vorhanden, die dazu gehörigen Operationsberichte sowie die postoperativen Histologiebefunde eingesehen.

Erfasst wurden alle Patienten, bei denen zwischen Januar 2008 und April 2016 ein bCT Wert  $>10$  pg/ml gemessen wurde und die einen postoperativen Histologiebefund vorwiesen. Ein Grenzwert von 10 pg/ml wurde gewählt, da Personen ohne Schilddrüsenerkrankungen in der Regel einen niedrigeren sCT Spiegel haben (Costante et al., 2009), obwohl in anderen Studien ein Grenzwert von  $>15$  pg/ml diskutiert wurde, um falsch positive Fälle zu reduzieren (Rink et al., 2009). Indem wir einen Grenzwert von  $> 10$  pg/ml festlegten, erhöhten wir die Wahrscheinlichkeit Patienten mit sehr kleinem MTC einzuschließen (Chambon et al., 2010; Costante et al., 2009).

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Das operativ erworbene Gewebematerial wurde von erfahrenen Pathologen untersucht und bewertet. Bei den Pathologieberichten wurde zwischen (1) kein Schilddrüsenkarzinom, (2) CCH und (3) MTC unterschieden. Per definitionem besteht eine C-Zell Hyperplasie, wenn bei 100-facher Vergrößerung 50 oder mehr Zellen im Bereich der größten C-Zell Dichte in einem Gesichtsfeld dargestellt werden (Guyetant et al., 1997). Alle Patienten mit MEN 2 oder identifiziertem familiärem MTC, einschließlich derer, die eine prophylaktische Thyreoidektomie erhielten, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Alle Daten wurden pseudonymisiert (nur Aufnahmeummern) in einer Excel-Tabelle zusammengetragen und nachfolgend statistisch ausgewertet. Die Studie beruht auf Patientendaten aus der Universitätsklinik Düsseldorf (Univ.- Prof. Dr. med. M. Schott), der Endokrinologischen Praxis Mönchengladbach (Dr. med. T. Seppel), dem Lukaskrankenhaus Neuss (Prof. Dr. med. P. Goretzki) sowie dem Klinikum Bielefeld (PD. Dr. med. J. Feldkamp). Sie wurde durch die örtliche Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studien-Nr. 5625).

## 2.2 Calcitoninmessung

Die Calcitoninmessungen im Rahmen der Studie basierten insgesamt auf vier verschiedenen Assays. Die verschiedenen Assays basierten wiederum auf drei verschiedenen Assay-Typen mit unterschiedlichen Assay-spezifischen Calcitonin-Referenzwerten. Verwendet wurden der Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) von IBL International mit Normbereichen von  $\leq 13$  pg/ml für Frauen und  $\leq 30$  pg/ml für Männer, der Calcitonin IRMA (Euroimmune) mit Normbereichen von  $\leq 8$  pg/ml für Frauen und  $\leq 21$  pg/ml für Männer, der SELco Calcitonin IRMA (MEDIPAN) mit Normbereichen von  $\leq 10$  pg/ml für Frauen und  $\leq 15$  pg/ml für Männer und der Chemilumineszenz Assay (Siemens) mit Normbereichen von  $\leq 11,5$  pg/ml für Frauen und  $\leq 18,2$  pg/ml für Männer (Allelein et al., 2018). Die verwendeten Assays nutzen alle die Doppelantikörpermethode und basieren auf enzymatischen, fluoreszierenden oder lumineszierenden Verfahren. Diese Assay-Typen werden gegenwärtig als die exaktesten Methoden zur Messung des sCT Spiegels angesehen.

## 2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Prism-Computer-Software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Die Calcitoninwerte sind als Einzelwerte angegeben. Metrische Variablen werden als Mittelwert (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategoriale Variablen werden als absolute oder relative Häufigkeiten angegeben. Die Verteilung von sCT in Frauen und Männern mit Struma, CCH oder MTC wurde ermittelt.

Wie in der Publikation von Allelein et al. (2018) aufgeführt, wurden folgende statistische Verfahren verwendet:

Der Vergleich der Gruppen (Struma, CCH, MTC) erfolgte durch den Kruskal-Wallis-Test und den Dunn's Test für nicht normalverteilte Daten. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zur Berechnung der bCT Cut-offs wurde eine *Receiver Operating Characteristic* (ROC) Analyse durchgeführt. Dabei wurde der sCT Wert, ab dem ein Ergebnis als positiv (Vorliegen eines MTC) betrachtet werden kann, über den gesamten Bereich der Calcitoninwerte variiert. Aus jedem angenommenen Cut-off ergibt sich eine andere Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität (richtig positive Ergebnisse) wurde von Patienten mit MTC berechnet, während die Spezifität (richtig negative Ergebnisse) von Patienten ohne Malignität und CCH berechnet wurde.

Der positive prädiktive Wert (PPV) wurde wie folgt berechnet:

PPV = Anzahl getesteter richtig positiver Patienten (mit MTC) als Bruchteil der Gesamtzahl der positiv getesteten Probanden (richtig und falsch positive Probanden)

Der negative prädiktive Wert (NPV) wurde wie folgt berechnet:

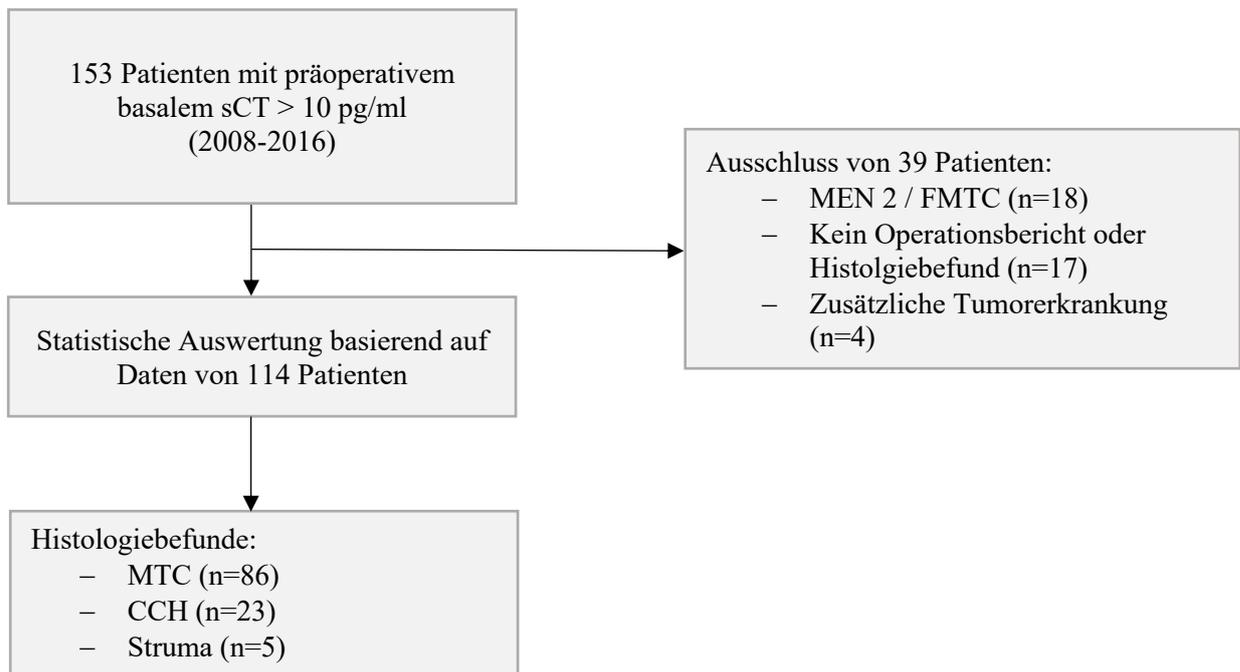
NPV = Anzahl getesteter richtig negativer Patienten (ohne MTC) als Bruchteil der Gesamtzahl der negativ getesteten Probanden (richtig und falsch negative Probanden)

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkohorte und klinische Charakteristiken

In den vier genannten endokrinen Zentren wurden insgesamt 153 Patienten mit bCT Werten  $>10$  pg/ml identifiziert. Von den 153 Patienten wurden insgesamt 39 Patienten aus folgenden Gründen von der statistischen Analyse ausgeschlossen: 18 Patienten wiesen ein MEN2 Syndrom oder ein FMTC auf, bei 17 Patienten lag kein postoperativer Histologiebefund vor und 4 weitere Patienten hatten zusätzliche Tumorerkrankungen. Wir werteten die Daten von insgesamt 114 Patienten aus. (Abb. 1)

Unter den 114 Patienten waren 63 Frauen, das Durchschnittsalter lag bei  $63 \pm 15$  Jahren. Unter 51 Männern lag das Durchschnittsalter bei  $64 \pm 12$  Jahren. Von 114 Patienten hatten 86 ein diagnostiziertes MTC, darunter 55 Frauen und 31 Männer. 23 Patienten hatten eine CCH, darunter 8 Frauen und 15 Männer. Außerdem hatten 5 männliche Patienten eine Struma ohne Vorliegen einer Malignität. (Tab. 5)



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Patientenkohorte.

sCT = Calcitonin im Serum; MEN = multiple endokrine Neoplasie; FMTC = familiäres MTC; CCH = C-Zell Hyperplasie

**Tabelle 5: Klinische Charakteristiken der Patientenkohorte.**

	n	%	Mittelwert ± SD
<b>Anzahl aller Patienten</b>	114		
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	63	53,3	
Männlich	51	44,7	
<b>Alter (Jahre)</b>			
Weiblich			63 ± 15
Männlich			64 ± 12
<b>Histologischer Befund</b>			
<b>MTC</b>	86	75,4	
Weiblich	55		
Männlich	31		
<b>CCH</b>	23	20,2	
Weiblich	8		
Männlich	15		
<b>Struma nodosa</b>	5	4,4	
Weiblich	0		
Männlich	5		

Werte für metrische Variablen sind als Nummer (n), relative Häufigkeit (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben.

MTC = medulläres Schilddrüsenkarzinom; CCH = C-Zell Hyperplasie

### 3.2 Verteilung des bCT in Patienten mit MTC, CCH, und Struma

Unsere Studie hat gezeigt, dass von 114 Patienten 55 Frauen ein diagnostiziertes MTC mit einem mittleren bCT Wert von  $1574 \pm 5826$  pg/ml hatten. Der Wertebereich lag zwischen 18,3 - 43100 pg/ml. 8 Frauen hatten eine CCH mit einem mittleren bCT von  $34,84 \pm 52$  pg/ml, der kleinste bCT Wert betrug 10,2 und der höchste bCT Wert 162 pg/ml. Insgesamt hatten 31 Männer ein MTC mit einem mittleren bCT-Wert von  $2173 \pm 5352$  pg/ml. Der Wertebereich lag zwischen 19 und 25000 pg/ml. 15 Männer hatten eine CCH mit bCT Werten zwischen 11,4 und 52,3 pg/ml. Der Mittelwert lag hier bei  $24,98 \pm 11,01$  pg/ml. Außerdem waren unter den männlichen Patienten 5 gesunde Struma-Patienten mit bCT Werten zwischen 13 und 44 pg/ml. Der Mittelwert lag bei  $22 \pm 12,27$  pg/ml. Unter allen Patienten gab es keine weiblichen Struma-Patientinnen (Allelein et al., 2018). (Tab. 6)

**Tabelle 6: Verteilung des bCT in Frauen und Männern und Vergleich der Gruppen (MTC, CCH, Struma)**

	MTC (bCT pg/ml)	CCH (bCT pg/ml)	Struma (bCT pg/ml)	p-Wert (MTC vs. CCH)	p-Wert (MTC vs. Struma)
<b>Frauen</b>	1574 ± 5826 (18,3 – 43100)	34,84 ± 52 (10,2 – 162)		< 0.0001**	
<b>Männer</b>	2173 ± 5352 (19 – 25000)	24,89 ± 11,01 (11,4 – 52,3)	22 ± 12,27 (13 – 44)	< 0.0001**	< 0.0001**

Werte für metrische Variablen sind als Mittelwert ± SD und Wertebereich (Minimum– Maximum) angegeben.

Statistische Signifikanz: \* p < 0,05; p < 0,01 \*\*; p < 0,001 \*\*\*

MTC = medulläres Schilddrüsenkarzinom; CCH = C-Zell Hyperplasie; bCT = basales Calcitonin

### 3.3 Vergleich der Gruppen in Patienten mit MTC, CCH, und Struma

Es wurden bei Männern sowie bei Frauen signifikant höhere bCT Spiegel bei MTC-Patienten im Vergleich zu CCH-Patienten beobachtet: Bei männlichen Patienten mit MTC lag der bCT-Spiegel bei  $2173 \pm 5352$  pg/ml gegenüber Patienten mit CCH, bei denen der bCT Spiegel bei  $24,9 \pm 11$  pg/ml ( $p < 0,0001$ ) lag. Bei weiblichen Patienten mit MTC lag der bCT Spiegel bei  $1574 \pm 5826$  pg/ml und bei Patientinnen mit CCH bei  $34,8 \pm 52$  pg/ml ( $p < 0,0001$ ). Männliche MTC-Patienten zeigten signifikant höhere bCT-Spiegel im Vergleich zu Struma-Patienten, bei denen der mittlere bCT Spiegel bei  $22 \pm 12,7$  pg/ml lag ( $p < 0,0001$ ). (Tab. 6; Abb. 2)

Beim Vergleich der Mittelwerte wurden geschlechtsspezifische (Frauen vs. Männer) signifikante Unterschiede beim bCT weder für CCH- noch für MTC-Patienten beobachtet.

Allerdings zeigten weitere Sub-Analysen mit mäßig erhöhten CT-Werten ( $\leq 34$  pg/ml und  $\leq 200$  pg/ml) geschlechtsspezifische Unterschiede. Zuerst analysierten wir alle Patienten ohne MTC mit CT-Werten  $\leq 34$  pg/ml. Bei Männern war ein Mittelwert von  $20,6 \pm 7,0$  pg/ml und bei Frauen von  $13,6 \pm 3,4$  pg/ml zu beobachten ( $p = 0,023$ ). Auch bei CT-Werten  $\leq 200$  pg/ml konnten wir Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachten. Männer hatten mit einem bCT von  $108,1 \pm 61,5$  ein signifikant höheres bCT als Frauen mit  $67,5 \pm 47,3$  pg/ml ( $p = 0,046$ ). Diese signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen, sowie die Tatsache, dass Schilddrüsen von Männern im Gegensatz zu Frauen eine doppelte Anzahl an C-Zellen aufweisen (Guyetant et al., 1997), unterstreicht die Notwendigkeit, männliche und weibliche CT-Ebenen einzeln zu betrachten (Allelein et al., 2018).

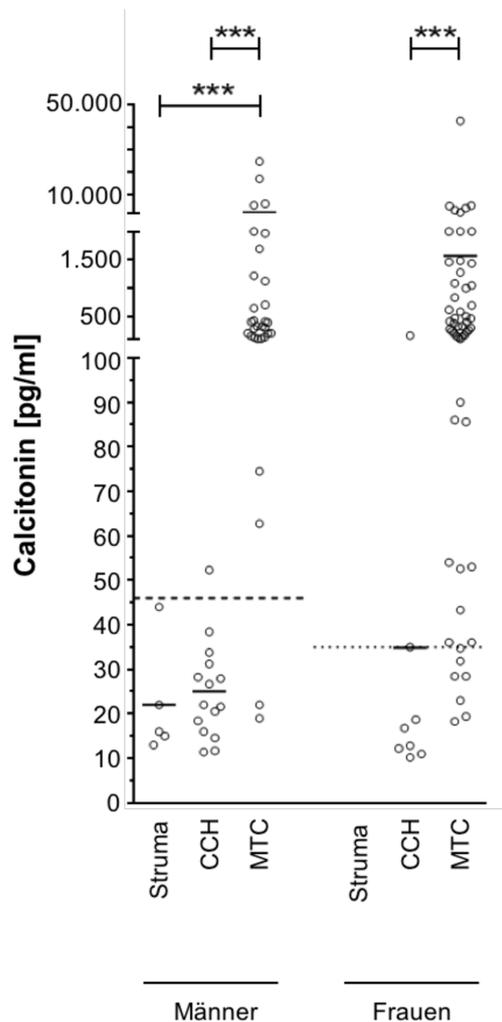
**Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede des sCT auf verschiedenen Calcitonin-Ebenen ( $\leq 34$  pg/ml und  $\leq 200$  pg/ml.) bei Patienten ohne MTC.**

	Frauen	Männer	p-value
sCT $\leq 34$ pg/ml	13,6 $\pm$ 3,4	20,6 $\pm$ 7,0	0,023*
sCT $\leq 200$ pg/ml	67,5 $\pm$ 47,3	108,1 $\pm$ 61,5	0.046*

Werte für metrische Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  SD angegeben.

Statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*

MTC = medulläres Schilddrüsenkarzinom; sCT = Calcitonin im Serum



**Abbildung 2: Verteilung des sCT (pg/ml) bei Männern und Frauen mit Struma, C-Zell Hyperplasie (CCH) oder medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) (Allelein et al., 2018).**

Zu sehen ist die geschlechtsspezifische Verteilung des bCT in Patienten mit Struma, CCH, und MTC. Die berechneten Cut-offs (Männer: 46 pg/ml; Frauen: 35 pg/ml) werden als gestrichelte Linien angezeigt. Ein männlicher Patient mit CCH war oberhalb des berechneten Cut-offs und zwei MTC Patienten unterhalb des berechneten Cut-offs verteilt. Unter den Frauen zeigten zwei Patientinnen mit CCH ein bCT über dem berechneten Cut-off und sieben Patientinnen mit MTC ein bCT unterhalb des berechneten Cut-offs (Allelein et al., 2018).

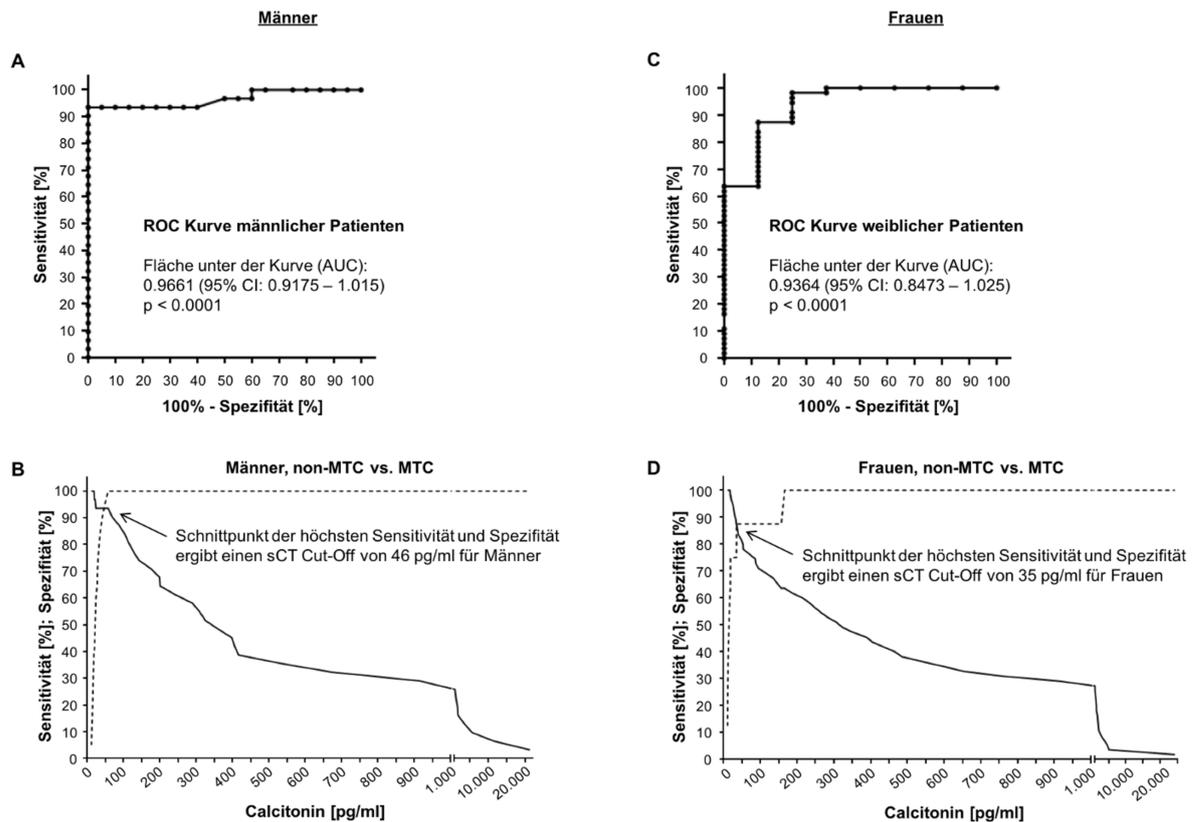
### 3.4 Cut-Off Definition für die Diagnose eines MTC

Die ROC-Kurven aus unserer Studie für die Bestimmung der geschlechtsspezifischen bCT Cut-offs sind in Abbildung 3 dargestellt. Sensitivität und Spezifität wurden berechnet, um Nicht-MTC (Kontrolle und CCH) von MTC, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, zu unterscheiden.

Bei Männern war die Fläche unter der Kurve (AUC) 0,97 (95% CI: 0,92 - 1,02,  $p < 0,0001$ ). Die optimale Sensitivität (93,6%) und Spezifität (95,0%) wurde bei einem Cut-off von **46 pg/ml** beobachtet, um die Nicht-MTC-Gruppe von der MTC-Gruppe zu unterscheiden. Der entsprechende PPV bei Männern betrug 97%, der NPV 90%. Bei Frauen war die AUC 0,94 (95% CI: 0,85 - 1,03,  $p < 0,0001$ ). Die optimale Sensitivität (87,3%) und Spezifität (87,5%) liegt bei einem Cut-off von **35 pg/ml**, um die Nicht-MTC-Gruppe von der MTC-Gruppe zu unterscheiden. Der entsprechende PPV betrug 98% und der NPV 50%.

Darüber hinaus wurden auch bCT Spiegel analysiert, die unter den definierten Cut-offs lagen. Hier hatten in der Gruppe der männlichen Patienten mit bCT  $< 30$  pg/ml 2 von 31 Patienten (6%) ein MTC. Dies führte zu einer Sensitivität von 93,6% und einer Spezifität von 75,0%. Die entsprechenden PPV und NPV waren 85% und 88%. Unter 20 pg/ml litt nur 1 Patient von 31 (3%) an einem MTC. Mit dieser Abgrenzung wurde eine Sensitivität von 96,8%, eine Spezifität von 40,0% erreicht, sowie ein PPV von 71% und ein NPV von 89%.

In der Gruppe der weiblichen Patienten mit CT-Werten  $< 30$  pg/ml hatten 5 von 55 Patienten (9%) ein MTC. Mit dieser Abgrenzung ergab sich eine Sensitivität von 90,9% und eine Spezifität von 75,0%. Der PPV lag in diesem Fall bei 96% und der NPV bei 55%. Unter 20 pg/ml hatten nur zwei von 55 Frauen (4%) ein MTC. Hier wurde eine Sensitivität von 96,4% und eine Spezifität von 75,0% erreicht. Der PPV betrug hier 96% und der NPV 75% (Allelein et al., 2018).



**Abbildung 3: Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC) und Bestimmungen der optimalen bCT Cut-Offs (MTC vs. Nicht-MTC) für Männer und Frauen (Allelein et al., 2018).**

Die ROC-Kurven für Männer (A) und Frauen (C) beinhalten Daten von Patienten mit MTC für Sensitivität und Patienten ohne MTC (CCH oder Struma ohne Malignität) für Spezifität. Basierend auf diesen Daten wird die berechnete Sensitivität (durchgezogene Linie) und Spezifität (gestrichelte Linie) für Männer (B) und Frauen (D) dargestellt. Der Schnittpunkt beider Linien entspricht dem errechneten bCT Cut-off mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (Männer: 46 pg/ml; Frauen: 35 pg/ml).

CI = confidence interval; AUC = area under the curve; sCT = Calcitonin im Serum

## 4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die Prognose sowie das Überleben beim MTC sind von der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig. Beim lokalen MTC, das ausschließlich auf die Schilddrüse beschränkt ist (Stadium I und II), beträgt das Langzeitüberleben 93-100%. Allerdings weisen über 60% bei Erstdiagnose bereits einen zervikalen Lymphknotenbefall und 10-20% Fernmetastasen auf (Tiedje et al., 2015).

Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt mit steigendem Stadium und beträgt in Stadium III ca. 70% und im Stadium IV nur noch ca. 20% (Wells et al., 2015). In frühen Stadien können Patienten in der Regel mit einer totalen Thyreoidektomie geheilt werden. Eine Diagnose im Frühstadium ist deshalb sehr bedeutend.

Das Hormon Calcitonin dient seit den späten 60er Jahren als Tumormarker des MTC und kann zur Abklärung malignitätssuspekter Läsionen sowie in der postoperativen Nachsorge genutzt werden. Die Messung des sCT ist zur Erkennung des MTC anderen diagnostischen Verfahren wie der FNB überlegen, insbesondere bei sehr kleinen Tumoren (R. Elisei et al., 2004).

Zu beachten sind geschlechtsspezifische Unterschiede des sCT, die auf eine größere C-Zellmasse bei Männern zurückzuführen sind (Basuyau et al., 2004; Guyetant et al., 1997). Zudem ist ein MTC von einer CCH zu unterscheiden. Bei beiden liegt eine Erhöhung des sCT vor (Tiedje et al., 2015). Neben einem MTC kann nicht nur eine CCH zu einem erhöhten CT-Spiegel führen, sondern auch eine Vielzahl an nicht C-Zell-assoziierten Erkrankungen.

Lange Zeit konnte jeder erhöhte bCT mit einem Pentagastrin Stimulationstest genauer untersucht werden. Stimulationstests sind vor allem bei bCT Werten im Graubereich (10-100 pg/ml) und klinischem Verdacht auf ein MTC nützlich. Als Alternative zum nicht mehr erhältlichen Pentagastrin kann auch Calcium zur Stimulation von CT dienen. Aufgrund der nicht genau definierten Cut-offs des Calcium Stimulationstests und der potenziell erheblichen Nebenwirkungen hat sich der Calciumstimulationstest nicht als Bestätigungstest bei Patienten mit C-Zell-assoziierten Erkrankungen durchgesetzt. Aus diesem Grund sind in den vergangenen Jahren die bCT Spiegel zur Beurteilung bzw. zum Screening bei Struma nodosa wieder in den Fokus gerückt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, geschlechtsspezifische Cut-offs von basalem (nicht stimuliertem) sCT zu definieren, um ein MTC zu diagnostizieren und es von einer CCH oder Struma zu unterscheiden.

In dieser Studie war das bCT in den Gruppen MTC, CCH und Struma unterschiedlich verteilt. Patienten mit MTC hatten ein signifikant höheres bCT als Patienten mit CCH ( $p = 0,0001$ ) oder Struma ( $p = 0,0001$ ).

Beim Vergleich der Mittelwerte wurden geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede beim bCT weder für CCH-Patienten noch für MTC-Patienten beobachtet, die jedoch beim Vergleich geringerer bCT Spiegel ( $< 34$  pg/ml und  $< 200$  pg/ml) bei Patienten ohne MTC gezeigt werden konnten. Das stimmt auch mit den Angaben in der Literatur überein (Basuyau et al., 2004; Guyetant et al., 1997). Aufgrund der signifikanten Unterschiede im bCT zwischen Männern und Frauen, sowie der Tatsache, dass Männer eine größere C-Zelle Masse aufweisen, wurde der bCT Cut-off zur Differenzierung zwischen MTC und Nicht-MTC (CCH oder Struma) geschlechtsspezifisch ermittelt.

Die ROC-Kurven ergaben für weibliche Patienten einen bCT Cut-off von  $\geq 35$  pg/ml (Sensitivität: 87.3%, Spezifität: 87.5%, PPV: 98%, NPV: 50%) mit einer AUC von 0,94 (95% CI: 0,85 - 1,03,  $p < 0,0001$ ). Für männliche Patienten liegt der bCT Cut-off für die Diagnose eines MTC bei  $\geq 46$  pg/ml (Sensitivität: 93.6%, Spezifität: 95.0%, PPV: 97%, NPV: 90%), mit einer AUC von 0.97 (95% CI: 0,92 - 1,02,  $p < 0,0001$ ).

In der statistischen Auswertung hatten nur zwei Frauen mit einem sCT  $\geq 35$  pg/ml und ein Mann mit einem sCT  $\geq 46$  pg/ml kein MTC. In diesen Patienten wurde allerdings eine CCH identifiziert, die einen potenziell präkanzerösen Zustand darstellen kann (Griebeler et al., 2013). Patienten mit sCT Werten über den definierten geschlechtsspezifischen bCT Cut-offs sollten darüber informiert werden, dass nur mit geringer Wahrscheinlichkeit kein MTC vorliegt. Nur 13% der Frauen und 5% der Männer mit einem bCT über den definierten Cut-offs leiden nicht an einem MTC. Andererseits gab es sieben weibliche Patienten und zwei männliche Patienten mit MTC, die man mit den definierten bCT Cut-offs übersehen hätte. Daher sollten Frauen mit einem bCT unter dem definierten Cut-off darüber informiert werden, dass sie ein 25% Risiko haben an einem MTC erkrankt zu sein. Bei Männern beträgt das Risiko nur 5%. Dennoch sollte man beachten, dass der geringste sCT-Wert unter den MTC-Patienten zu einer sehr niedrigen Spezifität geführt hätte ( $\text{♂}$ : 40%;  $\text{♀}$ : 62.5%) und somit, zumindest bei Männern, zu einer Vielzahl unnötiger Thyreoidektomien (23,5%). Bei Frauen würde in 4,8% der Fälle eine unnötige Thyreoidektomie durchgeführt werden (Allelein et al., 2018).

Die Daten in der vorliegenden Arbeit mit einer größeren Patientenkohorte zeigen nahezu identische bCT Cut-offs für die Diagnosesicherung des MTC im Vergleich zu den Studien von Colombo et. al (2012) ( $\text{♂}$ :  $> 68$  pg/ml, AUC: 1;  $\text{♀}$ :  $> 18,7$  pg/ml, AUC: 1), Mian et. al (2014) ( $\text{♂}$ :  $> 68$  pg/ml, AUC: 0.94;  $\text{♀}$ :  $> 26$  pg/ml, AUC: 0.95) und Rosario et. al (2016) ( $\text{♂}$ :  $> 60$

pg/ml; ♀: > 30 pg/ml) mit geringeren Patientenzahlen (Colombo et al., 2012; Mian et al., 2014; Rosario & Calsolari, 2016). Obwohl in unserer Studie die Spezifität nicht so hoch ist wie in zuvor veröffentlichten Studien, sind die AUC ähnlich.

Frühere Publikationen zeigen, dass der PPV für bCT für die Diagnose eines MTC geringer ist als für stimuliertes sCT (Costante et al., 2009; Papadakis et al., 2015). Im Gegensatz dazu waren in der Studie von Mian et al. (2014) keine signifikanten Unterschiede zwischen basalem und stimuliertem sCT zu beobachten. Die Autoren suggerieren, dass Stimulationstest mit der Entwicklung automatisierter CT-Assays (ICMAs) mit verbesserter funktioneller Sensitivität nicht mehr notwendig sein werden (Mian et al., 2014). Rosario et al. (2016) konnten sogar zeigen, dass bCT dem stimulierten sCT beim Nachweis eines MTC überlegen ist (Rosario & Calsolari, 2016).

Ein Nachteil unserer Studie ist das Fehlen weiblicher Struma Patientinnen, wodurch es keine weiblichen Kontrollen gab. Außerdem lag eine geringe Anzahl weiblicher CCH-Probanden vor, unter denen eine Frau einen sehr hohen sCT-Spiegel hatte. Dies könnte die schlechte Spezifität für Frauen und den relativ hohen bCT Cut-off ( $\geq 35$  pg/ml) in der vorliegenden Arbeit erklären, verglichen mit den ermittelten bCT Cut-offs für Frauen in den bisher veröffentlichten Studien ( $> 18,7$  pg/ml,  $> 26$  pg/ml und  $> 30$  pg/ml).

Unabhängig davon ist zu beachten, dass falsch negative oder falsch positive sCT Werte aufgrund potenzieller analytischer (heterophile Antikörper, Hook Effekt), physiologischer, pharmakologischer und krankheitsbedingter Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden können. Im Rahmen dieser Studie lagen keine Informationen vor zum Raucherstatus, Alkoholkonsum und über die Einnahme von Medikamenten, insbesondere häufig verwendeter Medikamente wie PPIs und H2RB (Bae et al., 2015; Erdogan et al., 1997; Kratzsch et al., 2011), aber auch  $\beta$ -Blockern (Bae et al., 2015; Toledo et al., 2009) und Glukokortikoiden (Mulder et al., 1990). Es lagen außerdem keine Daten zu Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz (Baloch et al., 2003; Becker et al., 2004; Costante et al., 2009; Escalada et al., 1993; Silva et al., 1977), systemischen Infektionen (Becker et al., 2004; Costante et al., 2009), autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Bae et al., 2015; Baloch et al., 2003; Barbot et al., 1991) sowie chronischer Bronchitis oder COPD (Becker et al., 2004) vor, die ebenfalls zu einem erhöhten sCT Spiegel führen können. Um den Einfluss genetischer Faktoren in dieser Studie auszuschließen, wurden alle Patienten mit FMTC oder MEN 2 Syndrom ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit zusätzlichen Tumorerkrankungen ausgeschlossen.

Die ermittelten Cut-offs für bCT in dieser Studie basieren auf einzelnen sCT-Messungen. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass zusätzliche sCT-Messungen zu geringfügig abweichenden Ergebnissen geführt hätten.

Ein weiterer Nachteil dieser Studie ist die Verwendung verschiedener Assays. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt vier verschiedene Calcitonin-Assays verwendet, die auf drei verschiedenen Assay-Typen basieren (ELISA, IRMA und ICMA). Diese Assays weisen Referenzwerte von 8-13 pg/ml für Frauen und 15-30 pg/ml für Männer auf. Die verwendeten Assays nutzen alle die Doppelantikörpermethode und basieren auf enzymatischen, fluoreszierenden oder lumineszierenden Verfahren. Diese Assay-Typen werden gegenwärtig als die exaktesten Methoden zur Messung des sCT Spiegels angesehen. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass die Variabilität zwischen den verschiedenen Assays recht niedrig ist. Die Variabilität zwischen den automatisierten Calcitonin-Assays beträgt <10% für alle gemessenen CT-Werte; und <10% für CT-Konzentrationen über 10 pg/ml bei manuellen Assays (d'Herbomez et al., 2007).

Dennoch stellen Kratzsch et al. (2011) die Definition eines Assay-unabhängigen Cut-off in Frage. Sie legen dar, dass basales und Pentagastrin-stimuliertes sCT, trotz der Verwendung des universalen Kalibrators (WHO 89/620), eine beträchtliche Variation zwischen den verschiedenen Assays zeigt (Kratzsch et al., 2011).

Obwohl potenzielle Einflussfaktoren in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, und verschiedene Assays zur sCT-Bestimmung verwendet wurden, sind die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten bCT Cut-offs (♂: >46 pg/ml; ♀: >35 pg/ml) vergleichbar mit den definierten bCT Cut-offs in anderen Assay-abhängigen Studien (Colombo et al., 2012; Mian et al., 2014; Rosario & Calsolari, 2016).

Ein Vorteil dieser Studie ist wiederum, dass die ermittelten bCT Cut-offs für verschiedene Assay-Typen angewendet werden können, zumindest für die in dieser Studie verwendeten Assays.

In der vorliegenden Arbeit konnte die unterschiedliche Verteilung des bCT in den verschiedenen Gruppen (MTC, CCH und Struma) dargelegt werden. Geschlechtsspezifische bCT Cut-offs für die präoperative Diagnostik des MTC konnten ermittelt werden, wobei die Zuverlässigkeit der Vorhersage bei Männern höher ist als bei Frauen. Die Ergebnisse sind mit der aktuellen Literatur vergleichbar (Colombo et al., 2012; Mian et al., 2014; Rosario & Calsolari, 2016).

Die Möglichkeit sich ausschließlich auf bCT Werte zu beziehen, würde die Praxistauglichkeit der bCT-Messung zum Screening bei Struma nodosa bzw. bei Malignitätsverdacht deutlich

erhöhen. Im Vergleich zu den Stimulationstests ist die bCT-Bestimmung außerdem kostengünstiger und weniger aufwändig.

Die ermittelten bCT Cut-offs können vorerst in der klinischen Routine mit zuverlässigen Sensitivitäten und Spezifitäten verwendet werden. Trotzdem sind zusätzliche Studien erforderlich, um diese Daten nochmals zu bestätigen. Diese Studien sollten außerdem wiederholte präoperative Calcitoninmessungen beinhalten sowie postoperative Verlaufskontrollen. Bis diese Daten mit größeren Patientenkohorten zur Verfügung stehen, können die vorliegenden bCT Cut-offs für die Primärdiagnostik des MTC und die Indikation zur Thyreoidektomie empfohlen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie hatten bereits Einfluss auf die neue Empfehlung zum Calcitonin Screening bei Struma nodosa der Sektion Schilddrüse (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie). Eine Thyreoidektomie wird ab einem bCT Wert von  $> 60$  pg/ml bei Männern und  $> 30$  pg/ml bei Frauen empfohlen (Frank-Raue et al., 2018).

## 5 Literaturverzeichnis

- Allelein, S., Ehlers, M., Morneau, C., Schwartz, K., Goretzki, P. E., Seppel, T., Schott, M. (2018). Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*, 50(1), 23-28. doi:10.1055/s-0043-122237
- American Thyroid Association Guidelines Task, F., Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Wells, S. A., Jr. (2009). Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19(6), 565-612. doi:10.1089/thy.2008.0403
- Bae, Y. J., Schaab, M., & Kratzsch, J. (2015). Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*, 204, 117-137. doi:10.1007/978-3-319-22542-5\_5
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J. F., Guidelines Committee, N. A. o. C. B. (2003). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 13(1), 3-126. doi:10.1089/105072503321086962
- Barbot, N., Guyetant, S., Beldent, V., Akrass, A., Cerf, I., Perdrisot, R., & Bigorgne, J. C. (1991). [Chronic autoimmune thyroiditis and C-cell hyperplasia. Study of calcitonin secretion in 24 patients]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 52(2), 109-112. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929193>
- Basuyau, J. P., Mallet, E., Leroy, M., & Brunelle, P. (2004). Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem*, 50(10), 1828-1830. doi:10.1373/clinchem.2003.026963
- Becker, K. L., Nylen, E. S., White, J. C., Muller, B., & Snider, R. H., Jr. (2004). Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(4), 1512-1525. doi:10.1210/jc.2002-021444
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G., & Kreipe, H. (2015). *Pathologie* (Vol. 5): Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Brierley, J., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours*.
- Byfield, P. G., Turner, K., Galante, L., Gudmundsson, T. V., MacIntyre, I., Riniker, B., Kahnt, F. W. (1969). The isolation of human calcitonin. *Biochem J*, 111(3), 13p-14p.
- Camacho, C. P., Lindsey, S. C., Kasamatsu, T. S., Machado, A. L., Martins, J. R., Biscolla, R. P., Maciel, R. M. (2014). Development and application of a novel sensitive immunometric assay for calcitonin in a large cohort of patients with medullary and differentiated thyroid cancer, thyroid nodules, and autoimmune thyroid diseases. *Eur Thyroid J*, 3(2), 117-124. doi:10.1159/000363055
- Chambon, G., Aloviseti, C., Idoux-Louche, C., Reynaud, C., Rodier, M., Guedj, A. M., Lallemand, B. (2010). The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin in Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96, 75-81. doi:10.1210/jc.2010-0162
- Cohen, R., Campos, J. M., Salaun, C., Heshmati, H. M., Kraimps, J. L., Proye, C., Modigliani, E. (2000). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab*, 85(2), 919-922. doi:10.1210/jcem.85.2.6556
- Colombo, C., Verga, U., Mian, C., Ferrero, S., Perrino, M., Vicentini, L., Fugazzola, L. (2012). Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up

- of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3), 905-913.  
doi:10.1210/jc.2011-2033
- Copp, D. H., & Cameron, E. C. (1961). Demonstration of a Hypocalcemic Factor (Calcitonin) in Commercial Parathyroid Extract. *Science*, 134(3495), 2038-2038.  
doi:10.1126/science.134.3495.2038
- Costante, G., Durante, C., Francis, Z., Schlumberger, M., & Filetti, S. (2009). Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 5(1), 35-44. doi:10.1038/ncpendmet1023
- Costante, G., Meringolo, D., Durante, C., Bianchi, D., Nocera, M., Tumino, S., Filetti, S. (2007). 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*, 92(2), 450-455. doi:10.1210/jc.2006-1590
- d'Herbomez, M., Caron, P., Bauters, C., Do Cao, C., Schlienger, J. L., Sapin, R., French Group, G. T. E. (2007). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol*, 157(6), 749-755. doi:10.1530/EJE-07-0566
- Daumerie, C., Maiter, D., & Gruson, D. (2013). Serum calcitonin estimation in medullary thyroid cancer: basal or stimulated levels? *Thyroid Res*, 6 Suppl 1, S4.  
doi:10.1186/1756-6614-6-S1-S4
- DeLellis, R. A., & Mangray, S. (2017). Medullary Thyroid Carcinoma: A Contemporary Perspective. *AJSP: Reviews & Reports*, 22(4). Retrieved from [https://journals.lww.com/pathologycasereviews/Fulltext/2017/07000/Medullary\\_Thyroid\\_Carcinoma\\_A\\_Contemporary.3.aspx](https://journals.lww.com/pathologycasereviews/Fulltext/2017/07000/Medullary_Thyroid_Carcinoma_A_Contemporary.3.aspx)
- Doyle, P., Duren, C., Nerlich, K., Verburg, F. A., Grelle, I., Jahn, H., Luster, M. (2009). Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(8), 2970-2974.  
doi:10.1210/jc.2008-2403
- Dralle, H., Musholt, T., Schabram, J., Steinmüller, T., Frilling, A., Simon, D., Machens, A. (2013). German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*, 398. doi:10.1007/s00423-013-1057-6
- Elisei, R., Alevizaki, M., Conte-Devolx, B., Frank-Raue, K., Leite, V., & Williams, G. R. (2012). 2012 European Thyroid Association Guidelines for Genetic Testing and Its Clinical Consequences in Medullary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, 1(4), 216-231. Retrieved from <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000346174>
- Elisei, R., Bottici, V., Luchetti, F., Di Coscio, G., Romei, C., Grasso, L., Pacini, F. (2004). Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(1), 163-168. doi:10.1210/jc.2003-030550
- Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G., Molinaro, E., Pinchera, A. (2008). Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93, 682-687. doi:10.1210/jc.2007-1714
- EMA. (2021, 08/07/2021). Retsevmo. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>
- Erdogan, M. F., Gullu, S., Baskal, N., Uysal, A. R., Kamel, N., & Erdogan, G. (1997). Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(3), 897-899.  
doi:10.1210/jcem.82.3.3797
- Erdogan, M. F., Gursoy, A., & Kulaksizoglu, M. (2006). Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion. *J Endocrinol Invest*, 29(9), 771-775.  
doi:10.1007/BF03347369

- Ernani, V., Kumar, M., Chen, A. Y., & Owonikoko, T. K. (2016). Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*, *50*, 89-98. doi:10.1016/j.ctrv.2016.09.006
- Escalada, J., Teruel, J. L., Pavon, I., Vila, T., Navarro, J., & Varela, C. (1993). Normal calcitonin response to pentagastrin stimulation in patients with chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)*, *129*(1), 39-41. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8351957>
- Felsenfeld, A. J., & Levine, B. S. (2015). Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J*, *8*(2), 180-187. doi:10.1093/ckj/sfv011
- Foster, G. V., Baghdiantz, A., Kumar, M. A., Slack, E., Soliman, H. A., & MacIntyre, I. (1964). Thyroid origin of Calcitonin. *Nature*, *202*, 1303. doi:10.1038/2021303a0
- Frank-Raue, K., Schott, M., & Raue, F. (2018). Empfehlung zum Calcitonin-Screening bei Struma nodosa. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *143*, 1065-1069. doi:10.1055/a-0585-8097
- Frilling, A., & Weber, F. (2007). *Schilddrüsenkarzinom: Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date. Georg Thieme Verlag.
- Gasser, R. W. (2016). Ein Hormon stellt sich vor: Calcitonin. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *9*(4), 112-114. Retrieved from <https://www.kup.at/kup/pdf/13776.pdf>
- Görges, R., Sheu-Grabellus, S. Y., Tiedje, V., & Simon, D. (2016). Calcitonin-Screening und Stimulationstests. *Der Nuklearmediziner*, *39*, 111-119. doi:10.1055/s-0042-105316
- Griebeler, M. L., Gharib, H., & Thompson, G. B. (2013). Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*, *19*(4), 703-711. doi:10.4158/EP12430.RA
- Guyetant, S., Rousselet, M. C., Durigon, M., Chappard, D., Franc, B., Guerin, O., & Saint-Andre, J. P. (1997). Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab*, *82*(1), 42-47. doi:10.1210/jcem.82.1.3684
- Hinze, R., Gimm, O., Brauckhoff, M., Schneyer, U., Dralle, H., & Holzhausen, H. (2001). ["Physiological" and "neoplastic" C-cell hyperplasia of the thyroid. Morphologically and biologically distinct entities?]. *Der Pathologe*, *22*, 259-265.
- Kanis, J. A., Adams, N. D., Cecchetti, M., Luizetto, G., Gaspar, S., & Heynen, G. (1979). Ethanol induced secretion of calcitonin in chronic renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *10*(2), 155-161. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/428114>
- Kapoor, D., & Jones, T. H. (2005). Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*, *152*(4), 491-499. doi:10.1530/eje.1.01867
- Karges, W., Dralle, H., Raue, F., Mann, K., Reiners, C., Grussendorf, M., Brabant, G. (2004). Calcitonin Measurement to Detect Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Goiter: German Evidence-Based Consensus Recommendation. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, *112*, 52-58. doi:10.1055/s-2004-815727
- Kratzsch, J., Petzold, A., Raue, F., Reinhardt, W., Brocker-Preuss, M., Gorges, R., Fuhrer, D. (2011). Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem*, *57*(3), 467-474. doi:10.1373/clinchem.2010.151688
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2014). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book* (9 ed.): Elsevier Health Sciences.
- Lehnert, H., Begum, N., & Deutsche Gesellschaft für, E. (2010). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*: Georg Thieme Verlag.
- Machens, A., & Dralle, H. (2010). Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(6), 2655-2663. doi:10.1210/jc.2009-2368

- Meijer, J. A., le Cessie, S., van den Hout, W. B., Kievit, J., Schoones, J. W., Romijn, J. A., & Smit, J. W. (2010). Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *72*(4), 534-542. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x
- Meyer, J. S., & Abdel-Bari, W. (1968). Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N Engl J Med*, *278*(10), 523-529. doi:10.1056/nejm196803072781002
- Mian, C., Perrino, M., Colombo, C., Cavedon, E., Pennelli, G., Ferrero, S., Fugazzola, L. (2014). Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*(5), 1656-1664. doi:10.1210/jc.2013-4088
- Modigliani, E., Cohen, R., Campos, J. M., Conte-Devolx, B., Maes, B., Boneu, A., Guilhem, I. (1998). Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *48*(3), 265-273. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578814>
- Mulder, H., Hackeng, W. H., Lely, A. J., & Siersema-Smallegange, M. (1990). Change of serum calcitonin in patients receiving glucocorticoids: an acute phase study. *Neth J Med*, *36*(5-6), 288-290. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2395496>
- Neher, R., Riniker, B., Rittel, W., & Zuber, H. (1968). Menschliches Calcitonin. III. Struktur von Calcitonin M und D. *Helvetica Chimica Acta*, *51*(8), 1900-1905. doi:doi:10.1002/hlca.19680510811
- Papadakis, G., Keramidas, I., Triantafyllou, E., Kanouta, F., Pappa, T., Kaltzidou, V., Pappas, A. (2015). Association of Basal and Calcium-stimulated Calcitonin Levels with Pathological Findings After Total Thyroidectomy. *Anticancer Res*, *35*(7), 4251-4258. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124386>
- Paschke, R., Cantara, S., Crescenzi, A., Jarzab, B., Musholt, T. J., & Sobrinho Simoes, M. (2017). European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European Thyroid Journal*, *6*(3), 115-129. Retrieved from <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000468519>
- Pearse, A. G. E., & Carvalheira, A. F. (1967). The Cytology and Cytochemistry of the "C" Cells in the Thyroid Gland of the Pig. *Journal of the Royal Microscopical Society*, *86*(3), 203-209. doi:doi:10.1111/j.1365-2818.1967.tb00583.x
- Pina, G., Dubois, S., Murat, A., Berger, N., Niccoli, P., Peix, J. L., Rohmer, V. (2013). Is basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin-stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*, *78*(3), 358-364. doi:10.1111/cen.12001
- Rink, T., Truong, P. N., Schroth, H. J., Diener, J., Zimny, M., & Grunwald, F. (2009). Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid*, *19*(4), 327-332. doi:10.1089/thy.2008.0102
- Robert-Koch-Institut. (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. In R. K. Institut (Ed.). doi:10.17886/rkipubl-2016-014
- Rosario, P. W., & Calsolari, M. R. (2016). Usefulness of Serum Calcitonin in Patients Without a Suspicious History of Medullary Thyroid Carcinoma and with Thyroid Nodules Without an Indication for Fine-Needle Aspiration or with Benign Cytology. *Horm Metab Res*, *48*(6), 372-276. doi:10.1055/s-0042-107246
- Roy, M., Chen, H., & Sippel, R. S. (2013). Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*, *18*:1093-1100(1549-490X (Electronic)).
- Russ, G., Bonnema, S., Erdoğan, M., Durante, C., Ngu, R., & Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of

- Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal*, 6. doi:10.1159/000478927
- Russo, M., Scollo, C., Padova, G., Vigneri, R., & Pellegriti, G. (2014). Cardiac arrest after intravenous calcium administration for calcitonin stimulation test. *Thyroid*, 24(3), 606-607. doi:10.1089/thy.2013.0394
- Saggiorato, E., Rapa, I., Garino, F., Bussolati, G., Orlandi, F., Papotti, M., & Volante, M. (2007). Absence of RET Gene Point Mutations in Sporadic Thyroid C-Cell Hyperplasia. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 9(2), 214-219. doi:10.2353/jmoldx.2007.060166
- Schicha, H., & Schober, O. (2007). *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. (Vol. 6). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F., & Smit, J. W. A. (2012). 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, 1, 5-14. doi:10.1159/000336977
- Schlumberger, M., Carlomagno, F., Baudin, E., Bidart, J. M., & Santoro, M. (2008). New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(1), 22-32. doi:10.1038/ncpendmet0717
- Silva, O. L., Becker, K. L., Shalhoub, R. J., Snider, R. H., Bivins, L. E., & Moore, C. F. (1977). Calcitonin levels in chronic renal disease. *Nephron*, 19(1), 12-18. doi:10.1159/000180860
- Tate, J., & Ward, G. (2004). Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev*, 25(2), 105-120. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458713>
- Thiel, B. (2011). Schilddrüsenkarzinom. *DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis*, 2(4), e202-e207. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dcjwkp.2011.10.012>
- Thomas, C. (2006). *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik* (14 ed.). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Tiedje, V., Ting, S., Dralle, H., Schmid, K. W., & Führer, D. (2015). Medullary thyroid carcinoma. *Internist (Berl)*, 56(9), 1019-1031. doi:10.1007/s00108-014-3638-z
- Toledo, S. P., Lourenco, D. M., Jr., Santos, M. A., Tavares, M. R., Toledo, R. A., & Correia-Deur, J. E. (2009). Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*, 64(7), 699-706. doi:10.1590/S1807-59322009000700015
- Tommasi, M., Brocchi, A., Cappellini, A., Raspanti, S., & Mannelli, M. (2001). False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA. *J Endocrinol Invest*, 24(5), 356-360. doi:10.1007/BF03343873
- Trimboli, P., Cremonini, N., Ceriani, L., Saggiorato, E., Guidobaldi, L., Romanelli, F., Giovanella, L. (2014). Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(1), 135-140. doi:10.1111/cen.12234
- Trimboli, P., Giovanella, L., Crescenzi, A., Romanelli, F., Valabrega, S., Spriano, G., Papini, E. (2014). Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. *Head Neck*, 36(8), 1216-1223. doi:10.1002/hed.23449
- Trimboli, P., Treglia, G., Guidobaldi, L., Romanelli, F., Nigri, G., Valabrega, S., Giovanella, L. (2015). Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 82.
- Uwaifo, G. I., Remaley, A. T., Stene, M., Reynolds, J. C., Yen, P. M., Snider, R. H., Sarlis, N. J. (2001). A case of spurious hypercalcitoninemia: a cautionary tale on the use of plasma calcitonin assays in the screening of patients with thyroid nodules for neoplasia. *J Endocrinol Invest*, 24(5), 361-369. doi:10.1007/BF03343874
- Vantuyghem, M. C., Danel, T., Marcelli-Tourvieille, S., Moriau, J., Leclerc, L., Cardot-Bauters, C., D'Herbomez, M. (2007). Calcitonin levels do not decrease with weaning in chronic alcoholism. *Thyroid*, 17(3), 213-217. doi:10.1089/thy.2006.0216

- Verburg, F., Reiners, C., Grelle, I., Barth, H., Fassnacht, M., & Luster, M. (2013). Calcium Stimulated Calcitonin Measurement: A Procedural Proposal. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 121. doi:10.1055/s-0033-1333686
- Vitale, G., Ciccarelli, A., Caraglia, M., Galderisi, M., Rossi, R., Del Prete, S., Lupoli, G. (2002). Comparison of Two Provocative Tests for Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin. *Clinical Chemistry*, 48(9), 1505-1510. Retrieved from <http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/48/9/1505.full.pdf>
- Walker, B. R., Colledge, N. R., Ralston, S., Penman, I. D., & Britton, R. (2014). *Davidson's principles and practice of medicine* (Vol. 22): Churchill Livingstone/Elsevier.
- Wells, S. A., Jr., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid, C. (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25(6), 567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
- Williams, E. D. (1966). Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*, 19(2), 114-118. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC473198/>

## **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, die mich beim Fertigstellen der Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Herrn Univ.- Prof. Dr. Matthias Schott für die hervorragende und kompetente Betreuung und die Möglichkeit diese Studie durchführen zu können.

Auch dem gesamten Team der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Funktionsbereich spezielle Endokrinologie, möchte ich für die freundlichen Hilfestellungen danken. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Stephanie Allelein für ihre fachkundige und zuverlässige Betreuung während der gesamten Promotionszeit.

Ich bedanke mich bei der Endokrinologischen Praxis Mönchengladbach (Dr. med. T. Seppel), dem Lukaskrankenhaus Neuss (Prof. Dr. med. P. Goretzki, seit 06/2018 Charité Berlin) sowie dem Klinikum Bielefeld (PD. Dr. med. J. Feldkamp) für die Bereitstellung der Patientendaten.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, die mich immer wieder ermutigte, diese Arbeit zum Abschluss zu bringen und mich dabei unterstützt hat.