

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Calcitonin-Screening bei Struma nodosa in der Versorgungsmedizin:
Auswertung von 12.984 Fällen aus 6 Jahren

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Mirka Christa Fries, geb. Beindorf
aus Osterode am Harz

(2022)

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78942

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230920-071054-9

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. med. R. Görges

2. Gutachter/in: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. in der Schmitten

3. Gutachter/in: Frau Priv.-Doz. Dr. med. B. Quadbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 9. August 2023

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden wie folgt publiziert beziehungsweise zitiert:

- Martina Broecker-Preussl*, Dietmar Simon, Mirka Fries, Elisabeth Kornely, Manuel Weber, Irfan Vardarli, Elena Gilman, Ken Herrmann, Rainer Görges: ‚Update on calcitonin screening for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma and the Results of a Retrospective Analysis of 12,984 Patients with Thyroid Nodules‘; *Cancers (Basel)* 2023 Apr 17;15(8):2333.
- Görges R, Beindorf M, Kornely E, Simon D, Bockisch A. Calcitonin-Screening bei Struma nodosa in der Versorgungsmedizin: Auswertung von >10.000 Fällen. Vortrag V124 auf der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hannover, 24.4.2015. Abstract in *Nuklearmedizin* 2015; 54: A 61-A62.
- Simon D, Beindorf M, Kornely E, Farahati J, Görges R. Calcitonin-Screening bei Struma nodosa in der Versorgungsmedizin: Auswertung von >12.000 Fällen. Vortrag FR.05.05 auf der 34. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) und 45. Jahrestagung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Mainz, 20.11.2015.
- Im Übersichtsartikel: Görges R Sheu-Grabellus SY, Tiedje V, Simon D. Calcitonin-Screening und Stimulationstests. *Der Nuklearmediziner* 2016; 39:111-119.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Anatomie der Schilddrüse	8
1.2 Calcitonin	9
1.2.1 Entdeckung des Calcitonins	9
1.2.2 Biosynthese und biochemische Eigenschaften	10
1.2.3 Bestimmungsverfahren	11
1.2.4 Stimulationstestung	14
1.2.5 Interferierende Faktoren	15
1.2.6 Das Calcitonin-Screening	17
1.3 C-Zell-Pathologien	19
1.3.1 Die C-Zell-Hyperplasie	19
1.3.2 Das C-Zell-Karzinom	20
2. Fragestellungen	26
3. Material und Methoden	26
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs	26
3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung	27
3.3 Sonographie	27
3.4 Calcitonin-Screening	27
3.5 Calcium-/Pentagastrin-Stimulationstest	28
3.6 Weitere relevante Laborparameter	29
3.7 Schilddrüsenszintigraphie	29
3.8 Feinnadelaspirationszytologie	30
3.9 operative Sanierung und histologische Aufarbeitung	30
3.10 postoperative Nachsorge	31
4. Ergebnisse	32
4.1 Aufteilung des Patientenkollektivs	32
4.2 Ergebnisse der Gruppe B	33

4.3 Ergebnisse der Gruppe C	34
4.4 Ergebnisse der Gruppe D	35
4.5 Altersverteilung	41
4.6 Sonographische Befunde	44
4.7 TNM-staging und postoperative Komplikationen	44
4.8 RET-Protoonkogen Analyse	46
4.9 MTC-Prävalenz, falsch-positiven Rate und biochemical cure	47
5. Diskussion	49
5.1 Einführung und Empfehlung der Verwendung des Calcitonin-Screenings zur Detektion nicht symptomatischer medullärer Schilddrüsenkarzinome	49
5.2 Internationale Unterschiede in Leitlinien der führenden thyreologischen Gesellschaften- Diskrepanzen und Konsens	52
5.3 Die Frage nach der Wirtschaftlichkeit anhand von Kosten-Nutzen-Analysen	57
5.4 Referenzwerte, Assayabhängigkeit und Störfaktoren im Blickfeld	58
5.5 Bewertung der Daten dieser Studie im Hinblick auf bestehende Literatur	61
5.5.1 Bewertung der Prävalenz	61
5.5.2 Bewertung Geschlechterverteilung und geschlechts-spezifischen Referenzwerte	65
5.5.3 Bewertung des Procedere des Calcitonin-Screenings und Etablierung einer SOP	67
5.5.4 Schlussfolgerung	70
6. Zusammenfassung	74
7. Literaturverzeichnis	76
8. Anhang	91

8.1	Abbildungsverzeichnis	94
8.2	Tabellenverzeichnis	94
8.3	Abkürzungsverzeichnis	95
9.	Danksagung	99
10.	Lebenslauf	100

1. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder C-Zell Karzinom ist mit circa 0,05% aller Malignome ein seltenes onkologisches Krankheitsbild. Die Inzidenz in Deutschland lag 2020 bei etwa 88000 auf 83 Millionen Einwohner (Weber et al. 2022). Bei Erkennung im Frühstadium ist eine kurative Behandlung möglich, welche im Fall einer lymphogenen Metastasierung nur noch selten, im Fall bereits vorhandener Fernmetastasen praktisch nie gelingt. Die 10 Jahres-Überlebensrate liegt, laut surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Datenbank, bei 81% (Weber et al. 2022), sinkt jedoch bei Vorhandensein von Fernmetastasen auf etwa 10% (Schlumberger et al. 2008). Das C-Zell-Karzinom wird mit einem Anteil von 5-8% der thyreoidalen Tumoren beschrieben (Schlumberger et al. 2008). Die Diagnostik umfasst bildgebende Maßnahmen wie Sonographie und Szintigraphie, hauptsächlich aber laborchemische Verfahren, wie die Bestimmung des basalen Calcitoninwertes (bCt) und gegebenenfalls Stimulationstestungen. Weiterhin können in entsprechenden Verdachtsfällen eine Feinnadelpunktion oder eine operative Maßnahme erfolgen, um eine zytologische beziehungsweise histopathologische Bewertung zu ermöglichen. Durch die Hormonproduktion des Tumors und die konsekutive Erhöhung der basalen Calcitoninwerte im Blut ist eine laborchemische Früherkennung möglich. Diese Früherkennung im Rahmen eines Tumormarker-Screenings und eine rasche operative Sanierung können das Outcome entscheidend verbessern. Bei Thyreoidektomie vor Lymphknotenmetastasierung ist die Ausbildung von Fernmetastasen außergewöhnlich selten (Machens et al. 2021). In einer Studie von Frank-Raue et al. (2013) wurde eine fehlende bCT-Sekretion bei lediglich 0,83 % der Fälle mit diagnostiziertem sporadischen MTC gefunden.

Calcitonin (Ct) ist ein Peptidhormon der Familie der "Calcitonin gene peptides" und findet als Produkt der C-Zellen klinische Verwendung in der Früherkennung, Nachsorge und Therapieüberwachung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (Costante et al. 2007). Als Tumormarker wird Calcitonin eine hohe diagnostische Spezifität zugeschrieben. Diverse Publikationen, wie Schneider et al. (2012), wiesen dem Calcitonin-Screening einen relevanten positiven Vorhersagewert (PPV) zu und sprachen folglich die Empfehlung zur Durchführung eines Screenings bei Patienten mit bekanntem

Schilddrüsenknoten aus. Zudem ermöglicht das Monitoring der Calcitoninwerte postoperativ eine Aussage über den Therapieerfolg. Bleibt der postoperative Calcitoninwert unterhalb der Referenzwerte und verbleibt gegebenenfalls auch nicht stimulierbar, spricht man von "biochemical cure" (Modigliani 1998) als Ausdruck des „härtesten Kriteriums einer erreichten Tumorfreiheit“ (Görges et al. 2015). Seitens der Industrie besteht ein zunehmendes Angebot an Assays mit hoher funktioneller Sensitivität [unter anderem Cisbio-IRMA, Biomerica IEMA, Siemens Immulite® 2000], so dass die bestehenden Empfehlungen zu Cut-off-Werten der Calcitonin-Screenings Thema zahlreicher Publikationen sind.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der retrospektiven Analyse des Calcitonin-Screenings von nahezu 13.000 Patienten die hiesige Prävalenz des Vorliegens eines MTC zu untersuchen sowie die Abhängigkeit von Geschlecht und geeigneten Cut-off-Werten für weitere diagnostische Maßnahmen (Stimulationstestungen, operatives Vorgehen oder zunächst lediglich Verlaufskontrollen) zu analysieren.

1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse besteht aus je einem Lobus dexter et sinister und einem mittig gelegenen Isthmus glandulae thyroideae sowie in circa 30% einem cranial gelegenen Lobus pyramidalis. Die Nebenschilddrüsen grenzen üblicherweise dorsal an das Schilddrüsenengewebe an und liegen innerhalb der Capsula externa glandulae thyroideae. Die Schilddrüse ist von der Capsula fibrosa, einer bindegewebigen äußeren Hülle, umgeben. Die Gefäße verlaufen zwischen innerem und äußerem Blatt dieses Kapselapparates (Schünke et al. 2012).

Histologisch besteht die Schilddrüse aus Epithelzellen, welche die Follikel umgeben und C-Zellen. Der Begriff der parafollikulären Zellen ist historisch geprägt und häufig gleichgesetzt mit dem der C-Zellen. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass diese Bezeichnung inkorrekt ist, da sich C-Zellen beim Menschen überwiegend intrafollikulär befinden (Nilsson et al. 2016). Die Epithelzellen speichern das synthetisierte

Tetraiodthyronin (T4) und Triiodthyronin (T3). Extrazellulär werden diese Hormone an Proteine gebunden und in Follikeln gespeichert oder intravasal sezerniert. Die Follikellumen sind mit einer kolloidalen Masse gefüllt, welche Thyreoglobulin (in dem die Schilddrüsenhormone präformiert gebunden vorliegen) beinhaltet. C-Zellen machen nur einen Bruchteil des Gesamtvolumens (0,01-0,1%) aus (Schmid 2015) und sind in den oberen 2/3 der Seitenlappen vorzufinden (Wolfe et al. 1975). Sie enthalten das namensgebende Calcitonin (C-Zellen) sowie Serotonin und Dopamin.

Embryonal wurde lange Zeit davon ausgegangen, dass die C-Zellen dem Neuroektoderm entspringen und bei Säugetieren in das Schilddrüsenparenchym einwandern. Das Review von Nilsson et al. aus 2016 beschreibt dies jedoch als überholt, da es neue genetische Studien an Mäusen gibt, welche den ausschließlich endodermalen Ursprung der C-Zellen nahelegen. Die C-Zellen liegen verstreut zwischen den Follikelepithelzellen sowie intrafollikulär und in interfollikulären Nestern. Sie sind durch den immunhistochemischen Nachweis von Calcitonin klar darstellbar.

1.2 Calcitonin

1.2.1 Entdeckung des Calcitonins

Calcitonin wurde erstmalig 1961 durch Copp und Cameron nachgewiesen. Im Tierexperiment wurden Schilddrüse und Nebenschilddrüsen von Hunden einer Perfusion mit unterschiedlich hypo- beziehungsweise hypercalcämischem Blut ausgesetzt und anschließend das Serumkalzium im systemischen Kreislauf gemessen (Copp, Cameron 1961). Ein Anstieg des Serumkalziumwertes nach Perfusion mit hypocalcämischem Blut sowie vice versa wurde beobachtet und auf die Wirkung eines bislang unbekanntes Hormons zurückgeführt. Dieses wurde im Sinne der Funktion als "tone of calcium regulating substance" Calcitonin genannt.

Irrtümlich wurde 1961 die Herkunft des Peptidhormons in den Nebenschilddrüsen vermutet. In 1963 legte eine tierexperimentelle Studie an Ratten die thyreoidale Herkunft des Calcitonins nahe, so dass die bislang unbekanntes Kalzium-reduzierende Substanz fortan als "Thyrocalcitonin" bezeichnet wurde (Hirsch et al. 1963). 1966 wurden die

parafollikulären Zellen der Schilddrüse als Ursprung des Calcitonins beschrieben (Pearse 1966).

1.2.2 Biosynthese und biochemische Eigenschaften

Die biologisch aktive Form des humanen Calcitonins besteht aus 32 Aminosäuren mit einer Disulfidbrücke am aminoterminalen Ende (1-7) und einer C-terminalen Amidierung (Stevenson et al. 1981) [Abb.1]. Das Calcitonin ist ein Genprodukt des CALC1 Gens auf Chromosom 11, welches bei alternativem Splicing auch das verwandte calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) produziert (Trimboli et al. 2015).

Die posttranslationale Abspaltung von 25 AS am N-terminalen Ende des Präkursors mit 136 Aminosäuren (AS) erzeugt Procalcitonin. Procalcitonin wird im klinischen Alltag als Sepsismarker verwendet, da es bei bakteriellen Infektionen frühzeitig stark ansteigt (Kratzsch et al. 2011). Die Amidierung des C-terminalen Endes der Calcitoninvorstufe führt zur biologischen Aktivierung. Im Serum finden sich verschiedene Formen des immunreaktiven Calcitonins, so zum Beispiel die bereits erwähnte reife (monomere) Form, Vorstufen wie das Procalcitonin und Spaltprodukte. Die Plasmahalbwertszeit des gereiften Calcitonins beträgt etwa 4-12 Min (Heinrich et al. 2014); der Abbau findet vorwiegend renal statt (Simmons et al. 1988).

Getriggert wird die Sekretion des Calcitonins primär durch einen erhöhten Serumcalciumspiegel. Durch einen intrazellulären Anstieg der Calciumkonzentration in den C-Zellen wird Calcitonin sezerniert (Torres et al. 1991). Die Calcitonin Ausschüttung wird darüber hinaus durch die Sekretion von Gastrin angeregt (Erdoğan et al. 1997), was die Grundlage des Pentagastrin-Stimulationstestes darstellt.

Über eine Bindung an Calcitonin-Rezeptoren (CTR) wird eine G-Protein-gekoppelte, cAMP vermittelte Aktivierung verschiedener Signalkaskaden ausgelöst. Diese kann zum Beispiel zur Inhibierung von Osteoklasten, zur vermehrten renalen Sekretion von Calcium durch Inhibition der tubulären Calciumreabsorption oder zur Inhibition der Calcium-Resorption im Darm führen (Alexander et al. 1999) und dient somit der Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase. Auf reifen Osteoklasten findet sich

entsprechend eine hohe Anzahl an exprimierten Calcitonin-Rezeptoren (Nicholson et al. 1986); eine Expression auf Osteoblasten findet nicht statt.

Calcitonin erhöht die Produktion von 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ auch Calcitriol genannt. Umgekehrt wirkt sich ein erhöhter Calcitriol-Spiegel inhibierend auf die Calcitonin-Sekretion aus. Ein Zusammenspiel der genannten Mechanismen wirkt regulierend auf den Serumcalciumspiegel ein. Ziel hierbei ist die Senkung des Serumcalciums. Calcitonin und Serumcalciumspiegel stehen in einem sigmoidalen Verhältnis zueinander (Torres et al. 1991). Hierin zeigt sich eine direkt gegenläufige Darstellung des Calcitonins im Verhältnis zum Parathormon, was einen entgegengesetzten Effekt in der Calcium-Homöostase suggeriert. Die Bedeutung des Calcitonins für den menschlichen Calcium-Haushalt ist dennoch bis heute nicht vollständig geklärt.

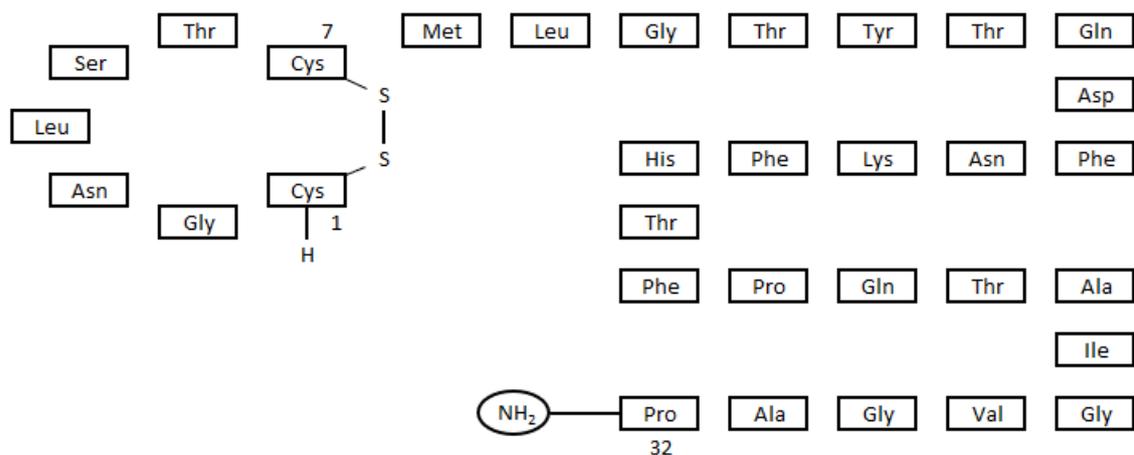


Abbildung 1 Aminosäurestruktur des humanen Calcitoninmoleküls

N-terminales Ende mit Disulfidbrücke zwischen Cysteinen an 1 und 7, C-terminales Ende mit Amidierung. Die Sequenz lautet: Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro-NH₂

1.2.3 Bestimmungsverfahren

Anfänglich erfolgte die Calcitoninbestimmung mittels Radioimmunassay (RIA). Der

Radioimmunassay basiert auf der Kombination der Sensitivität, hinsichtlich der Detektion eines radioaktiven Signals, mit der Spezifität einer Immunreaktion (Eckert, Strecker 1978). Eine Probe, welche die zu bestimmende unbekannte Calcitoninkonzentration (Antigen) enthält, wird mit einer definierten Menge an radioaktiv markiertem Calcitonin (Antigen*) sowie einem spezifischen Antikörper versetzt. In der Inkubationsphase kommt es zu einer kompetitiven Bindung des markierten und nicht markierten Calcitonins mit den Antikörpern. Es folgt ein Waschschrift, in dem die überschüssigen Antikörper entfernt werden. Durch die anschließende Emissionsmessung kann mithilfe einer Kalibrationskurve die Serumcalcitoninkonzentration bestimmt werden. Die Intensität der radioaktiven Strahlung ist dabei im linearen Kurvenbereich umgekehrt proportional zur Konzentration des Antigens in der Probe. Bei hohen Emissionsraten liegt eine niedrige Serumcalcitoninkonzentration vor und vice versa.

Aufgrund der unbefriedigenden funktionellen Sensitivität sowie der Anfälligkeit für falsch hohe Werte durch fehlende Spezifität bezüglich der monomeren (= reifen) Form des Calcitonins wurde der RIA im zeitlichen Verlauf durch den immunradiometrischen Assay (IRMA) abgelöst. Dieser basiert auf einer nichtkompetitiven Radioligandenanalyse. 1988 stellten Motté et al. erstmals einen Assay mit monoklonalen Antikörpern gegen zwei unterschiedliche Determinanten des Calcitoninmoleküls vor, wodurch mit hoher Spezifität die reife Form des Calcitonins messtechnisch erfasst wurde. Dieses Testverfahren erhöhte gleichzeitig auch deutlich die Sensitivität im Vergleich zu den Radioimmunassays.

Bei dem Verfahren von Motté et al. handelte es sich bereits um eine Antikörperreaktion nach dem "Sandwichprinzip", also um eine zweiphasige Antigen-Antikörper Bindung. Das Testserum wurde mit dem ersten monoklonalen Antikörper versetzt, welcher in löslicher und radioaktiv markierter Form vorlag. In einem zweiten Schritt wurde ein zweiter monoklonaler Antikörper, welcher an eine Festphase gebunden war, hinzugefügt. Es bildeten sich Komplexe aus dem Calcitonin und beiden Antikörpern, deren Emissionsrate nach einem Waschschrift [die nicht gebundenen ¹²⁵Iod-markierten Antikörper wurden durch Zentrifugation, Waschen und anschließendes Dekantieren

entfernt] ermittelt und anhand einer Kalibrationskurve bewertet wurde. Die Intensität des radioaktiven Signals ist bei dieser Verfahrensweise im linearen Kurvenbereich direkt proportional zur Konzentration des Antigens (Analyten) im Patientenserum. Motté et al. gaben die Sensitivität mit 10 ng/l an, was eine Verbesserung zu den bislang bestehenden Verfahren um etwa die Hälfte darstellte.

Die neuesten Messverfahren basieren meist auf dem Prinzip der Chemilumineszenz. Die Chemilumineszenz bedient sich des Prinzips der energetischen Anregung von Molekülen mit konsekutiver Lichtreaktion (Dudley 1990). Bei derartigen immunometrischen Sandwich-Assays ist der erste Antikörper (= Fänger-Antikörper) zumeist an die Röhrchenwand adsorbiert. Der zweite Antikörper, mit einer Markierung für die signalerzeugende Chemilumineszenzreaktion, wird in löslicher Form hinzugefügt. Diese Methode ist dem immunradiometrischen Assays hinsichtlich der Sensitivität noch etwas überlegen. Bei optimaler Auswahl der Antikörper besitzen derartige Sandwich-Assays eine hohe Spezifität für das reife, monomere Calcitonin-Molekül.

In dieser Arbeit fand überwiegend der SELco® Calcitonin IRMA der Firma Medipan Verwendung. In diesem Assay binden zwei unterschiedliche, ¹²⁵Iod-markierte monoklonale Antikörper jeweils an die Calcitonin-Epitope, einerseits als Fangantikörper, andererseits als Signalantikörper. Es bildet sich ein Immunkomplex („Sandwich“) aus Fangantikörper-Antigen-Signalantikörper, welcher an das Streptavidin der Oberfläche des Teströhrchens gebunden wird. Es folgen eine Inkubationszeit (18-24 Stunden bei Raumtemperatur), Dekantierung sowie zwei Waschschrte, bevor die Radioaktivität im Gammacounter gemessen wird. Die gemittelten (counts per minute) cpm-Messwerte werden auf einer Ordinate gegen die entsprechende Calcitonin-Konzentration aufgetragen und via Erstellung einer Standardkurve ausgewertet (SELco® Calcitonin Arbeitsmanual).

Zur Gegentestung der, mit dem in der Routine benutzten SELco® Calcitonin-IRMA erhöht gemessenen, Calcitoninwerte wurde in dieser Arbeit der mehr monomerspezifische Immulite® Assay (Immulite® 2000/Siemens) verwendet, an welchem das Prinzip des Chemilumineszenz Assays dargestellt werden soll.

Ein monomerspezifischer monoklonaler Calcitonin-Antikörper, welcher an Polystyrol-Kügelchen gebunden als feste Phase fungiert, wird mit dem Patientenserum versetzt und in ein spezielles Reagenzgefäß eingebracht. Im Anschluss wird das Serum mit einem polyklonalen Antikörper (Ziege) inkubiert, welcher mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist. Es bilden sich Immunkomplexe (Sandwichprinzip). Nach der Inkubationszeit wird das Serum durch Zentrifugation von den Kügelchen getrennt und es erfolgen mehrere automatische Waschschriffe in rascher Folge. Die Kügelchen verbleiben im Reagenzgefäß; der Überschuss ungebundener Reagenzien ist ausgewaschen. Die Festphase wird quantifiziert, indem (durch den Zusatz von Adamantyl-Dioxetanphosphat als Substrat für die Lumineszenz-Reaktion) Licht entsteht. Das Dioxetan reagiert mit der alkalischen Phosphatase, welche an die Festphase gebunden ist. Beim Zerfall werden Photonen emittiert, durch einen Photomultiplier verstärkt, als Lumineszenzsignal gemessen und anhand einer Kalibrationskurve bewertet. Die Menge des emittierten Lichtes ist proportional zur Menge des Analysats im Patientenserum (Immulate® Arbeitsmanual/ Immulate® Calcitonin Beipackzettel).

Aufgrund einer höheren C-Zell-Dichte bei Männern im Vergleich zu Frauen (Guyétant et al. 1997) müssen geschlechtsspezifische Referenzwerte festgelegt werden, welche in Abhängigkeit der Verfahren und Anbieter differieren.

1.2.4 Stimulationstestung

Zur Verbesserung der diagnostischen Verwendung der basalen Calcitoninbestimmung wurden verschiedene Stimulationsverfahren entwickelt. Speziell der Calcium- und der Pentagastrin-Test (Wells 1978/ Thiem 2014) finden hier klinische Verwendung. 1997 wurde von Erdoğan et al. die alternative Verwendung von Omeprazol als stimulierendes Agens untersucht, konnte sich jedoch im Vergleich zu Pentagastrin nicht durchsetzen (Vitale et al. 2002).

Das Prinzip von Pentagastrin- sowie Calciumstimulationstestung ist identisch: Nach Verabreichung einer spezifischen Menge des Stimulans - die Gabe erfolgt zur Minimierung von Störfaktoren meist parenteral - werden dem Patienten in definierten Zeitabständen (zumeist über maximal fünf Minuten) Blutproben entnommen. Die

Calcitoninwerte der Proben werden ermittelt und anhand der Referenzwerte beurteilt. Der Anstieg weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf - Frauen zeigen einen geringeren Anstieg - und die Auswertung unterliegt somit, wie auch bei der basalen Calcitoninbestimmung, geschlechtsspezifischen Referenzwerten (Fugazzola et al. 2021). Die Testung kann erste Hinweise zur Diskriminierung eines MTC von einer C-Zell Hyperplasie geben (Milone et al. 2010).

In verschiedenen Studien wurden die Stimulation durch Pentagastrin und Calcium auf ihre Wirksamkeit hin verglichen. Die Durchführung dieser Studien zeigte sich mitunter begründet in der zunehmend problematischen Verfügbarkeit (Verburg et al. 2013) oder Einsatzbeschränkung (Lorenz et al. 2013) von Pentagastrin. Seit etwa 2010 ist Pentagastrin nicht mehr zugelassen, so dass der Verwendung des Calciumstimulationstestes eine noch größere Bedeutung zukommt. Die Studien wiesen eine signifikant höhere Stimulierbarkeit durch Einsatz von Calciumgluconat und eine bessere Verträglichkeit durch weniger Nebenwirkungen auf (Doyle et al. 2009). Nachteilig an der Calciumstimulationstestung ist ein höherer Anteil an falsch-positiven Untersuchungsbefunden, insbesondere bei Frauen, Thyreoiditis-Patienten und Patienten mit Neoplasien, welche nicht einem MTC entsprechen (Lorenz et al. 2013). Zu befürchten ist eine hierdurch verursachte hohe Anzahl an nicht notwendigen operativen Eingriffen, was auch ein Grund für eine zunehmend kritische Hinterfragung der Notwendigkeit einer Stimulationstestung in jüngeren Publikationen ist.

1.2.5 Interferierende Faktoren

Bei niereninsuffizienten Patienten zeigt sich ein dauerhaft erhöhter Calcitonin-Serumspiegel, wobei dieser Effekt bei Assays mit geringerer Monomerspezifität stärker ausgeprägt ist als bei solchen mit hoher Monomerspezifität. Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise spielt eine Akkumulation aufgrund der eingeschränkten renalen Elimination eine Rolle. Im Gegensatz zu Patienten mit einer C-Zell-Pathologie bleibt eine Stimulation durch Pentagastrin oder Calcium bei Patienten mit renaler Dysfunktion jedoch ohne pathologischen Anstieg des Calcitoninwertes (Escalada et al. 1993).

Des Weiteren ist eine Erhöhung des Serumcalcitoninspiegels durch gastrointestinale Hormone (Gastrin) und Katecholamine beschrieben. Diese Effekte sind jedoch Kurzzeiteffekte und wirken sich bei chronischer Exposition nicht auf den Serumcalcitoninspiegel aus. Die Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) steht insbesondere aufgrund der erhöhten Sekretion von Gastrin unter entsprechender Medikation und der beobachteten Stimulierbarkeit des Calcitoninspiegels durch Omeprazol (Erdoğan et al. 1997) im Verdacht sich auf die basale Calcitoninkonzentration im Serum auszuwirken.

In der Schwangerschaft und Stillzeit lassen sich ebenfalls elevierte Werte für Serumcalcitonin nachweisen. Dies wird auf die Bedeutung des Überganges von maternalem Calcium auf den Feten sowie die Prävention des Abbaus maternaler Knochensubstanz zurückgeführt (Stevenson et al. 1979).

Im Kindesalter lassen sich höhere Serumcalcitoninwerte feststellen, als im Erwachsenenalter. Die Höhe differiert bereits in den ersten Lebensjahren stark, so dass spezielle Referenzwerte bei der Betrachtung infantiler Calcitoninwerte Beachtung finden müssten (Klein et al. 1984). Ein umgekehrter Effekt in geriatrischen Patienten konnte in verschiedenen Studien nicht bestätigt werden.

Darüber hinaus können auch extrathyreoidale neoplastische Erkrankungen Ursache eines erhöhten Calcitoninspiegels sein, so zum Beispiel einige kleinzellige Bronchialkarzinome oder neuroendokrine Tumoren. In der Stimulationstestung ergeben sich im Vergleich zum C-Zell-Karzinom hier jedoch keine starken Abweichungen zum Basalwert (Machens et al. 2000).

Procalcitonin als Vorstufe des Calcitonins wird im Rahmen von bakteriellen Infektionen stark exprimiert und kann in septischen Patienten mit einigen Calcitonin-Assays kreuzreagieren. Aus diesem Grund empfiehlt sich ein Calcitonin-Screening mit entsprechend kreuzreagierenden Assays nicht bei septischen oder kritisch kranken Patienten mit bakterieller Grunderkrankung (Karges et al. 2004).

Erfreulicherweise konnte eine relevante physiologische ektope Ausschüttung der monomeren Form des Calcitonins in einer Studie von Engelbach et al. 1998 ausgeschlossen werden, so dass diesbezüglich keine Interferenz zu befürchten ist. Dies hat insbesondere für die Nachsorge von thyreoidektomierten Patienten und die Beurteilung einer "biochemical cure" bei Einsatz spezifischer Calcitonin-Assays Relevanz.

Eine nicht fachgerechte Entnahme, Aufarbeitung und Lagerung der Proben kann durch die Thermolabilität des Calcitonins ebenfalls Einfluss auf die Ergebnisse nehmen und zu falsch niedrigen Werten führen (Kratzsch et al. 2011).

1.2.6 Das Calcitonin-Screening

Auch wenn das medulläre Schilddrüsenkarzinom nur einen geringen Anteil an der Gesamtzahl der Schilddrüsenpathologien hat, so ist die Früherkennung entscheidend für die Prognose. Die Ausbildung von Mikrometastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom und die Tatsache, dass bei bereits eingetretener lymphogener Metastasierung deutliche geringere Chancen für eine kurative Therapie bestehen, betonen die Wichtigkeit einer frühen Diagnosestellung. Die Eigenschaft der Calcitoninproduktion dieses Tumors und die Verfügbarkeit eines effektiven Therapieverfahrens im Frühstadium des MTC (in Form einer adäquaten Operation) waren die Voraussetzung ein Screeningverfahren zur Früherkennung zu etablieren. Bereits seit über 40 Jahren (Wells et al. 1978) ist die Testung des basalen sowie stimulierten Serumcalcitoninlevels als Marker einer C-Zell-Neoplasie im Einsatz. Vor einigen Jahren war die Empfehlung zur Durchführung eines Calcitonin-Screenings entsprechend einer Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie auf alle Patienten mit nodulären Schilddrüsenveränderungen und normalem TSH-Wert ausgeweitet worden (Karges et al. 2004).

Der positiv prädiktive Wert (PPV) bei Patienten mit einem basalen Calcitonin >30 pg/ml oder einem Pentagastrin-stimulierten Calcitonin von >100 pg/ml zeigt sich, laut Karges et al. (2004), mit 54-64% histologisch bestätigter MTC-Fälle signifikant hoch. Die Rate an falsch-positiven Befunden war mit $>30\%$ in der Studie um Karges et al. ebenfalls hoch,

jedoch in der Mehrheit der Fälle auf eine zugrundeliegende C-Zell Hyperplasie zurückzuführen.

2012 wurde die Frage nach der Höhe des PPV von Schneider et al. neu aufgegriffen und in einer Studie mit 11270 Patienten untersucht. Hierbei ergab sich ein, laut der Arbeitsgruppe noch als akzeptabel angesehener, PPV von 31%, so dass eine Durchführung des Screenings in Schilddrüsenzentren empfohlen wurde.

Die empfohlenen Referenzwerte des basalen Serumcalcitoninspiegels variieren in verschiedenen Studien [Tabelle 5, S.93]. So empfiehlt die Arbeitsgruppe Rink et al. von 2009 einen Cut-off von 15 pg/ml, um weiterhin alle MTC Fälle zu erfassen, jedoch die Rate an falsch positiven Diagnosen zu verringern. Saller et al. empfahlen (2002) stattdessen einen Cut-off Wert von 10 pg/ml oder niedriger unter der Voraussetzung der Verwendung eines monomerspezifischen Assays.

Laut Karges et al. 2004 schließt ein basales Calcitonin von <10 pg/ml ein MTC praktisch aus, so dass seitens der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie seinerzeit folgendes Screeningverfahren empfohlen wurde:

Alle Patienten mit nodulären Schilddrüsenveränderungen erhalten eine Serumcalcitonin-Messung. Liegt diese bei <10 pg/ml sind individuelle therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Liegt der Wert bei ≥ 10 pg/ml soll ein Pentagastrintest erfolgen. Bei stimulierten Werten ≥ 100 pg/ml wird eine totale Thyreoidektomie mit histologischer Aufarbeitung des Resektats sowie bei histopathologisch verifiziertem MTC eine zusätzliche RET-Protoonkogen-Analyse empfohlen. Bei Werten zwischen 30-100 pg/ml empfiehlt man die halbjährliche Re-Evaluation. Die Werte der Stimulationstestung bezogen sich hierbei auf die Ergebnisse nach Injektion von $0,5 \mu\text{g/kg KG}$ Pentagastrin.

Eine zweite, weniger kontrovers diskutierte Anwendung der Calcitoninbestimmung besteht in der postoperativen Nachsorge von MTC-Patienten. Verbleiben die basalen Serumcalcitoninkontrollen nach totaler Thyreoidektomie im geforderten Zielbereich, so gilt ein Patient als "biochemisch geheilt". Die Assayabhängigkeit der Referenzwerte zur Festlegung des Begriffes "biochemical cure" wurde von Hartung-Knemeyer et al. 2012

aufgegriffen. In der Literatur gibt es unter Berücksichtigung verschiedener Assays unterschiedliche geforderte Zielbereiche, zum Teil bezogen auf den Basalwert, zum Teil bezogen auf die Stimulationstestung. Die Studie von Hartung-Knemeyer et al. kommt nach dem Vergleich sechs verschiedener Assays zu der Schlussfolgerung, dass für die Erfüllung des Begriffes "biochemical cure" der postoperative, basale Calcitoninwert bei Verwendung monomerspezifischer Assays unter der Nachweisgrenze und bei nicht-monomerspezifischen Assays im Bereich der Referenzwerte für Schilddrüsengesunde liegen sollte. Der Zeitpunkt der Abnahme des bCT Wertes sollte nicht früher als 15 Tage postoperativ liegen. Üblicherweise erfolgt die Kontrolle zwischen zwei und sechs Monaten nach dem operativen Eingriff (Perros et al. 2014).

1.3 C-Zell-Pathologien

1.3.1 Die C-Zell-Hyperplasie

Die Definition der C-Zell-Hyperplasie (CCH) ist schwierig, da eine genaue Menge nicht exakt definiert ist (Baloch, LiVolsi 2015). Die Angaben reichen von 50 C-Zellen pro Gesichtsfeld bis hin zu 50 C-Zellen pro drei Gesichtsfelder im Lichtmikroskop (100x Vergrößerung) beziehungsweise 40 C-Zellen/cm². Eine Abgrenzung zum beginnenden medullären Karzinom fällt schwer, da die Übergänge fließend sind. Laut einer Studie von Wolfe und DeLellis (1981) reicht die C-Zell-Hyperplasie von einer diffusen Vermehrung der Zellen bis hin zu einem Auftreten von C-Zell-Inseln, welche die follikulären Zellen verdrängen. Sobald jedoch die Basalmembran der follikulären Zellen durchbrochen wird, sollte die Diagnose eines C-Zell-Karzinoms gestellt werden.

Eine C-Zell-Hyperplasie kann somit in physiologischer beziehungsweise reaktiver oder in neoplastischer Form vorliegen. Die reaktive - oder auch nicht-neoplastische - Form kann sowohl als Folge einer thyreoidalen Grunderkrankung wie zum Beispiel einer Hashimoto-Thyreoiditis, bei einem Hyperparathyreoidismus, nach stattgehabter Schilddrüsenoperation oder einer chronischen Hypercalcämie als auch idiopathisch sowie bei Neugeborenen oder älteren Menschen auftreten. Sie ist zunächst nicht maligne (Sheu et al. 2003). Es gilt bei der Diagnostik also auch zu bedenken, dass es laut mehrerer Studien (zum Beispiel Gibson et al. 1982) ein hohes Vorkommen von C-Zell-

Hyperplasien in endokrinologisch gesunden Personen zu geben scheint. Die neoplastische Variante ist jedoch stets als Präkanzerose der Entstehung eines C-Zell-Karzinoms (MTC) zu betrachten (Sakorafas et al. 2015) und tritt gehäuft im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 auf. Hier sollte die familiäre Häufung durch die Mutation des RET-Protoonkogens beachtet werden.

Die histopathologische Bewertung der C-Zell-Hyperplasie ist von zusätzlicher Bedeutung zur Diskriminierung der reaktiven und der neoplastischen Form und kann routinemäßig in Hämatoxylin/Eosin Färbung erfolgen. Während die neoplastische Form hier typischerweise mit größeren, helleren Zellen und granulärem Zytoplasma aufwartet, zeigt sich eine reaktive Form der C-Zell-Hyperplasie häufig erst in einer immunhistochemischen Färbung mit Calcitonin (Sheu et al. 2003). Die Bewertung der histopathologischen Schnitte darf die genetische Untersuchung auf Mutationen im RET-Protoonkogen jedoch nicht ersetzen.

1.3.2 Das C-Zell Karzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom geht aus den C-Zellen der Schilddrüse hervor und ist mit 5-8 % aller Schilddrüsenkarzinome ein seltenes, jedoch unbehandelt potenziell letales Malignom (Schlumberger et al. 2008). Es wurde erstmals 1959 von Hazard et al. beschrieben. Das Karzinom ist überwiegend im Bereich der höchsten C-Zell-Konzentration vorzufinden, also in den oberen seitlichen 2/3 der Schilddrüse. Bei der familiären Form ist zudem ein ubiquitäres Vorkommen kleiner nodulärer Veränderungen zu beobachten.

Histologisch stellt sich das Bild stark variabel dar, wobei das Stroma in der Regel Amyloid enthält und die Zellen oval oder spindelförmig imponieren. In etwa 25% lässt sich kein Amyloid feststellen, so dass das Vorhandensein nicht essenziell für die Diagnostik ist (Baloch, LiVolsi 2015). In einer immunhistochemischen Färbung kann im Amyloid der Nachweis von Calcitonin erfolgen. Die Nuclei sind atypisch groß und weisen ein niedriges Kern/ Plasma-Verhältnis auf. Zudem lassen sich häufig zytoplasmatische Einschlusskörperchen erkennen. Durch die große Varianz des Erscheinungsbildes wird daher eine immunhistochemische Färbung angestrebt, um die

Diagnose zu sichern. In der Regel zeigt sich um die Tumorzellnester eine Stroma-Desmoplasie, welche als histologischer Marker eines MTC dienen kann (Schmid 2015).

Das Karzinom ist als neuroendokriner Tumor unter anderem mit einer Sekretion von Calcitonin, Chromogranin und Carcino-embryonalem Antigen (CEA) assoziiert. Auch die Produktion weiterer Hormone kann mit einem MTC einhergehen (Wells et al. 2015).

Unterschieden wird eine sporadische von einer genetischen Form des Karzinoms. Die sporadische Form liegt meist solitär, die familiäre meist in multiplen Knoten vor. Molekularpathologisch liegt der sporadischen Form in bis zu 80% der Fälle eine somatische Missense-Punktmutation zugrunde. Bei der familiären Form zeigen sich regelmäßige Punktmutationen in insgesamt 7 Exons des RET-Protoonkogens (RET steht für "REarranged during Transfection"). Das Protoonkogen besteht aus 21 Exons auf Chromosom 10q11.2 und kodiert für einen transmembranösen Tyrosinkinase-Rezeptor (Raue, Frank-Raue 2007).

Bei etwa 25% der Patienten ist eine familiäre Häufung zu vermerken. In diesem Fall zählt die Erkrankung zur familiären-non-MEN MTC (FMTC) oder zur multiplen endokrinen Neoplasie (MEN). In rund 55% liegt - gekennzeichnet durch Kombination mit bilateralen Phäochromozytomen und einem primären Hyperparathyreoidismus - eine MEN IIa (Raue, Frank-Raue 2007) vor. Die Kombination mit neurokutanen Tumoren oder Schleimhautneuromen wird als MEN III (ehemals MEN IIb) klassifiziert. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant mit nahezu hundertprozentiger Penetranz. Eine genetische Untersuchung der weiteren Familienmitglieder eines Patienten mit neu diagnostiziertem MEN-Syndrom gilt als indiziert, um den Zeitpunkt und das Ausmaß der prophylaktischen Thyreoidektomie zu planen (Raue, Frank-Raue 2007). Diese detektiert nahezu einhundert Prozent der Mutationsträger und gilt als Standarddiagnostik aller erstgradig Verwandten eines MEN II Patienten.

Die Metastasierung erfolgt sowohl lymphogen (früh) als auch hämatogen (spät) in Leber, Lunge und Knochen. Sofern bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung erfolgt ist (in circa 50% bereits lymphogene Metastasen, in 15-25% bereits hämatogene

Metastasierung) (Baloch, LiVolsi 2015), verschlechtert sich die Prognose deutlich.

Prognostisch zeigt sich die sporadische Form bei Früherkennung günstig, sofern noch keine Metastasierung erfolgt ist. Die familiäre Form weist im Vergleich zur sporadischen (etwa fünfte Lebensdekade) sowohl ein früheres Erkrankungsalter (erste bis dritte Lebensdekade) (Baloch, LiVolsi 2015) als auch einen aggressiveren Verlauf auf, wobei die MEN III (ehemals MEN IIb) als die aggressivste Form mit der höchsten Mortalität gilt. Das Lebenszeitrisiko der Entstehung eines MTC in Trägern der RET- Mutation kann über 90% betragen (Dralle et al. 2013). Daher wird bei Feststellung einer MENII assoziierten Mutation die prophylaktische Thyreoidektomie empfohlen, um dem Auftreten des medullären Schilddrüsenkarzinoms zuvorzukommen (Perros et al. BTA Guidelines 2007).

Das klinische Erscheinungsbild des MTC ähnelt sich bei der sporadischen und familiären Form und beginnt meist mit einer schmerzlosen Knotenstruma. Bei hormonproduzierenden Tumoren richtet sich das Erscheinungsbild nach dem Hormon, welches im Überschuss produziert wird. Häufige hormoninduzierte Symptome, welche mit ausgeprägten MTC Befunden assoziiert sind, sind eine flush-Symptomatik sowie Diarrhoe (Perros et al 2014.). Bei den MEN-assoziierten MTC ist auf eine Manifestation der pathognomischen Neoplasien zu achten (Baloch, LiVolsi 2015).

Die Sonographie ist, in unmittelbarer Ergänzung zur klinischen Untersuchung des Patienten, die entscheidende Untersuchungsmethode zur Beurteilung einer pathologischen Schilddrüsenmorphologie. Die Referenz für die Beurteilung der Echogenität stellt das gesunde Schilddrüsengewebe beziehungsweise auch das insgesamt echoarme Schallmuster der umgebenden Halsmuskulatur dar. Eine gesunde Schilddrüse präsentiert sich als homogenes Gewebe mit mittelstarkem Echomuster. Echoarme Strukturen weisen auf mikrofollikuläre Schilddrüsenstrukturen beziehungsweise entzündliche, autoimmune Schilddrüsenprozesse hin. Echoreiche Strukturen liegen bei makrofollikulären Befunden vor. Echofreie Areale sind zystischen, flüssigkeitsgefüllten Bezirken zuzuordnen. Echodichte Strukturen sind charakteristisch für Kalkeinlagerungen der Schilddrüse (Alexander et al. 1999).

Sonographisch imponiert das MTC laut Saller et al. in 89% der Fälle durch eine hypoechogene Struktur mit intranodulären Kalzifikationen ohne "halo sign" (Saller et al. 2002). Bei multifokalen Tumoren, zum Beispiel im Rahmen der familiären Form, können auch mehrere Knoten sonographisch sichtbar sein. Schließt man eine Szintigraphie an, so kann man eine Darstellung des Tumors als kalten Knoten beobachten, allerdings in der Regel erst bei einer Größe >1 cm. Eine Szintigraphie dient der präoperativen Funktionstopographie zur Planung des Eingriffes und ist diesbezüglich zu empfehlen (Dralle et al. 2013).

Bildgebende Verfahren wie MRT und Kontrastmittel-CT können primär im Hinblick auf die Bewertung einer Metastasierung und retrosternalen Ausdehnung präoperativ sinnvoll sein. Der MRT ist hierbei Vorzug zu geben, um eine gegebenenfalls notwendige postoperative Radiojodtherapie im Falle nicht-medullärer, differenzierter Schilddrüsenkarzinome nicht zu beeinträchtigen (AWMF Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ DGAV 2012). Aufgrund des Risikos einer perioperativen Schädigung der Stimmbänder oder des N. laryngeus recurrens ist eine präoperative Laryngoskopie zur Beurteilung von vorbestehenden Läsionen zu empfehlen. Bei abnormaler Stimme oder vorangegangenen Operationen am Hals ist die Laryngoskopie zwingend indiziert (Dralle et al. 2013). Bei Verdacht auf ein hereditäres MTC im Rahmen eines MEN II ist eine präoperative Abklärung der Nebenschilddrüsen und Nebennieren indiziert, um das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus oder eines Phäochromozytoms zu detektieren (Dralle et al. 2013).

Eine diagnostische Einschätzung kann präoperativ durch eine Feinnadel-Aspirations-Biopsie und die zytologische Begutachtung erfolgen. Der zytomorphologische Eindruck kann wiederum durch immunhistochemische Färbung des Calcitonins bestätigt werden. Die Durchführung einer Feinnadelpunktion sollte, laut der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), bei Vorliegen eines malignitätsverdächtigen Knotens durchgeführt und der zytologische Befund histologisch verifiziert werden (AWMF Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ DGAV 2012). Laut einer Metaanalyse von Trimboli et al. aus 2015 liegt die Detektionsrate der MTC mittels Feinnadelpunktion lediglich bei rund 50%, so dass hier die Kombination

mit anderen Techniken zur Vermeidung falsch-negativer Befunde gefordert wird. Die Bestimmung des Serumcalcitonins zeigt sich somit der Feinnadelpunktion in Bezug auf die Detektion eines MTC überlegen.

Therapeutisch bleibt bei der Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit seltenen Ausnahmen – zum Beispiel wegen Inoperabilität - nur die Resektion. (Dralle et al. 2013) Die operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms sollte immer eine totale Thyreoidektomie vorsehen, da diese Malignome in etwa 10% auch multifokal entstehen können. Da ein MTC bei lymphogener Metastasierung eine ipsilaterale Ausbreitung in das zentrale und laterale Kompartiment (paratracheal/ parajugulär) zeigt, ist bei Patienten mit einem basalen Calcitoninwert von >20-200 pg/ml eine prophylaktische Lymphknotendisektion dieser Bereiche im Sinne einer kurativen Operation angezeigt, selbst in Fällen, in denen keine Lymphknotenvergrößerung vorliegt. Gleiches gilt für Fälle mit positivem intraoperativem Schnellschnittergebnis (histologischer Befund zeigt eine Stroma-Desmoplasie auf). Oberhalb von 200 pg/ml ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer kontralateralen Ausbreitung sowie von Fernmetastasen deutlich erhöht, so dass die Lymphknotendisektion des kontralateralen lateralen Kompartiments präoperativ mit dem Patienten diskutiert werden sollte. (Dralle et al. 2013). Im Falle eines Tumorbefalls der lokalen Lymphknoten sollte eine modifizierte Neck-Dissection angeschlossen werden. Ist das zervikomediastinale Lymphknotenkompartiment befallen, so muss zusätzlich eine transsternale Lymphknotenresektion erfolgen (Gimm et al. 1998).

Die frühzeitige operative Entfernung eines primären MTC ohne Lymphknotenbefall kann eine biochemical cure Rate von 100% erzielen, bei bereits erfolgter lymphogener Metastasierung kann die Ausräumung der Lymphknoten der umliegenden vier Quadranten (4CLA) die Chancen auf eine biochemical cure um ca. 45% verbessern (Gimm et al. 1998). Konsens der bestehenden Literatur ist die entscheidende Verbesserung der Prognose durch rechtzeitige operative Therapie. Patienten die durch eine kurative Operation eine ‚biochemical cure‘ erreichen zeigen eine 10 Jahres Überlebensrate von 97,7% (Modigliani et al. 1998).

Neuere Guidelines basieren die Entscheidung zur chirurgischen Intervention auf der Höhe des präoperativen Calcitoninwertes. Entsprechend wird mit einer Recommendation Rate B („generally recommended“) eine schrittweise Erweiterung der operativen Ausräumung bei bCt- Werten von <20 pg/ml (totale Thyreoidektomie), 20-50 pg/ml (plus bilaterale zentrale Neck-Dissektion), 50-200 pg/ml (plus ipsilaterale Lymphknoten- Dissektion) sowie 200-500 pg/ml (bilaterale Lymphknoten- Dissektion) empfohlen. Ab einem Wert von >500 pg/ml soll zusätzlich eine Abklärung von Fernmetastasen erfolgen (Filetti et al. 2019).

Obligat ist die histopathologische Aufarbeitung des Resektats zur Validierung des MTC-Verdaches postoperativ. Wichtig ist hierbei, dass das Ergebnis der histopathologischen Aufarbeitung sowie Begutachtung sowohl durch technische Durchführung als auch durch die jeweilige Expertise des Untersuchers maßgeblich beeinflusst werden. Da die Tumoren oft nur eine Ausdehnung weniger Millimeter haben kann eine Stufenaufarbeitung notwendig sein, um keine Pathologien im Operationspräparat zu übersehen (Görges et al. 2015). Dies erfordert eine klare Kommunikation und gute Zusammenarbeit zwischen dem für die präoperative Diagnostik verantwortlichen Kliniker, dem Operateur und der Pathologie. Bei klinisch und laborchemisch dringendem MTC-Verdacht und negativer Pathologie kann gegebenenfalls sogar postoperativ eine Re-Evaluation des Resektats in Stufenaufarbeitung, sofern nicht initial erfolgt, sinnvoll sein.

Ergänzend zur operativen Versorgung kann der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Multikinase-Inhibitoren bei fortgeschritten-metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinomen in Erwägung gezogen werden. Die aktuell zugelassenen systemischen Therapeutika zeigen jedoch bislang keine Verbesserung des ‚overall survivals‘ und werden derzeit basierend auf klinischer Erfahrung der Behandler und nicht evidenzbasiert eingesetzt (Filetti et al. 2019).

2. Fragestellungen

Unter Berücksichtigung der erläuterten Hintergründe sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen geprüft werden:

1. Ist die Durchführung eines Calcitonin-Screenings bei Patienten mit nodulären Schilddrüsenbefunden unter den hiesigen epidemiologischen Bedingungen generell sinnvoll?
2. Bestätigt das ausgewertete Patientenkollektiv dieser monozentrischen Erhebung die in der Literatur beschriebene Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms beim Calcitonin-Screening?
3. Sollten die bestehenden Empfehlungen zu ‚Cut-off‘ Werten für das weitere Vorgehen überdacht werden, insbesondere im Hinblick auf die Verwendung geschlechtsspezifischer Referenzwerte?

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Analysiert wurden die Daten insgesamt 12984 Patienten der Gemeinschaftspraxis für Nuklearmedizin am Sonnenwall in Duisburg (2018 Umzug der Praxisräume, aktuell Tonhallenstraße). Erfasst wurden alle Patienten >18 Jahre, welche sich im Zeitraum vom 04.11.2008 bis zum 30.11.2014 aufgrund intrathyreoidaler Herdbefunde ($\geq 2\text{mm}$) einem Calcitonin-Screening unterzogen hatten (Görges et al. 2015).

Ausschlusskriterien waren vorbekannte medulläre Schilddrüsenkarzinome oder eine Niereninsuffizienz. Weitere Selektionskriterien bei Patienten mit Strumaknoten bestanden nicht. Die Erfassung wurde retrospektiv anhand der Laborbücher durchgeführt. In diesen erfolgte die Protokollierung der Calcitoninwerte anonymisiert mit assoziierter laufender Fallnummer. Die weitere Nachverfolgung der auffälligen Werte wurde anhand der Patientenakten, welche der jeweiligen Fallnummer zugeordnet waren, vorgenommen. Die Gruppierung der Patienten erfolgte nach dem Calcitoninbasalwert sowie den Verlaufswerten, wie schematisch in Abbildung 2.0 dargestellt.

Es wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen zu dieser Arbeit eingeholt (09. Dezember 2014, 14-6007-BO).

3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Neben den anamnestisch erfassten Ausschlusskriterien von Dialysepflichtigkeit und vorbekanntem MTC, umfasste die Anamneseerhebung zusätzlich die Fragen nach weiteren interferierenden Faktoren. Die Fragen richteten sich gezielt auf die Erfassung einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme (insbesondere Protonenpumpeninhibitoren, PPI), weiteren Nebenerkrankungen (insbesondere Leber- und Lungenerkrankungen, maligne Erkrankungen) sowie Alkohol- und Nikotinkonsum. Auch das Auftreten neuroendokriner Tumoren in der Familie wurde erfragt. Die körperliche Untersuchung beinhaltete neben Inspektion und Auskultation insbesondere eine palpatorische Untersuchung der Schilddrüse.

3.3 Sonographie

In dieser Arbeit erfolgte die Selektion der Patienten mittels des Ultraschallbefundes einer Knotenstruma, wobei alle Herdbefunde $\geq 2\text{mm}$ ein Calcitonin-Screening zur Folge hatten und in der Studie berücksichtigt wurden. Als Ultraschallgeräte wurden das DC-6 von Mindray sowie das MyLab40 von Esaote verwendet, jeweils mit einem 7,5 MHz Small Part Linear-Schallkopf.

3.4 Calcitonin-Screening

Die Grenzwerte physiologischer Befunde wurden geschlechtsspezifisch bewertet und wie folgt festgelegt: Das basale Calcitonin galt mit $\leq 15\text{ pg/ml}$ für Männer und mit $\leq 10\text{ pg/ml}$ für Frauen entsprechend der Empfehlung des Assay-Herstellers als physiologisch. Abweichende Referenzwerte für Kinder fanden keine Beachtung, da sich im Patientenkollektiv keine Personen unter einem Alter von 18 Jahren befanden.

In der Praxis fand primär ein immunoradiometrischer Calcitonin-Assay Verwendung (Medizym Selco® Calcitonin, nur bedingt monomerspezifisch [Medipan, Dahlewitz/Berlin, Two-site Sandwich IRMA, kalibriert gegen WHO 2nd IRP 89/620]). Der Hersteller gibt die analytische Sensitivität des Assays mit $1,6\text{ pg/ml}$ und die

funktionale Sensitivität mit 3 pg/ml an. Die Proben wurden fachgerecht entnommen, abzentrifugiert, bei -20°C gelagert und erst unmittelbar zur Testung aufgetaut. Die umgehende Verarbeitung oder Kühlung der Proben ist aufgrund des geringgradigen Abbaus von Calcitonin durch Plasmafaktoren notwendig, um falsch niedrige beziehungsweise falsch negative Ergebnisse zu vermeiden.

Bei erhöhten basalen Calcitoninwerten erfolgte zunächst -im Regelfall- eine Kontrolle der basalen Calcitoninwerte in einem externen Labor mittels eines stärker monomerspezifischen Assays -IMMULITE[®], Siemens Healthcare GmbH, Erlangen- (Kratzsch et al. 2011). Hierbei wurden die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche als $\leq 8,4$ pg/ml für Männer und ≤ 5 pg/ml für Frauen definiert.

Bei oberhalb des Referenzbereiches gemessenen Werten des basalen Calcitonins wurden, je nach Höhe des Wertes, eine Kontrollbestimmung nach 6-12 Monaten, ein Stimulationstest (je nach Verfügbarkeit zunächst noch mit Pentagastrin, später mit Calcium) oder eine unmittelbare operative Sanierung empfohlen und durchgeführt. Einzelnen Patienten mit entsprechend ausgeprägten Herdbefunden wurde zu einer Schilddrüsenszintigraphie und gegebenenfalls zu einer Feinnadelaspiration geraten.

3.5 Calcium-/ Pentagastrinstimulationstest

Bei pathologisch hohen basalen Calcitoninwerten erfolgte in Abhängigkeit der Höhe des Wertes ein Calcitoninstimulationstest mit Pentagastrin (i.v. Injektion von 0,5 µg/kg KG) oder Calciumgluconat 10% (i.v. Injektion von 2,5 mg/kg KG über 1 Minute) mit anschließender Bestimmung des CT bei Minute 0,[1] 2, 5, [7], 10 p.i. (Verburg et al. 2013). Der höchste gemessene CT-Wert im Testverlauf wurde als stimuliertes CT (sCT) bezeichnet. Die Tests erfolgten in kooperierenden endokrinologischen Einrichtungen.

Die Grenzwerte des Calciumstimulationstestes wurden seitens der Laboratorien vorläufig geschlechtsbezogen auf 131 [pg/ml] für Männer und 90 [pg/ml] für Frauen definiert (Doyle et al. 2009), die des Pentagastrintests auf 100 pg/ml (m) respektive 50 pg/ml (w).

3.6 Weitere relevante Laborparameter

Zusätzlich zur Durchführung einer Kontrolle eines erhöhten basalen Calcitoninwertes mittels eines monomerspezifischen Assays erfolgte in der Regel die Bestimmung des Carcino-embryonalen Antigens (CEA) (Grenzwert bis 2,5 ng/ml bei Nichtrauchern, 5 ng/ml bei Rauchern, geschlechtsunspezifisch) als Tumormarker. Der CEA Wert ist allerdings bezüglich des Vorliegens eines MTC unspezifischer als Calcitonin und zeigt eine hohe Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren.

Da es mit etwa 25% aller Fälle eines medullären Schilddrüsenkarzinoms eine statistisch signifikante Anzahl von C-Zell-Karzinomen im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ II (MEN II) gibt, erfolgte bei Nachweis eines MTC spätestens postoperativ routinemäßig eine RET-Protoonkogenanalyse. Bei Vorliegen einer Mutation wurden die Screening-Untersuchung der Familienangehörigen sowie eine humangenetische Beratung empfohlen.

3.7 Schilddrüsenszintigraphie

Bei diesem Verfahren wird dem Patienten eine geringe Aktivität radioaktives ^{99m}Tc -Pertechnetat (TcO_4^-) injiziert. Die Thyreozyten nehmen das Radionuklid ähnlich dem Jodid auf (Jodination aufgrund des ähnlichen Anionendurchmessers), organisieren es aber nicht (Jodisation), so dass es schnell wieder eliminiert wird (Alexander et al. 1999). Die maximale Anreicherung ist etwa 15-20 min nach der Injektion zu beobachten. Morphologie, Lage und Speicherverhalten werden bewertet und es wird eine Klassifikation in „heiße“ (vermehrte Anreicherung), „kalte“ (verminderte Anreicherung) und isointens anreichernde Knoten vorgenommen. Ein „heißer“ Knoten spricht für eine fokale Autonomie und besitzt einen hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) bezüglich des Ausschlusses eines Malignoms. Der Befund eines kalten Knotens bedarf dagegen – in Zusammenschau mit der Klinik und der Sonomorphologie – einer weiteren Dignitätsabklärung, obwohl der Malignomanteil bei solchen hypofunktionellen Knoten (ohne weitere Selektion) nur um 3-15 % liegt. (Gharib et al. 2016). Bei Patienten mit mindestens 1 cm großen Knoten diente die Szintigraphie als differentialdiagnostischer Wegweiser in der weiteren Abklärung der Knotenstruma.

3.8 Feinnadelaspirationszytologie

Die zytologische Untersuchung von aspiriertem Schilddrüsengewebe bildet eine wesentliche Ergänzung der sonographisch und szintigraphisch ermittelten Ergebnisse. Eine Empfehlung zur Punktion gilt bei Knoten > 1 cm, mit Ausnahme der szintigraphisch hyperfunktionellen Knoten. Der Knoten wird hierbei ultraschallgezielt mit einer max. 21 G Kanüle punktiert und in zwei Ebenen durchfächert (mit oder ohne Aspiration). Sensitivität und Spezifität dieser morphologischen Diagnostik liegen untersucherabhängig bei 70- 90% und dienen überwiegend der Malignitätsbewertung kalter Knoten (Alexander et al. 1999). Hochdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome können zytologisch nicht von atypischen Adenomen unterschieden werden. Eine histologische Abklärung suspekter Zytologiebefunde ist zu empfehlen. (AWMF Leitlinie „operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ DGAV 2012). In Einzelfällen wurde im Rahmen der Malignitätsbewertung der Knotenbefunde, in Zusammenhang mit elevierten Calcitonin-Basalwerten, eine Feinnadelaspiration empfohlen.

3.9 Operative Sanierung und histologische Aufarbeitung

Bei Patienten mit einem deutlich erhöhten bCT-Wert und/oder pathologisch eleviertem sCT- Wert wurde die Empfehlung zum operativen Eingriff ausgesprochen. Die Interventionen fanden überwiegend im Bethesda Krankenhaus Duisburg statt.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurden ausschließlich totale Thyreoidektomien, überwiegend mit begrenzten Lymphadenektomien, in Einzelfällen auch eine Neck dissection vorgenommen. Das entnommene Material wurde histopathologisch aufgearbeitet und nach der TNM-Klassifikation befundet. Im Rahmen dieser Klassifikation entspricht gemäß der, während der Datenerhebung gültigen siebten Auflage UICC 2009 (Wittekind 2010; TNM Klassifikation maligner Tumoren), ein mit T1 klassifizierter Tumor einem Primärtumor von 2 cm ($1a \leq 1 \text{ cm}$, $1b > 1 \text{ cm} \leq 2 \text{ cm}$) oder weniger Ausdehnung und Begrenzung auf die Schilddrüse. T2 entspricht einem Primärtumor von mehr als 2, aber nicht mehr als 4 cm Ausdehnung und Begrenzung auf die Schilddrüse. Ein mit T3 klassifizierter Primärtumor überschreitet 4 cm in der größten Ausdehnung, ist jedoch auf die Schilddrüse begrenzt oder weist eine nur minimale extrathyreoidale Ausbreitung (in das perithyreoidale Weichteilgewebe beziehungsweise

den Musculus sternothyroideus) auf. T4 Tumoren zeigen eine Ausbreitung in 4a = Subcutis, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens oder 4b = die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder die Arteria carotis. Ein Stadium N0 ist gleichzusetzen mit dem fehlenden Anhalt auf regionäre Lymphknotenmetastasen. Alle Befunde mit einem T1-3 bei gleichzeitigem N0 und M0 gehen einher mit einer UICC (2009) Stadieneinteilung in Stadium I-II und sind daher prognostisch günstig. Die achte Auflage der TNM Klassifikation der UICC brachte einige Änderungen (Filetti et al. 2019) mit sich, die jedoch für unser Patientenkollektiv keine Relevanz haben und daher hier nicht weiter ausgeführt werden.

3.10 Postoperative Nachsorge

Die postoperative Nachsorge bei thyreoidektomierten Patienten umfasst die regelmäßige Wiedervorstellung zur Calcitoninbestimmung und hochauflösenden Halssonographie, in Einzelfällen (bei Verdacht auf Tumorrezidiv) auch weitere Lokalisationsdiagnostik. Hierbei wurde bei Verwendung des IRMA der Referenzwert Schilddrüsengesunder zur Einstufung einer "biochemischen Heilung" (biochemical cure) zugrunde gelegt und kontrolliert, ob die Werte im Verlauf ansteigen. Bei Verwendung eines monomerspezifischen Assays ist dagegen für eine biochemical cure das Verbleiben des Wertes unterhalb der Nachweisgrenze zu erwarten (Hartung-Knemayer et al. 2012). Die parallele Bestimmung des CEA Wertes wurde stets angestrebt. In einigen Fällen, insbesondere bei suspektem postoperativen Calcitonin-Verhalten, wurden erneut Stimulationstests durchgeführt.

Überdies hinaus wurden auch perioperative Komplikationen, insbesondere eine Recurrensparese oder ein Hypoparathyroidismus, erfasst und im letzteren Fall die adäquate Substitutionstherapie kontrolliert und sichergestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Aufteilung des Patientenkollektivs

Das Gesamt-Patientenkollektiv wurde zur weiteren Auswertung anhand der Ergebnisse in Untergruppen aufgesplittet [Abb.2]. Es fand vorab im Rahmen der Plausibilitätskontrolle eine erneute Überprüfung der Daten und der Ausschluss von $n = 7$ Patienten, entsprechend den genannten Ausschlusskriterien, statt. Dabei wurden $n = 4$ Patienten aufgrund einer Niereninsuffizienz, $n = 2$ Patienten aufgrund eines bereits vorbekannten medullären Schilddrüsenkarzinoms sowie $n = 1$ Patientin aufgrund von Minderjährigkeit ausgeschlossen.

Von den insgesamt verbleibenden $n = 12984$ ausgewerteten Patienten (Basiskollektiv) wiesen $n = 12777$ Patienten basale Calcitoninwerte innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche auf (Gruppe A). Dies entspricht 98,4%. Auf eine geschlechtsspezifische Aufteilung dieser unauffälligen Untergruppe wurde verzichtet, da hierfür die Zuordnung der Fallnummer zu der Patientenakte in über 12000 Fällen notwendig gewesen wäre.

Aufgrund einer repräsentativen Stichprobe (Auszählung der weiblichen und männlichen Patienten über drei repräsentative Quartale mit insgesamt 1779 Patienten, aufgeteilt in:

2. Quartal 2014 => 626 Patienten, W = 80 % (486) und M = 20 % (120)
4. Quartal 2014 => 571 Patienten, W = 80 % (458) und M = 20 % (113)
1. Quartal 2015 => 602 Patienten, W = 79 % (478) und M = 21 % (124) Summe 1779, davon 1422 W (79,9 %) und 357 M (20,1 %) kann jedoch von einem Verhältnis Männer : Frauen $\approx 20\% : 80\%$ ausgegangen werden.

Bei $n = 207$ Patienten, davon 59 Männer und 148 Frauen, ergab sich zunächst ein pathologischer basaler Calcitoninwert (bCt) Wert (Gruppen B, C und D).

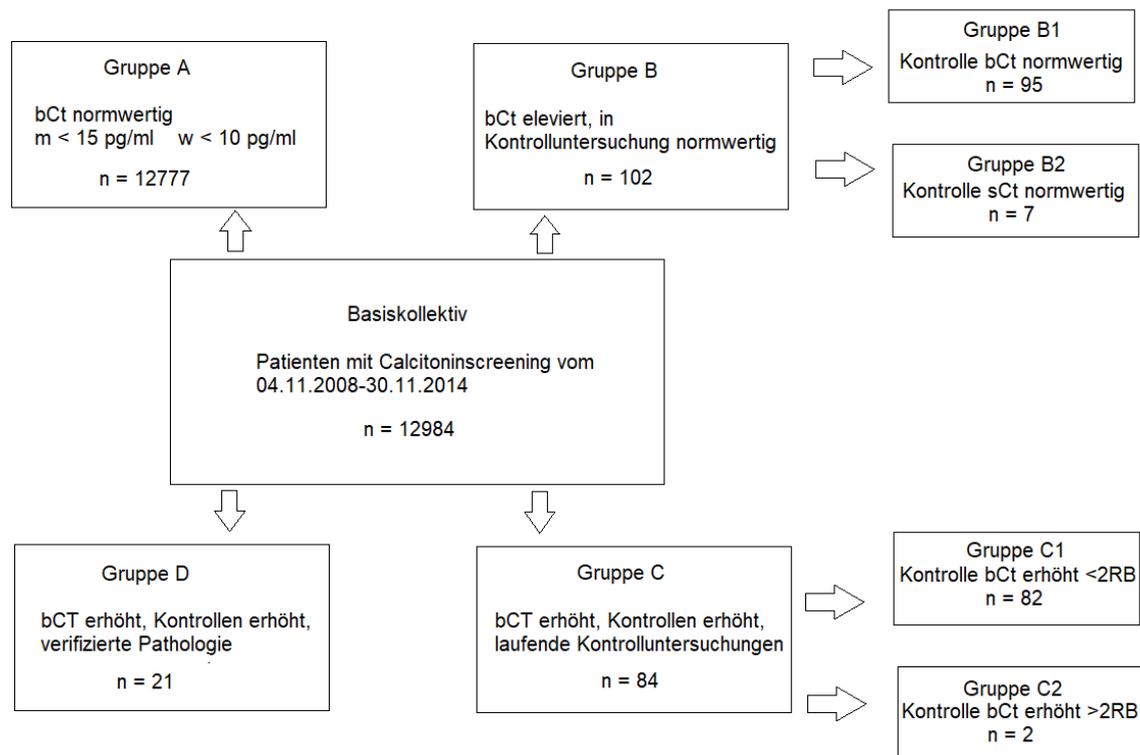


Abbildung 2: Schematische Darstellung Gruppeneinteilung des Basiskollektivs (bCt = basales Calcitonin, m = männlich, w = weiblich, sCt = stimuliertes Calcitonin, 2RB= zweifacher Referenzbereich)

4.2 Ergebnisse der Gruppe B

In allen Fällen der Gruppe B erfolgte eine Kontrolluntersuchung des Basalwertes, teils mittels SELco® (n = 59), teils mittels IMMULITE® (n = 17) und teils mittels beider Assays (n = 19). In dieser ließ sich der initial erhöht gemessene basale Calcitoninwert bei n = 95, davon 21 männliche und 74 weibliche Patienten (Gruppe B1), nicht reproduzieren und in n=7 Fällen (davon 2 männliche und 5 weibliche Patienten) fielen durchgeführte Stimulationstests ebenfalls unauffällig aus (Gruppe B2). Dies wurde bei den insgesamt n = 102 Patienten als unauffällige Verlaufskontrolle bewertet (Gruppe B). Lediglich ein einziger Fall einer weiblichen Patientin mit einem initial basal milde erhöhten Calcitoninwert (10,1 pg/ml) zeigte zwar in der Verlaufskontrolle zunächst keinen suspekten Anstieg des basalen Calcitonins, aber einen auffälligen Stimulationstest (Peak-

Wert >2000 pg/ml) und im weiteren Verlauf ein histologisch verifiziertes MTC (Gruppe D).

Besonders auffällig waren innerhalb der Gruppe B1 ein initialer Wert von 210 pg/ml bei einem männlichen Patienten sowie von 133,9 pg/ml bei einer weiblichen Patientin, welche jeweils in der Kontrolle durch den monomerspezifischen Immulite® Assay nicht mehr pathologisch erhöht waren.

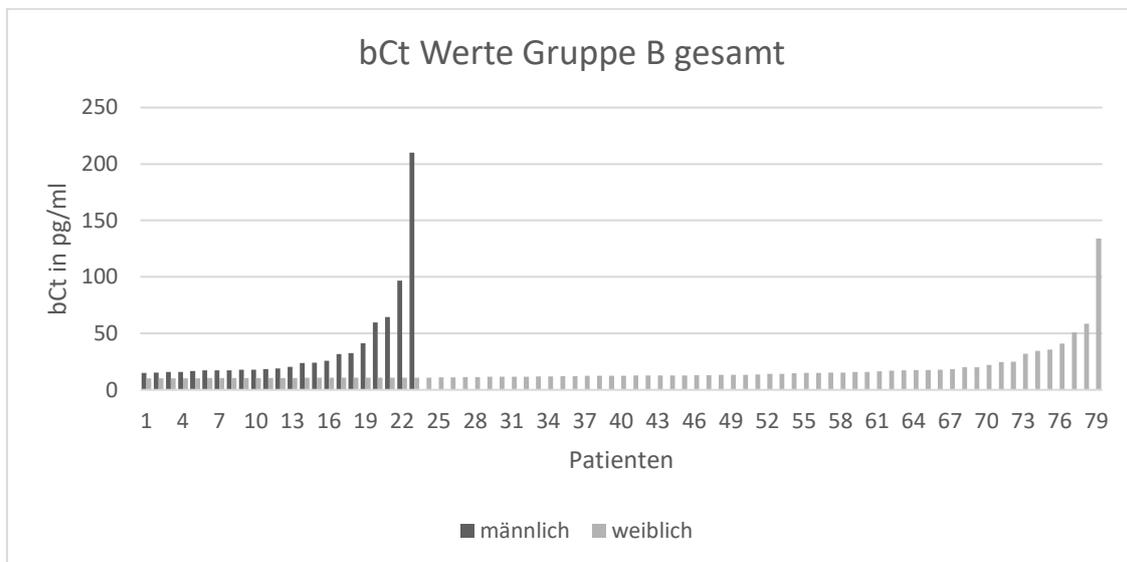


Abbildung 3.0: Basale Calcitoninwerte (=bCt) Gruppe B

4.3 Ergebnisse der Gruppe C

Bei den verbleibenden n = 105 Patienten mit basaler Calcitoninerhöhung zeigten auch die Kontrolluntersuchungen elevierte Serumcalcitoninwerte. Bei n = 84 Patienten wurde ein zunächst zuwartendes Procedere mit regelmäßigen Wiedervorstellungen zur Kontrolle des Calcitoninwertes vereinbart (Gruppe C). Hierbei wurden vorrangig Patienten (Gruppe C1 mit n = 82, davon 27 männliche und 55 weibliche Patienten) mit geringfügig erhöhten Ausgangswerten innerhalb des doppelten Cut-off (bCt >10/15 pg/ml bis ≤20/30 pg/ml bei Frauen/Männern) berücksichtigt. Bei n = 2 (Gruppe C2) Patienten, je ein Mann und eine Frau, wurde auf Wunsch der Patienten trotz Erhöhung des bCt oberhalb des doppelten Cut-off ebenfalls ein zuwartendes Prozedere veranlasst. Bei dem männlichen Patienten mit einem bCt Wert 57,6 pg/ml sowie der weiblichen Patientin mit dem bCt Wert von 25,9 pg/ml handelte es sich um hochbetagte Patienten mit relevanten Komorbiditäten, so

dass im Konsens mit den Hausärzten von einer weiteren Aufarbeitung des jeweils erhöhten bCT-Wertes abgesehen wurde.

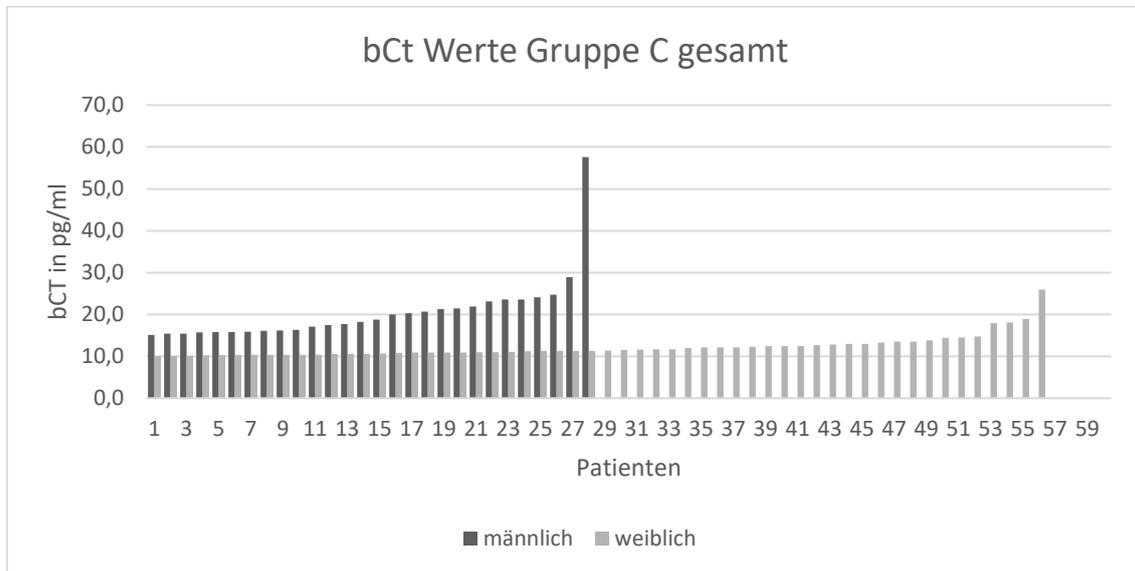


Abbildung 3.1: Basale Calcitoninwerte (=bCT) Gruppe C

4.4 Ergebnisse der Gruppe D

In den restlichen n = 21 Fällen, davon 9 männliche und 12 weibliche Patienten, bestätigte sich bei den Kontrollen eine deutliche Erhöhung des basalen Calcitoninwertes, so dass auch hier bei n = 18 ein Stimulationstest veranlasst wurde (Pentagastrin in 3 Fällen, Calciumgluconat in 15 Fällen). Die Stimulationstests fielen in n = 18 Fällen pathologisch im Sinne einer Überschreitung der vorläufig definierten Cut-off Werte aus, entsprechend 100%. Diese 21 pathologischen Verläufe wurden als Gruppe D zusammengefasst. In n = 3 Fällen wurde der Stimulationstest aufgrund stark elevierter bCT-Werte (1275,5 pg/ml, 838,2 pg/ml, 1132 pg/ml) nicht durchgeführt, sondern eine umgehende operative Therapie veranlasst.

	Gruppe B gesamt	Gruppe B1	Gruppe B2
mbCT ≤ 15 pg/ml	n = 23	n = 21	n = 2
wbCT ≤ 10 pg/ml	n = 79	n = 74	n = 5

	Gruppe C gesamt	Gruppe C1	Gruppe C2
mbCT $\geq 15 \leq 30$ pg/ml		n = 27	
wbCT $\geq 10 \leq 20$ pg/ml		n = 55	
mbCT ≥ 30 pg/ml			n = 1
wbCT ≥ 20 pg/ml			n = 1
Gesamt m Gruppe C	n = 28		
Gesamt w Gruppe C	n = 56		
	Gruppe D gesamt		
Gesamt m Gruppe D	n = 9		
Gesamt w Gruppe D	n = 12		

Tabelle 1: Geschlechtliche Differenzierung der Kollektive (m = männlich, w = weiblich), bCT = basaler Calcitoninwert.

Die Patienten der Gruppe D wiesen im Initialscreening Calcitoninwerte von minimal 10,1 pg/ml [w] / 17,8 pg/ml [m] und maximale Werte von 1275,5 pg/ml [w] / 1132 pg/ml [m] auf. Im Calcium-Stimulationstest zeigten sich Peak-Werte von minimal 187 pg/ml [w] / 459 pg/ml [m] und maximal >2000 pg/ml [w/m], welches einer Überschreitung der oberen Grenze des funktionellen Assay-Bereiches des (beim Calcium-Stimulationstest verwendeten) Immulite®-Assays entspricht. Im Pentagastrintest zeigten sich Peak-Werte von minimal 1189 pg/ml [w] / 450 pg/ml [m] und maximal >5000 pg/ml [w/m]. Das carcinoembryonale Antigen (CEA) wies minimal Werte von 1,3 ng/ml [w] / 0,7 ng/ml [m] und maximal 42,2 ng/ml [w] / 22,2 ng/ml [m] auf.

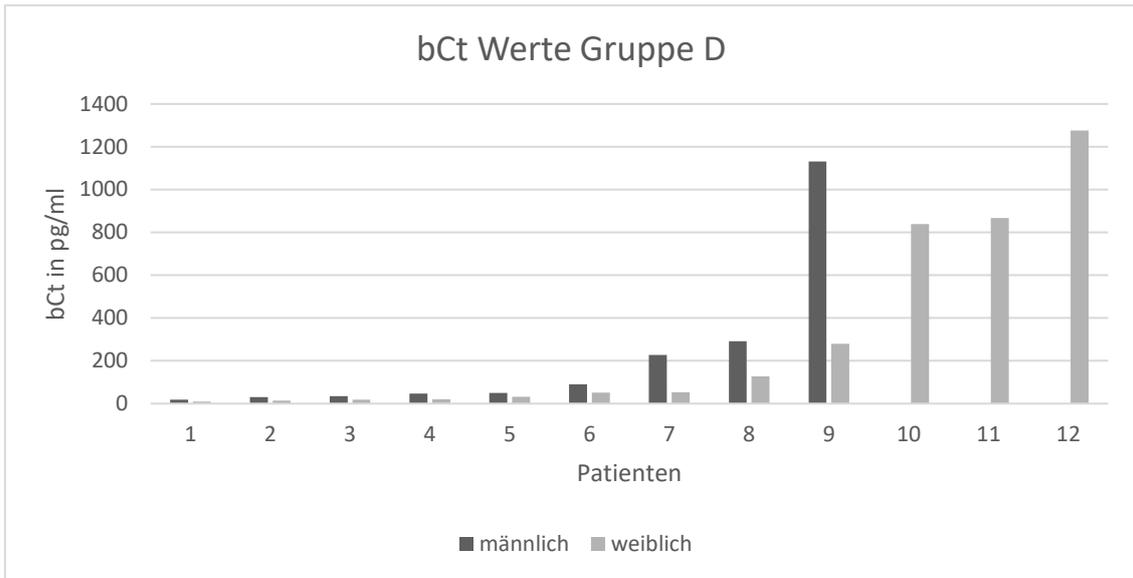


Abbildung 3.2: Basale Calcitoninwerte (=bCt) Gruppe D

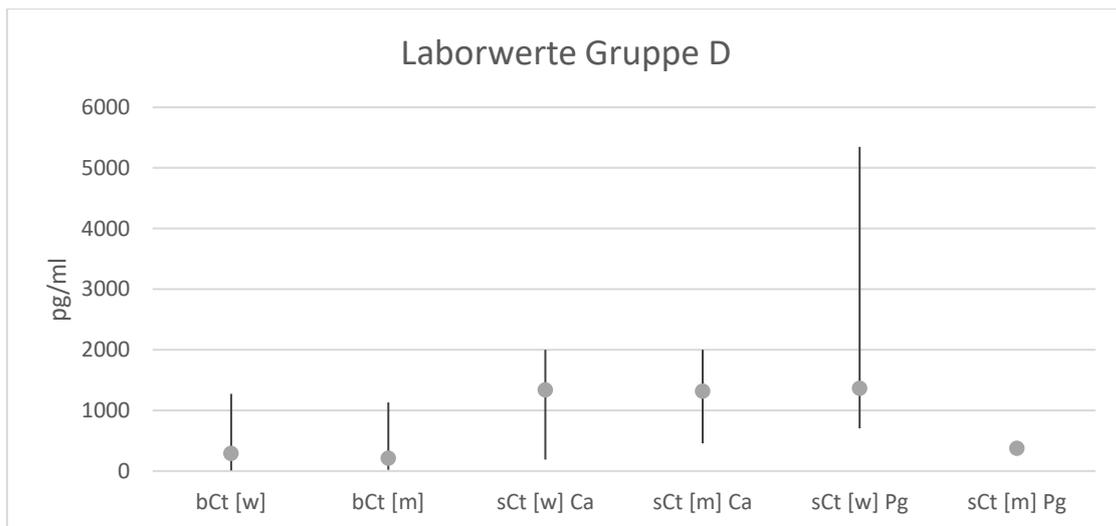


Abbildung 3.3: Laborwerte (präoperativ) in pg/ml Gruppe D, Linie vertikal: Minimum/Maximum, Punkt: Mittelwert (Cave funktioneller Assay Bereich), bCt= basales Calcitonin, sCt= stimuliertes Calcitonin, Ca= Calcium-Stimulationstest, Pg= Pentagastrin-Stimulationstest

Bei den Patienten mit pathologischen Stimulationstests wurde in 100% der Fälle eine Thyreoidektomie durchgeführt (n = 18). Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurden so insgesamt 21 totale Thyreoidektomien, n = 19 Lymphadenektomien und n = 2 neck dissections vorgenommen.

Hierbei ergab sich bei n = 17 Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (6 Männer, 11 Frauen) sowie bei n = 1 Patientin eine reine C-Zell-Hyperplasie ohne MTC. Bei n = 2 Patienten (männlich) lag eine begleitende CCH vor. Bei n = 2 männlichen Patienten konnte, trotz pathologischer Calcitoninwerte, kein Schilddrüsenkarzinom (insbesondere kein MTC) und keine CCH diagnostiziert werden. Bei einem weiteren männlichen Patienten zeigte sich histologisch ein papilläres Schilddrüsenkarzinom ohne Nachweis eines MTC. Nebenbefundlich wiesen n = 3 Patienten (1 Mann, 2 Frauen) zusätzlich zu einem MTC ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) auf. Bei einigen Patienten (n = 5) wurde bei initial unauffälligem oder uneindeutigem histopathologischen Befund die Referenzpathologie des Universitätsklinikums Essen (Prof. Dr. med. Schmid) hinzugezogen. Hierbei zeigte sich in n = 3 Fällen der Zweitbegutachtung ein MTC, in n = 2 Fällen verblieb die Re-Evaluation ohne pathologischen Befund.

	Anzahl in Gruppe D [n=]	Anteil / Gesamtpatienten (n = 12984) [%]
Validiertes MTC [w]	11	0,085
Validiertes MTC [m]	6	0,046
Validiertes MTC [gesamt]	17	0,131
Validiertes CCH [w]	1	0,008
Validiertes CCH [m]	2	0,015
Validiertes CCH [gesamt]	3	0,023
		Anteil / MTC Patienten (n = 17) [%]
Biochemical cure bestätigt	15	88,24
Biochemical cure negativ	2	11,76
RET Protoonkogen positiv	4	23,53
RET Protoonkogen negativ	11	64,71
RET Protoonkogen nicht bestimmt	2	11,76

Tabelle 2: Befunde Gruppe D (Histopathologie, Biochemical Cure, RET Protoonkogen Analyse); MTC = medulläres Schilddrüsenkarzinom, CCH = C-Zell Hyperplasie

Tabelle Zwei ist zu entnehmen, dass bei einer Annahme eines approximativ ermittelten Frauenanteils von 80% = 10387 und eines Männeranteils von 20% = 2597 insgesamt 0,106% der untersuchten Patientinnen sowie 0,231% der untersuchten Patienten nachweislich ein MTC hatten. Interessanterweise zeigt sich hier also eine doppelt so hohe Anzahl an männlichen MTC-Patienten gegenüber weiblichen MTC-Patientinnen, bezogen auf das Gesamtkollektiv. Mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ergibt sich hier (ermittelt mittels Chi²-Test) jedoch keine statistische Signifikanz für ein geschlechtsspezifisches Risiko.

#	Alter	♀/ ♂	bCt P1 pg/ml	bCt m pg/ml	CEA 1 ng/ml	Stimul.	sCt 1 pg/ml	OP	Histo	b.c.	RET	bCt 2 pg/ml	CEA 2 ng/ml	sCt 2 pg/ml
1	38	w	53	65,2	1,3	CA	>2000	TTX+ LA	MTC pT1a, N0, cM0	JA	MEN 2a	<2	1,3	<2,0
2	69	w	868	821	16,6	CA	>2000	TTX+ LA+ ND	MTC pT1b, N0, cM0	JA	MEN 2a	3,34	3,9	-
3	45	w	19,3	31,6	3,1	CA	612	TTX+ LA	MTC pT1a, N0, cM0	JA	neg	< 2,0	-	< 2,0
4	69	m	47,2	48,7	4,9	PG	450	TTX + LA	kein MTC	-	-	-	-	-
5	73	m	30,5	40	6,2	CA	1616	TTX	MTC pT1a N0, cM0	JA	-	< 2,0	10,5	< 2,0
6	72	m	1132	1022	22,2	kein	-	TTX+ LA	MTC pT2 N0, cM0	JA	neg	< 2,0	1,5	< 2,0
7	43	m	90,4	83,3	0,7	CA	1363	TTX + LA	MTC pT1a, N0	fragl.	V.a. MEN 2a	2,4	-	111

#	Alter	♀/ ♂	bCt P1 pg/ml	bCt m pg/ml	CEA 1 ng/ml	Stimul.	sCt 1 pg/ml	OP	Histo	b.c.	RET	bCt 2 pg/ml	CEA 2 ng/ml	sCt 2 pg/ml
8	57	m	35,5	38,4	1,1	CA	>2000	TTX +ND	kein MTC	-	-	-	-	-
9	39	w	838,2	632	36,7	kein	-	TTX+ LA	MTC pT2, N0, cM0	JA	neg	4,3	1,2	-
10	67	w	280	-	5,4	PG	5347	TTX + LA	MTC pT1a, N0, cM0	JA	neg	< 2,0	0,7	-
11	28	w	14,6	49,9	4,2	CA	>2000	TTX+ LA	MTC pT1a, N0, cM0	JA	neg	< 2,0	-	< 2,0
12	47	m	227,4	81,1	1,5	CA	459	TTX + LA	MTC pT3, N0	Nein	neg	< 2,0	-	11,7
13	46	w	31,9	28	-	PG	1189	TTX+ LA	2x MTC je pT1a N0, cM0	JA	neg	< 2,0	-	-
14	78	w	128,1	92	3	CA	>2000	TTX + LA	MTC pT1a, N0, cM0	JA	-	< 2,0	-	< 2,0
15	77	m	49,4	41,2	4,1	CA	1517	TTX + LA	MTC pT1a N0, cM0 + PTC foll pT1a	JA	neg	< 2,0	-	< 2,0
16	72	m	291	266	7,9	CA	>2000	TTX + LA	MTC pT1b N0, cM0	JA	neg	< 2,0	-	< 2,0

#	Alter	♀/ ♂	bCt P1 pg/ml	bCt m pg/ml	CEA 1 ng/ml	Stimul.	sCt 1 pg/ml	OP	Histo	b.c.	RET	bCt 2 pg/ml	CEA 2 ng/ml	sCt 2 pg/ml
17	75	w	1275,5	1312,1	42,2	kein	-	TTX + LA	MTC pT2 N0 cM0 + PTC pT2 N0	JA	neg	3,8	5,4	-
18	65	m	17,8	27,3	0,9	CA	703	TTX + LA	PTC pT1b N0	-	-	-	-	-
19	29	w	18,2	-	-	CA	292	TTX + LA	MTC pT3 N0	JA	MEN 2a	1,6	0,9	<2
20	65	w	10,1	29,4	<5	CA	>2000	TTX+ LA	MTC pT1a N0	JA	neg	<2	-	-
21	45	w	51,6	65,6	-	CA	187	TTX+ LA	CCH	-	-	-	-	-

Tabelle 3: Falldaten Patientenkollektiv Gruppe D; bCT P1 = basales Calcitonin Praxiswert präoperativ (IRMA), bCT m = basales Calcitonin monomerspezifischer Assay (ICMA), CEA 1 = CEA präoperativ, Stimul. = Stimulationstest, CA = Calciumgluconat 10%, PG = Pentagastrin, sCT 1 = stimuliertes CT (Peak-Wert) präoperativ, TTX = totale Thyreoidektomie, LA = Lymphadenektomie, ND = Neck dissection, b.c. = biochemical cure, RET = RET-Protoonkogen Analyse, bCt 2 = basales Calcitonin postoperativ, CEA 2 = CEA postoperativ, sCT 2 = stimuliertes Calcitonin (Peak-Wert) postoperativ

4.5 Altersverteilung

Die Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit gesichertem MTC ergab einen Häufigkeitstypus in der Altersgruppe der 70- 80-Jährigen mit n= 6, entsprechend 35,29%. Dem folgten n = 3 Patienten im Alter von 60-70 und n = 4 im Alter von 40-50 Jahren, entsprechend 17,65% respektive 23,53%. Einen Anteil von je n=2, entsprechend 11,76%, machten die 20-30 und 30-40 aus. Patienten im Alter von 18-20 Jahren, 50-60 oder 80-

90 Jahren waren in der Gruppe der Patienten mit gesichertem MTC nicht vertreten, Patienten mit einem Alter <18 Jahren wurden laut Ausschlusskriterien in der Studie nicht erfasst [Abb. 3.4].

Der Vergleich der Altersverteilung innerhalb der Gruppe der validierten medullären Schilddrüsenkarzinome mit der Altersverteilung des Gesamtkollektivs ließ sich retrospektiv nicht erstellen, da Alter und Geschlecht nur bei Patienten mit eleviertem basalen Calcitoninwert ermittelt wurden. Es ist am ehesten davon auszugehen, dass die Altersstruktur des Gesamtkollektivs keinem ausgewogenen Verhältnis entspricht und sich daher hier keine direkten Rückschlüsse auf die tatsächliche Altersverteilung der MTC Fälle in der Population ziehen lassen.

Im restlichen Kollektiv der elevierten basalen Calcitoninwerte, nach Abzug der 17 gesicherten MTC-Fälle (n = 190), ist die Altersverteilung wie folgt:

20-30 Jährige mit n= 3, entsprechend etwa 1,6%; 31- 40 Jährige mit n = 13, entsprechend etwa 6,8%; 41- 50 Jährige mit n = 32, entsprechend etwa 16,8%; 51- 60 Jährige mit n = 31, entsprechend etwa 16,3%; 61- 70 Jährige mit n = 49, entsprechend etwa 25,8%; 71- 80 Jährige mit n = 48, entsprechend etwa 25,3%; 81- 90 Jährige mit n = 12, entsprechend etwa 6,3% und >90 Jährige mit n = 2, entsprechend etwa 1,1% [Abb. 3.5].

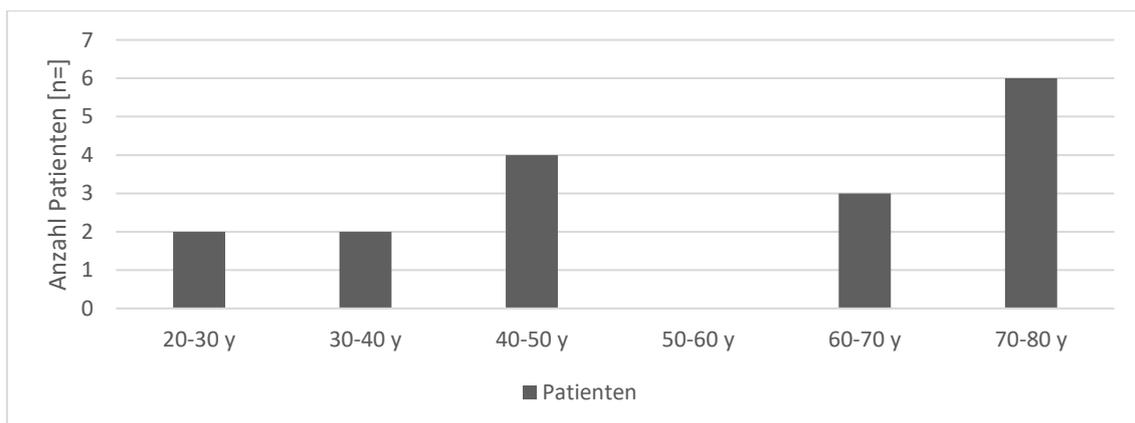


Abbildung 3.4: Altersverteilung der Patienten mit gesichertem MTC (y= years)

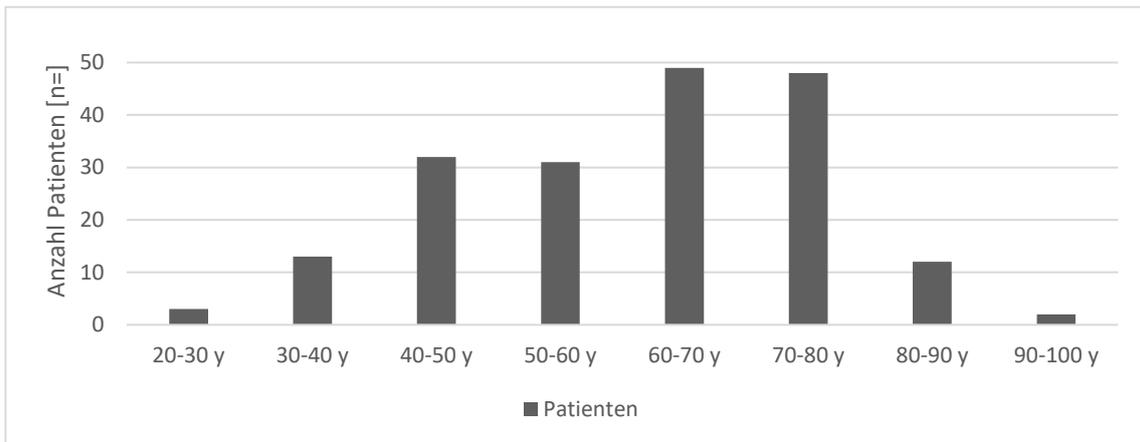


Abbildung 3.5: Altersverteilung der Patienten in Gruppe B und C (y= years)

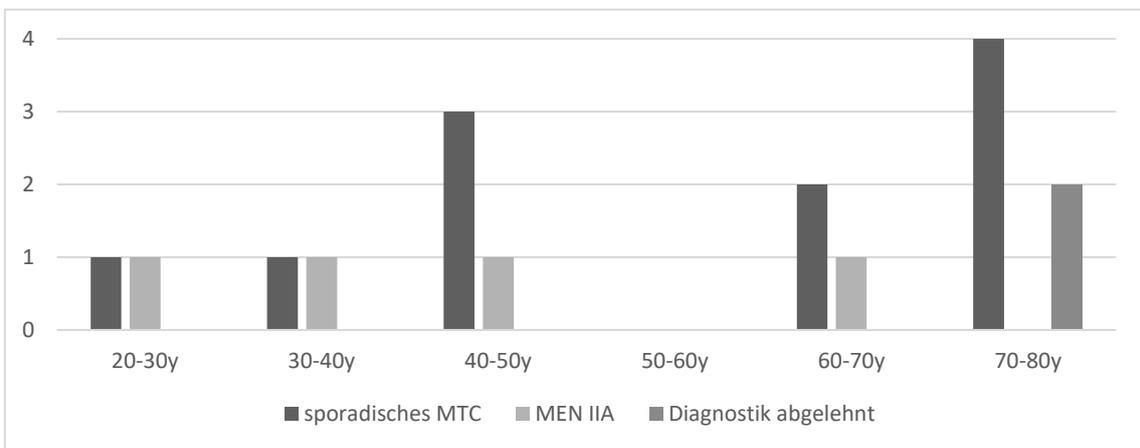


Abbildung 3.6: Vergleich Altersverteilung sporadisches MTC vs. MEN IIA (y= years)

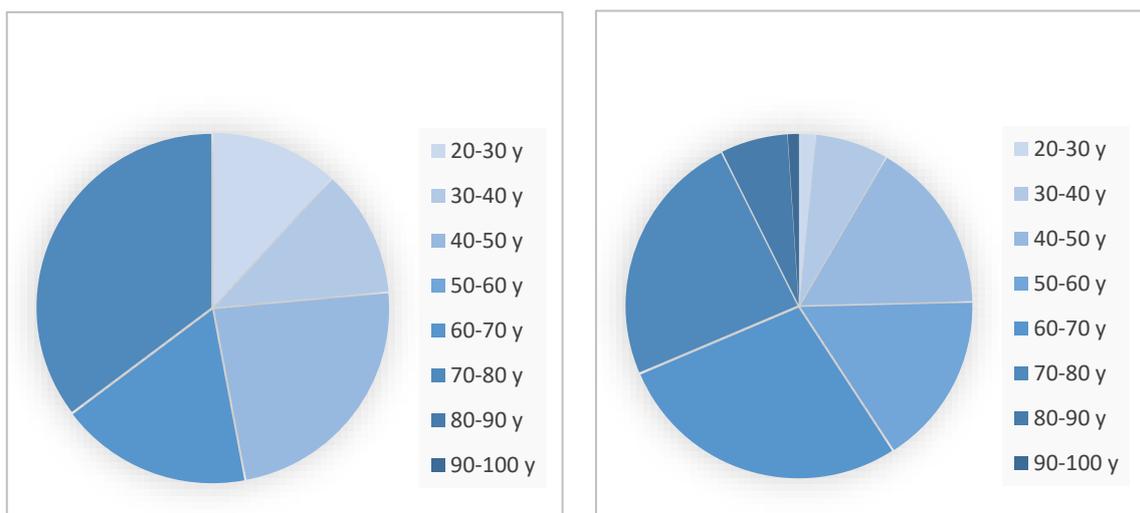


Abbildung 3.7: Prozentuale Altersverteilung Gruppen D (links) und B und C (rechts) im Vergleich (y= years)

Im direkten Vergleich der prozentualen Altersverteilung der beiden Gruppen (B+C versus D) wird eine ähnliche Verteilung deutlich [Abb. 3.7]. In beiden Gruppen entfallen rund 80% der Patienten mit erhöhten basalen Calcitoninwerten in die Altersgruppe der 40 - 80-Jährigen. Das Alter bei Erstdiagnose weist in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit sporadischer gegenüber der familiären Variante auf, was jedoch der geringen Fallzahl gesicherter MTC geschuldet sein dürfte [Abb. 3.6].

4.6 Sonographische Befunde

In neun Fällen der Patienten mit dem histologischen Befund eines MTC zeigte sich ein sonographisches MTC-Korrelat. Bei acht dieser Fälle handelte es sich um echoarm-inhomogene Herdbefunde mit z.T. Verkalkungen, in einem Fall fielen zystische Binnenstrukturen [Abb 3.8] bei echonormaler Schilddrüse auf. In den verbleibenden acht Fällen ließ sich sonographisch kein Korrelat darstellen.

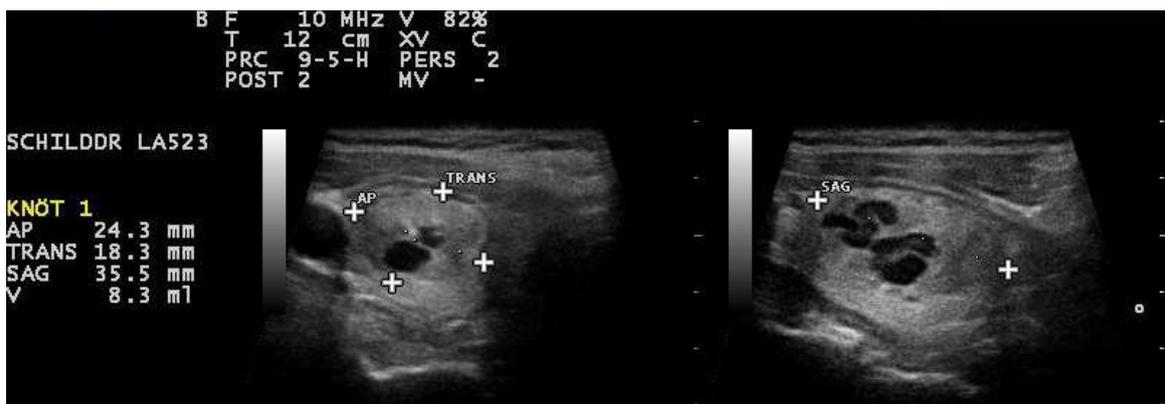


Abbildung 3.8 Sonographie Befund Patient #6 [Tabelle 2]. Normoechogener Knoten im Lobus dexter. 2,4 x 1,8 x 3,6 cm, glatt begrenzt mit zystischen Binnenstrukturen und ohne Verkalkungen. Bild mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. R. Görge.

4.7 TNM-Staging und postoperative Komplikationen

Das Tumorstaging nach TNM Klassifikation (UICC 2009) ergab in n = 9 Fällen ein Stadium pT1a, in n = 3 Fällen ein Stadium pT1b, in n = 3 Fällen ein pT2 und in n = 2 Fällen ein pT3. Ein Befall der angrenzenden Lymphknoten konnte in allen Fällen (n = 17) histologisch ausgeschlossen werden (entsprechend TNM N0). Somit handelte es sich in n = 12 Fällen um ein Stadium I nach TNM und in n = 5 Fällen um ein Stadium II. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom einer der weiblichen Patientinnen entsprach einem TNM

Stadium II, das der beiden anderen Patienten einem Stadium I. Die Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom erhielten zusätzlich zur Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms eine postoperative Radiojodtherapie.

Die postoperative Nachsorge involvierte neben den laborchemischen Kontrolluntersuchungen auch die Erfassung und Therapie von auftretenden Komplikationen anhand der Beschreibungen in den Arztbriefen. In insgesamt 12 Fällen, entsprechend 57%, ließen sich Komplikationen nachvollziehen, von denen der überwiegende Anteil auf passagere endokrinologische Symptome, wie einen transienten Hypoparathyreoidismus oder eine Hypokalzämie, entfiel. In sieben Fällen wurde ein Hypoparathyreoidismus medikamentös behandelt. Hier zeigte sich eine Substitutionstherapie von 0,5-1 µg Calcitriol/d sowie von 1000-1200 mg Calcium suffizient. In einem der sieben Fälle muss von einem permanenten Hypoparathyreoidismus ausgegangen werden.

Bei zwei Patienten kam es zu Nachblutungen, welche einer operativen Revision bedurften. Nach operativer Revision traten keine erneuten Blutungen auf. Eine einseitige Recurrensparese wurde in zwei Fällen beobachtet, eine transiente Minderbeweglichkeit der Stimmbänder (einseitig) unmittelbar postoperativ in drei Fällen. In einem Fall kam es zu einer hypertensiven Entgleisung, ein weiterer Patient wies transiente Schluckbeschwerden aufgrund einer Halsschwellung auf. Zum Teil traten die beschriebenen Komplikationen in Kombination bei denselben Patienten auf. In neun Fällen zeigten sich keinerlei Komplikationen. Bei den zwei männlichen Patienten, deren histologische Aufarbeitung kein Karzinom ergab, trat in einem Fall eine vorübergehende, einseitige Stimmbandminderbeweglichkeit sowie eine Hypokalzämie auf. In dem zweiten Fall zeigten sich mehrere Komplikationen: eine hypertensive Entgleisung, postoperative Nachblutungen, eine Recurrensparese links und eine Hypokalzämie. Die beiden Fälle sind in der Erfassung der Komplikationen bereits enthalten [Abb. 3.9].

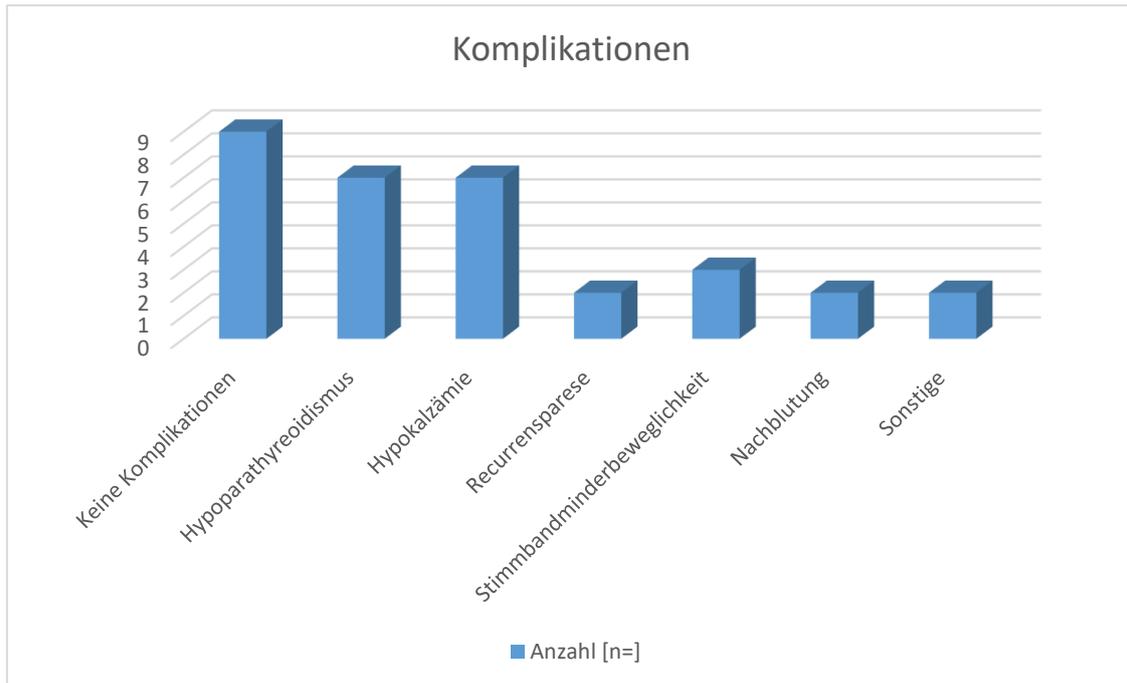


Abbildung 3.9: Übersicht über Anzahl der postoperativen Komplikationen

4.8 RET-Protoonkogen Analyse

Die Unterscheidung der hereditären und sporadischen Form des vorliegenden MTC sollte durch Ermittlung des RET-Protoonkogens erfolgen. In elf Fällen verblieb die Suche nach Mutationen negativ; ein Hinweis auf hereditäre Ursache des Karzinoms ergab sich somit in 64,71% nicht. In vier Fällen konnten eine Mutation (je einmal in Exon 14 und zweimal in Exon 11 sowie einmal in Exon 13) und somit das Vorliegen einer MEN IIa nachgewiesen werden. Dies entspricht 23,53%. Von zwei Patienten, entsprechend 11,76%, wurde die Durchführung der Untersuchung abgelehnt [Abb. 4]. Interessanterweise entspricht der Anteil der MEN IIa assoziierten MTC-Fällen in unserer Erhebung mit rund 23% trotz geringer Gesamtfallzahl recht genau dem in der Literatur beschriebenen Anteil von circa 25%.

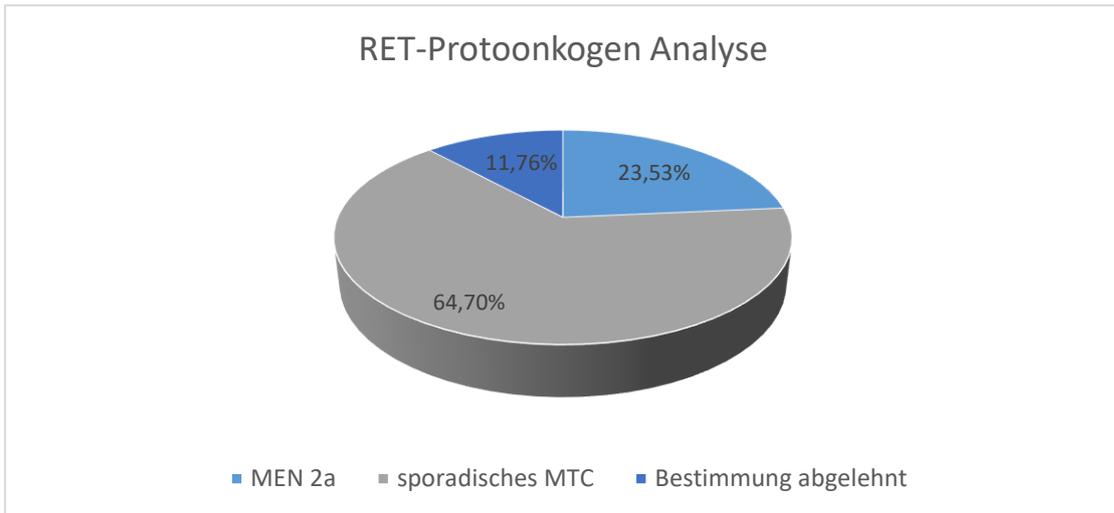


Abbildung 4: sporadische versus hereditäre Form des MTC anhand RET-Protoonkogen-Bestimmung

4.9 MTC-Prävalenz, falsch-positiven Rate und biochemical cure

Anteilig am Gesamtkollektiv der Patienten betrug die Gruppe der Patienten mit auffälligem Initialscreening (Gruppe B + C + D mit $n = 207$) einen Prozentsatz von 1,6 %. Bei Betrachtung der Ergebnisse in Bezug auf diese Gruppe zeigt sich ein Prozentsatz von rund 9% (entsprechend $n = 19$) für die bestätigten C-Zell-Pathologien, wobei 8% den C-Zell Karzinomen ($n = 17$) und 1% sonstigen Pathologien ($n = 2$) zukommen. 49%, entsprechend $n = 102$, wiesen in der Kontrolle keine reproduzierbare Pathologie auf, $n = 2$, entsprechend 1%, Patienten zeigten trotz erhöhten Initialscreenings intraoperativ einen unauffälligen Befund. Rund 41% der Patienten, entsprechend $n = 84$, unterliegen fortlaufenden Kontrolluntersuchungen [Abb. 4.1].

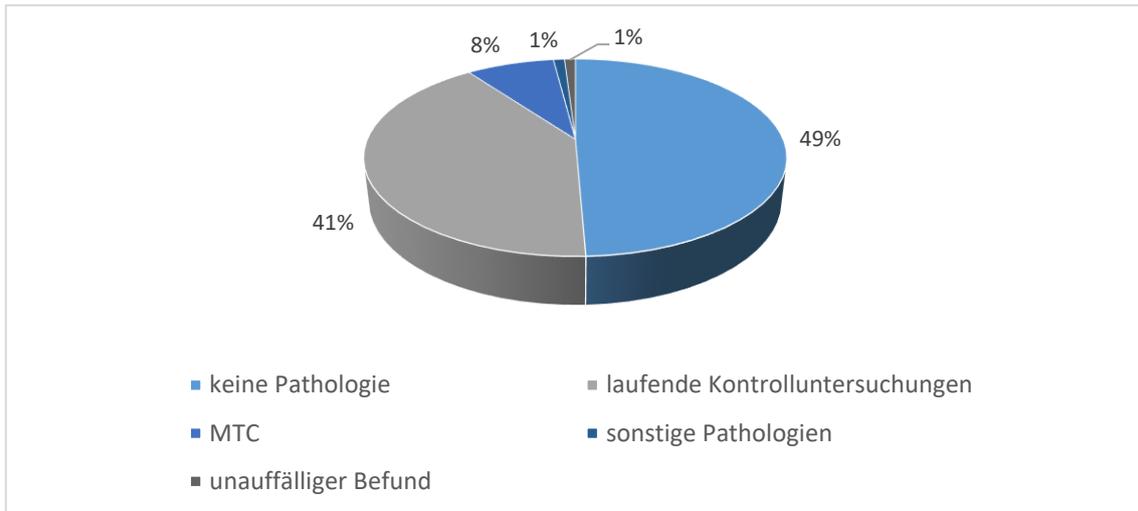


Abbildung 4.1: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit auffälligem Initialscreening (n = 207)

Der Anteil der validierten MTC Patienten am Gesamtpatientenkollektiv (n = 12984) betrug somit 0,13% (Prävalenz). Falsch-positive Ergebnisse des basalen Calcitonin-Screenings ließen sich durch wiederholte Testungen sowie durch die anschließende Durchführung eines Stimulationstestes deutlich reduzieren. Im Initialscreening lag die Rate der positiv auf eine basale Calcitoninerhöhung getesteten Patienten bei 1,6%, nach Verlaufskontrolle nur noch bei 0,81%. Bei einem großen Anteil dieses Patientenkollektives (0,65%) stehen die Kontrolluntersuchungen noch aus, beziehungsweise hatten sich die Patienten auch bis zu acht Jahren nach Abschluss der Datenerhebungsperiode nicht nochmals zur Calcitonin-Kontrolle vorgestellt.

Der Anteil der histologisch gesicherten MTC in Bezug auf den Anteil der Gruppe D betrug 81%. Entsprechend verbleibt eine falsch-positiven Rate von 19%, wobei in zwei Fällen (entsprechend weiteren 9,5%) anderweitige Pathologien (PTC und CCH) vorlagen. Anzumerken hierbei ist, dass in drei Fällen die MTC Diagnose erst durch erneute Sichtung des Materials im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen (deutsche Referenzpathologie für Schilddrüsentumoren) erfolgte. Der Anteil der verifizierten MTC bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit positivem Initialscreening lag bei 8,2%.

In 15 von 17 Fällen kam es postoperativ zu einer biochemical cure. Dies entspricht einem

Prozentsatz von 88%. In einem Fall kam es postoperativ zu einem graduellen Wiederanstieg des basalen Calcitoninwertes, welcher jedoch bislang zu jedem Zeitpunkt noch in den Bereich der geschlechtsspezifischen Referenzwerte fiel. Der Fall wurde daher bislang keiner definitiven biochemical cure zugeordnet und unterliegt weiteren Kontrolluntersuchungen. Ein weiterer Patient zeigte postoperativ ansteigende Calcitoninwerte und eine operative Re-Exploration ergab Mikrometastasen im lateralen Kompartiment. Bei beiden Fällen nicht erreichter biochemical cure handelte es sich um männliche Patienten. Somit wurde bei 11/11, entsprechend 100% der MTC Patientinnen, jedoch nur bei 4/6, entsprechend rund 67% der männlichen Patienten eine biochemical cure erreicht.

5. Diskussion

5.1 Einführung und Empfehlung der Verwendung des Calcitonin-Screenings zur Detektion nicht symptomatischer medullärer Schilddrüsenkarzinome

Die Nutzbarkeit des Calcitonin-Screenings zur Früherkennung von C-Zell-Pathologien ist seit den 1970er Jahren bekannt. Eine erste größere Studie zu diesem Zweck erfolgte 1978 durch Wells et al., welcher auf die Wichtigkeit der Calcitoninbestimmung hinwies, da weitere Symptome für das Vorliegen eines Karzinoms in den von ihm untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht vorlagen. Er folgerte aus dem Vergleich zwischen Patienten mit klinisch evidentem MTC und solchen mit rein biochemisch detektierbaren erhöhten Calcitoninwerten, dass es einen prognostischen Vorteil durch die Möglichkeit einer frühzeitigen Therapie vor Einsetzen der Metastasierung gibt. Bereits Wells bediente sich im Rahmen dieser Studie auch der Stimulationsverfahren mit Pentagastrin und Calcium als stimulierende Agenzien.

Die bereits erwähnte Studie von Modigliani aus 1998 untersuchte an 899 Patienten den Einfluss der biochemical cure auf die Prognose der MTC-Patienten und definierte hier das Vorliegen von normwertigen basalen Calcitoninwerten postoperativ als biochemische Heilung. Auch im Rahmen dieser Studie wurde auf die Verbesserung der Prognose durch frühzeitige Diagnosestellung und somit Erkennen des Karzinoms im Anfangsstadium

hingewiesen. Des Weiteren wurde eine Assoziation zwischen einer verbesserten 10-Jahres-Überlebensrate und dem Vorliegen einer biochemischen Heilung hergestellt, so dass auch die Bedeutung der Calcitoninmessung im postoperativen Verlauf unterstrichen wurde. Modigliani et al. errechneten eine 97,7%ige 10-Jahres-Überlebensrate beim Vorliegen einer biochemical cure, räumten jedoch ein, dass auch in der Vergleichsgruppe der non-cured Patienten die 10-Jahres-Überlebensrate mit 70,3% (+/- 2,9%) höher als erwartet lag. Das verbesserte Survival sprach die Arbeitsgruppe dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der OP zu, welches durch Früherkennung des MTC mittels Calcitonin-Screenings positiv beeinflusst wird.

Es folgten in den 1990er Jahren diverse Studien an unterschiedlich großen Patientenkollektiven, um den Wert der Calcitoninbestimmung und die Festlegung von sinnvollen Grenzwerten zu eruieren. So beschäftigte sich beispielsweise 1997 eine Studie der Arbeitsgruppe um Vierhapper et al. mit einem Kollektiv von 1062 Patienten und legte einen (vergleichsweise niedrigen) Grenzwert von 6 pg/ml zugrunde. Bereits im Rahmen dieser Studie ergab sich die Schlussfolgerung, dass Patienten mit einem basalen Serumcalcitoninwert von >10 pg/ml einen Pentagastrin-Stimulationstest erhalten und Patienten mit einem stimulierten Calcitonin von >100 pg/ml einer operativen Therapie zugeführt werden sollten.

In einer bedeutend größer angelegten Studie aus 2005 durch eine Arbeitsgruppe um Vierhapper mit einem Patientenkollektiv von n=14000 wurde diese Schlussfolgerung erneut einer Prüfung unterzogen. Im Rahmen dieser Studie fiel auf, dass auch bei Patienten ohne sonographisch abgrenzbare Schilddrüsenknoten erhöhte Calcitoninwerte und in letzter Konsequenz Fälle eines MTC (2 aus 3843 Patienten ohne sonographisch erfasste Schilddrüsenknoten) vorlagen, so dass die Bedingungen des Screenings entsprechend adaptiert und die Analyse des Calcitoninwertes auch bei Patienten ohne erkennbare Schilddrüsenknoten vorgenommen wurde. Das Ergebnis der Studie zeigte eine höhere Fallzahl an ermittelten MTC im Kollektiv der Patienten, deren Calcitoninwert gemessen wurde, im Vergleich zu der ermittelten Fallzahl vor Anwendung des Screenings (in dieser Studie 3.2/1000 Patienten im Vergleich zu 1.1/1000 Patienten). Dieses Ergebnis bestätigte die Schlussfolgerung der Studie von 1997 um die Wichtigkeit der

Durchführung eines Screenings zur frühzeitigen Diagnosestellung. Allerdings gilt es kritisch zu hinterfragen, ob die Stufenaufarbeitung in den Fällen der nicht gescreenten Patienten in gleicher Sorgfalt durchgeführt wurde wie bei den Patienten mit auffälligem Screeningbefund.

Aus einer umfassenden innerdeutschen epidemiologischen Studie aus 2004 (Papillon I, Reiners et al. 2004) mit knapp 100.000 Patienten geht hervor, dass etwa jeder dritte Patient einen pathologischen sonographischen Schilddrüsenbefund aufweist. Von diesen sonographischen Befunden verteilen sich etwa zwei Drittel auf Knotenbefunde unterschiedlicher Größe. Zudem zeigt die KORA F4 (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) Studie (Meisinger et al. 2012) eine Knotenprävalenz von 59,3% in ihrem Kollektiv von 2316 Patienten an, die SHIP Studie (Study of Health in Pomerania, Kollektiv von 2505 Patienten) eine Prävalenz von 36,3% (Meisinger et al. 2012).

Dietlein et al. beschäftigten sich 2007 mit dem Vorgehen bei der weiterführenden Diagnostik im Vergleich zwischen Hausärzten und Spezialisten. Hierbei zeigte sich ein unterschiedliches Herangehen, insbesondere im Hinblick auf die Durchführung eines Calcitonin-Screenings. Während Sonographie, TSH-Bestimmung und Szintigraphie routiniert Verwendung fanden, nutzten lediglich 6,1% der Hausärzte und 24,4% der Spezialisten, in diesem Fall überwiegend Nuklearmediziner oder Endokrinologen, die Möglichkeit einer Calcitoninbestimmung. Die Studie zeigt, dass die Inanspruchnahme dieses Screeningverfahrens zur Früherkennung des MTC trotz der langjährigen Erfahrung durch diverse Studien noch nicht ausgeprägt ist. Eine Durchführung des Screenings in hausärztlichen Praxen erscheint ob des niedrigen Labor-Budgets, der aufwändigen Präanalytik (geschlossene Kühlkette) sowie der Koordination der adäquaten Folgemaßnahmen im Falle auffälliger Calcitoninbefunde als nicht realistisch, wohl aber die Möglichkeit einer Weiterleitung an entsprechende fachärztliche Praxen. Hierfür ist jedoch zunächst die Kenntnis um das Calcitonin-Screening obligat.

2008 sprachen Dietlein et al. die Problematik der mangelnden Umsetzung der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) zur Durchführung der Calcitoninbestimmung (Karges et al. 2004) an und forderten die Festlegung von

"sonographischen Einschlusskriterien und die Verwendung eines geeigneten Assays". Weiterhin schlussfolgerte die Studie eine Verzichtbarkeit des Routine- Calcitonin-Screenings unter dem Aspekt der heterogenen Ansicht zur Implementierung des Verfahrens unter Thyreologen zugunsten der "gezielten Anforderung eines Laborwertes bei individuell begründetem Krankheitsverdacht". Dieser begründete Verdacht setzt, laut der Arbeitsgruppe, eine Reihe an Vorbefunden voraus, so dass es sich nicht mehr um eine "Screening"- Untersuchung handle. Die Durchführung des eigentlichen Calcitonin-Screenings sollte, laut der Arbeitsgruppe, Schilddrüsenzentren vorbehalten bleiben.

Die Diskrepanz der einerseits pauschal befürwortenden Studienlage und den Empfehlungen zur Durchführung der Calcitoninbestimmung nur bei Verdacht auf das Vorliegen eines MTC und an spezialisierten Schilddrüsenzentren, zeigt die insgesamt kontroverse Diskussion dieser Thematik unter Thyreologen.

5.2 Internationale Unterschiede in Leitlinien der führenden thyreologischen Gesellschaften- Diskrepanzen und Konsens

Bezüglich der Empfehlungen pro oder contra Durchführung eines Routine Calcitonin-Screenings herrscht auch international Uneinigkeit. Die großen Task Forces der Gesellschaften publizieren in regelmäßigen Abständen Leitlinien, die der Orientierung im klinischen Alltag dienen sollen, jedoch teilweise für mehr Unklarheit als Entscheidungshilfe sorgen.

2004 sprach sich die DGE für den Einsatz eines Calcitonin- Screenings zur Abklärung von Schilddrüsenknoten aus (Karges et al. 2004). Diese Empfehlung wurde in den Guidelines der European Thyroid Cancer Task Force (Pacini et al. 2006) aufgegriffen. Beide Gesellschaften begründeten ihre Empfehlung mit einer hohen Sensitivität der Calcitonin- Bestimmung seit der Verfügbarkeit hochsensitiver Assays und einem hohen positiven Vorhersagewert für das Vorliegen eines MTC bei erhöhten Calcitoninwerten.

Die British Thyroid Association (BTA) wies in Ihren Empfehlungen aus 2007 (British Thyroid Association, Royal College of Physicians, Perros et al. 2007) als Einstieg darauf hin, dass das Management eines Schilddrüsenkarzinoms einem multidisziplinären Team

obliegen sollte. Ein Wegweiser zur Indikation einer Überweisung an ein solches multidisziplinäres Team ist im Rahmen der BTA-Empfehlungen ebenfalls vorzufinden. Des Weiteren wurde auch hier bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auf die Notwendigkeit der Durchführung einer Bestimmung des basalen Calcitoninwertes hingewiesen. Diese Vorgehensweise entspricht jedoch einer Indikationsuntersuchung bei begründetem Verdacht und nicht einer Empfehlung zum generellen Screening bei Patienten mit Schilddrüsenknoten, wie die Gesellschaft in Abschnitt 2.7 iii deutlich machte. Die Durchführung eines Stimulationstests wurde nicht pauschal empfohlen, die postoperative Calcitoninbestimmung zum Follow-up des Therapieerfolges jedoch zum validen Mittel zur Entscheidung über das postoperative Management erklärt.

In den aktuell gültigen "Guidelines for the Management of Thyroid Cancer" greift die BTA 2014 die Diskrepanz zwischen den europäischen, britischen und amerikanischen Empfehlungen auf und spricht ihrerseits erneut, unter Berufung auf unzureichende Evidenzlage, keine klare Empfehlung zur Durchführung des Screenings aus (Perros et al. 2014).

In Kontrast zu der Befürwortung der grundsätzlichen Durchführung des Calcitonin-Screenings im deutschen Raum durch die DGE (Karges et al. 2004) sowie den europäischen Raum durch die European Thyroid Cancer Task Force (Pacini et al. 2006) stehen auch die Guidelines der ATA (American Thyroid Association), welche zuletzt 2015 erneuert wurden (Wells et al. 2015). Das Update wies, trotz umfangreicher Erweiterungen der Leitlinien insgesamt, in puncto Calcitonin-Screening keine wesentlichen Veränderungen zu den Guidelines aus 2009 (Cooper et al. 2009) auf.

Recommendation 4 der ATA Guidelines aus 2009 beinhaltete weder eine Empfehlung für noch gegen die Durchführung eines Screenings (Cooper et al. 2009). In Recommendation 20 der aktuellen ATA Guidelines (Wells et al. 2015) heißt es nun unverbindlich, dass die behandelnden Ärzte selbst entscheiden sollen, ob sie das Screening für ihre Praxis als sinnvoll erachten oder nicht. Mit dieser Formulierung soll der unterschiedlichen Expertenmeinung bezüglich der Durchführung des Screenings genüge getan werden. Etwas konkreter, weniger diplomatisch, jedoch mit grundsätzlich gleicher Konsequenz

formuliert die American Thyroid Association Thyroid Nodule and Cancer Guideline desselben Jahres (Haugen et al. 2016) ihre Empfehlungen. Sie gibt an, aufgrund von unzureichender Evidenzlage keine Empfehlung für oder gegen die Durchführung eines generellen Calcitonin-Screenings bei Patienten mit nodulären Schilddrüsenveränderungen aussprechen zu können (Recommendation 4, no recommendation, insufficient evidence). Unter anderem werden hier die fehlende Verfügbarkeit von Pentagastrin auf dem amerikanischen Markt, die mangelnde Datenlage zu Sensitivität und Spezifität in der Durchführung alternativer Stimulationstestungen und potenzieller Bias in den existierenden Kosten-Nutzen-Analysen als Ursache für die Entscheidung genannt.

Bereits in Bezug auf die ATA Empfehlungen aus 2009 wurde seitens der ETA in einer Veröffentlichung Stellung genommen (Elisei and Romei 2013) und die Kontroverse zwischen verschiedenen Empfehlungen innerhalb der ATA Guidelines aufgegriffen. So schrieben die Autoren, dass die Bewertung der Serumcalcitoninbestimmung mit einer Recommendation Rate = I eine insuffiziente Evidenzlage bedeute, in den weiteren Empfehlungen jedoch das Vorliegen erhöhter basaler Calcitoninwerte mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines MTC assoziiert werde und daher eine Recommendation Rate = A für die Durchführung der Bestimmung vorläge. Diese Empfehlungen wurden als "conflicting" beschrieben. Es wurde die Frage gestellt, in welchem Schritt der Diagnostik und wie die Bestimmung des Calcitonins vor diesem Hintergrund Verwendung finden solle. Gleichzeitig wurde auf die abweichende Empfehlung der ETA (Pacini et al. 2006) verwiesen, welche zur Routine- Durchführung des Screenings im Rahmen der Abklärung eines Schilddrüsenknotens rät, da sie der Calcitoninbestimmung eine höhere Sensitivität als der Feinnadelaspirationszytologie hinsichtlich der Detektion eines MTC zuschreibt (Elisei and Romei 2013).

In 2012 wurden in den "2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer" (Elisei et al. 2012) Empfehlungen zum Umgang mit dem Calcitonin-Screening und dessen Bewertung ausgesprochen. Auch hier wurde, analog zu den Guidelines der BTA (Perros et al. 2007), bei unzureichendem Kenntnisstand bezüglich der Interpretation der Laborwerte, auf die

Notwendigkeit der Überweisung an ein Schilddrüsenzentrum hingewiesen (Recommendation 2(e)) und die Calcitoninbestimmung für den Verdachtsfall eines medullären Schilddrüsenkarzinoms angeraten. Ein generelles Screening wurde auch in diesen Guidelines nicht mehr empfohlen, dafür wurden die Rahmenbedingungen der Calcitoninbestimmung deutlicher definiert. So fanden sich Empfehlungen zu der Etablierung von Grenzwerten, Nutzung konformer Labortechniken und Umgang mit Calcitoninwerten RET-Protoonkogen positiver Patienten. Auch eine Stellungnahme zu OP-Indikation und -Zeitpunkt, in Zusammenschau mit einer Calcitoninerhöhung, fand sich in den Guidelines (Recommendation 7 (b)) aus 2012.

Im Gegensatz zu der noch klaren Empfehlung eines allgemeinen Calcitonin-Screenings in den Empfehlungen der ETA aus 2006, wurde 2010 in einer erneuerten Auflage der ETA "GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES" in Kollaboration mit der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und der Italian Associazione Medici Endocrinologi (AME) die Durchführung eines Calcitonin-Screenings nicht mehr befürwortet (Gharib et al. 2010). Stattdessen wurde eine obligatorische Messung des basalen Calcitoninwertes im Verdachtsfalle eines MTC angeraten. Damit näherten sich die Guidelines der ETA und ATA an, begründet in der mangelnden Evidenzlage für die Erfüllung aller Kriterien eines diagnostischen Screenings. Ein Abstract von Costante und Filetti aus 2011 fasst diese Thematik bündig zusammen und schlussfolgert die Notwendigkeit weiterer Studien zur endgültigen Klärung der Debatte.

Die aktuelle Version der AACE/AME und ACE (American College of Endocrinology) Guidelines stammt aus 2016 und hält an den Empfehlungen zur Durchführung einer obligatorischen Calcitoninbestimmung nur in bestimmten Situationen fest (Gharib et al. 2016). So soll bei Verdacht auf MTC durch zum Beispiel Feinnadelaspirationszytologie (Recommendation Grade A), bei Familienangehörigen eines Patienten mit MEN II-Syndrom, klinischen Verdachtsfällen eines MEN II-Syndroms (Recommendation Grade A) oder Feststellung eines sonographisch suspekten Schilddrüsenknotens (Recommendation Grade B) eine basale Calcitoninbestimmung durchgeführt werden. Die Etablierung eines generellen Calcitonin-Screenings verbleibt hier, wie bislang, weder

empfohlen noch abgelehnt (Recommendation Grade D). Die Arbeitsgruppe begründet die Empfehlungen in der Anfälligkeit des Calcitoninwertes für Störfaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus, Begleiterkrankungen und Medikation, die Abhängigkeit von äußeren Faktoren wie Alter, Gewicht und Geschlecht, der Assayabhängigkeit sowie in einem Mangel der Festlegung einheitlicher Grenzwerte in der Literatur. Der Pentagastrintest wird, mangels Verfügbarkeit von Pentagastrin in den USA und eingeschränkter Verfügbarkeit auf dem europäischen Markt, in dieser Veröffentlichung ausdrücklich nicht mehr empfohlen (Recommendation Grade C). Verwunderlich ist die niedrige Recommendation Rate (C) zur Durchführung eines Calciumstimulationstestes im Falle eines erhöhten Basalwertes bei zeitgleich ausdrücklicher Empfehlung zur Durchführung desselben.

2018 erschien ein Artikel der Sektion Schilddrüse des DGE (Frank-Raue et al. 2018), indem die Diskrepanz der befürwortenden Empfehlung eines Calcitonin- Screenings seitens DGE und ETA und der zurückhaltenden Empfehlungen der ATA aufgegriffen wurde. Im Hinblick auf die Verfügbarkeit sensitiverer Assays, der Nichtverfügbarkeit von Pentagastrin und die möglichen Nebenwirkungen des Calcium- Stimulationstests sei, laut Artikel, eine Re-Evaluation des Screenings der basalen Calcitoninwerte erneut in den Fokus gerückt. Frank-Raue et al. bieten im Rahmen des Artikels Vorschläge zu Referenzwerten, weisen auf die fehlende Notwendigkeit für eine ergänzende Stimulationstestung hin und empfehlen stattdessen ausschließlich die Kontrolle der Calcitonin-Werte in definierten zeitlichen Abständen.

Im August 2022 erschien seitens des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ein Update der „Clinical Practice Guidelines in Oncology“ (Haddad et al. 2022). In diesen Guidelines wird ein generelles Calcitonin- Screening bei Patienten mit Schilddrüsenknoten dennoch nicht empfohlen. Hier wird die Ablehnung der bCT-Routinebestimmung mit der Nicht-Verfügbarkeit von Pentagastrin für einen Stimulationstest als Bestätigungstest (welcher hier im Kontrast zu den Empfehlungen von Frank-Raue et al. gefordert wird) und den Kosten für das Screening bei insgesamt niedriger MTC- Prävalenz begründet. Zudem wird die Notwendigkeit einer Thyreoidektomie bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen bei erhöhten bCt

Werten als Ablehnungsgrund angeführt.

5.3 Die Frage nach der Wirtschaftlichkeit anhand von Kosten-Nutzen-Analysen

Neben der Forderung nach ausreichender Evidenzlage und Verfügbarkeit der Materialien (hier als Beispiel die mangelnde Verfügbarkeit von Pentagastrin auf dem US-amerikanischen Markt als Kriterium der ATA Guidelines) ist für die Etablierung einer offiziellen Empfehlung eines Screenings stets auch die ökonomische Perspektive zu betrachten. Die Wirtschaftlichkeit des Calcitonin-Screenings wurde für den europäischen Raum in verschiedenen Studien in Frage gestellt, so auch am Beispiel Österreich von Vierhapper et al. 1997. Die Durchführung des Screenings wurde nach Aussage der Studie auch im Hinblick auf eine Kosten-Nutzen-Analyse, so zum Beispiel im Hinblick auf Kostenersparnis durch Vermeidung von Re-Operationen sowie der Vermeidung von versäumten Diagnosestellungen, dringend empfohlen. Eine Studie um Cheung et al. aus 2008 zeigt ebenfalls eine positive Kosten-Nutzen-Analyse für den US-amerikanischen Einsatz des Screenings, vergleichbar mit der Wirtschaftlichkeit von Mammographie und Koloskopie. Hier wird ein Wert von 11,793 \$ pro LYS (Life Years Saved) mit einem durchschnittlichen Gewinn von 1,4 Lebensjahren pro Person ermittelt. Diese Studie wird jedoch von der ATA kritisch betrachtet, da sie einerseits hypothetischen Charakters ist und andererseits auch Patienten mit C-Zell Hyperplasie und „Mikro-MTC“ (Haugen et al. 2016 S11 [A6]) in der Prävalenz erfasst waren (und die klinische Signifikanz dieser Befunde laut ATA strittig bleibt).

Ebenfalls in Kritik, aufgrund der Auswertung eines hypothetischen Patientengutes, ist das Abstract von Borget et al. aus 2007, welches die Wirtschaftlichkeit für den Einsatz des Calcitonin-Screenings bei Patienten mit Schilddrüsenknoten in Frankreich, ähnlich den Ergebnissen um Cheung et al. für Nordamerika, bestätigt.

Die Studienlage zur Thematik der Kosten-Nutzen-Analyse (cost/efficiency oder c/e) ist zum jetzigen Zeitpunkt noch entsprechend ungenügend, um die Kritik der ATA und auch der europäischen Guidelines auszuräumen. Eine Studie von Kreissl et al. hat sich 2014 mit der Kostenanalyse der "Best Supportive Care" in Fällen fortgeschrittener medullärer Schilddrüsenkarzinome in Deutschland befasst. Die Kosten für die Bereitstellung einer

solchen Palliativpflege wurden mit 9,248 €/Lebensjahr, so also 28,283 €/Patient gesamt bei einem durchschnittlichen Überleben von 36,7 Monaten berechnet. Interessant wäre unter diesem Aspekt sicher auch der Vergleich einer Kostenersparnis durch frühere Detektion und die Vermeidung fortgeschrittener Stadien eines MTC mittels Calcitonin-Screening gegenüber der Notwendigkeit einer kostspieligen palliativen Therapie.

Eine relativierende Betrachtung machen Görges et al. im Übersichtsartikel aus 2015, in welchem das Calcitonin-Screening dem hierzulande - trotz deutlich niedrigerer Prävalenzen für die darin erfassten Stoffwechselerkrankungen - etablierten Neugeborenenenscreening auf verschiedene Stoffwechselerkrankungen gegenübergestellt wird. Hierbei wird deutlich, dass ein Screeningprogramm bereits effektiv im klinischen Gebrauch ist, zuletzt 2019 gar um einige Untersuchungen erweitert wurde, wobei eine Aussage bezüglich der gesundheitsökonomischen Bilanz im Rahmen des Artikels nicht getroffen wird.

5.4 Referenzwerte, Assayabhängigkeit und Störfaktoren im Blickfeld

Ein weiterer, häufig auftretender Kritikpunkt besteht in der Festlegung einheitlicher Referenz- beziehungsweise Cut-off-Werte. So finden sich zahlreiche Studien zur Etablierung dieser (siehe Tabelle 5, S. 93), eine Einigung und Übernahme in die unterschiedlichen Guidelines ist jedoch bislang nicht in Sicht. Einige Autoren bedienen sich möglichst niedriger Cut-off Werte, um die Anzahl nicht-diagnostizierter MTC Fälle zu senken. Dies geht jedoch stets mit der zusätzlichen Erfassung falsch-positiver Fälle sowie einer hohen Quote an erfassten C-Zell-Hyperplasien (Scheuba et al. 2009) oder „Mikrokarzinomen“ (welche pT1a Tumorstadien meinen) einher, deren klinische Relevanz strittig ist. Höhere Grenzwerte bieten die umgekehrte Problematik.

Häufige Verwendung findet ein Cut-off-Wert von 20 pg/ml (Elisei et al. 2004), um einen Kompromiss zwischen mangelhafter Detektionsrate und einer hohen Rate an Fehldiagnostik zu bilden. Einigkeit herrscht in der Literatur bezüglich der Tatsache, dass es bislang keinen beschriebenen Fall eines Tumors der Größenausdehnung $>0,5$ cm mit Lymphknotenmetastasierung gibt, der mit einem basalen Calcitoninwert zwischen 30-60 pg/ml einherging (Elisei et al. 2013).

Einerseits findet die Problematik um den Einfluss äußerer Faktoren wie Alter, Gewicht, Medikation und Nikotinkonsum Einzug in die Diskussion (d'Herbomez et al. 2007). So sollte laut d'Herbomez et al. ein Anstieg des Serumcalcitoninspiegels bei Nikotinabusus sowohl bei Männern als auch bei Frauen gleichermaßen Beachtung bei der Interpretation von Calcitonin Basalwerten sowie der Festlegung von spezifischen Cut-off-Werten für Patienten mit bekanntem Nikotinabusus finden.

Andererseits sind geschlechtsspezifisch abweichende Normwerte zu beachten. So haben Frauen einen niedrigeren physiologischen Calcitoninspiegel als Männer. Machens et al. veröffentlichten 2009 eine Studie zu diesem Thema und legten die Verwendung eines relativen Grenzwertes von 20 pg/ml (bCt) respektive 100 pg/ml (sCt) für Frauen und absoluten Grenzwerten von 50 pg/ml (bCt) respektive 250 pg/ml (sCt) sowie 100 pg/ml (bCt) respektive 500 pg/ml (sCt) für Männer nahe. Das hier verwendete Stimulans war Pentagastrin 0,5 µg/kg KG. Mit diesen Referenzwerten sei ein 89-90-prozentiger (Frauen) respektive 100-prozentiger (Männer) positiver Vorhersagewert für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms zu verzeichnen.

2018 veröffentlichten Frank-Raue et al. eine aktualisierte Empfehlung der Sektion Schilddrüse zur Festlegung der Grenzwerte. Hier wurden die Referenzbereiche mit 0,5-6,4 pg/ml [w] und 0,5-9,4 pg/ml [m] angegeben. Werte im Bereich von 20-30 pg/ml [w] respektive 30-60 pg/ml [m] wurden als „klinischer Graubereich“ definiert. Eine OP-Empfehlung sei ab >30 pg/ml [w] beziehungsweise ab >60 pg/ml [m] gegeben. Der große Graubereich sollte laut Frank-Raue et al. durch Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3-6 Monaten abgedeckt werden, wobei ansteigende Werte eher für ein MTC, als für das Vorliegen einer CCH oder anderweitigen Ursache der Erhöhung des Calcitonins sprechen würden. Eine Ausnahme dieser Referenzwertempfehlung bilden Familien mit bekanntem MEN II, bei denen bei jeglicher Erhöhung der basalen Calcitoninwerte über den oberen Normbereich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Neoplasie zu rechnen ist. Im Bereich einer Calcitoninerhöhung <100 pg/ml bestünde laut Frank-Raue et al. eine nahezu 100%ige Heilungswahrscheinlichkeit, so dass ein abwartend-kontrollierendes Verhalten mit Kontrolluntersuchungen im 3-6 Monatsabstand im Bereich der klinischen Grauzone zu vertreten sei und gleichzeitig eine Übertherapie vermieden würde.

2021 publizierten Fugazzola et al. eine Studie die als Cut-off Werte zur Unterscheidung MTC-assoziierter Calcitonin Erhöhungen von nicht-MTC-assozierten bCT Erhöhungen 30 pg/ml für Frauen sowie 34 pg/ml für Männer ermittelte. Hier zeigt sich ein ähnlicher Referenzbereich wie von Frank-Raue nahegelegt, jedoch weist diese Studie explizit auf die Notwendigkeit einer weiteren Abklärung mittels Stimulationstestung hin, welche in der neueren Literatur immer häufiger in Frage gestellt wird (Frank-Raue et al. 2018). So berichteten zum Beispiel Niederle et al. 2020 von keiner Verbesserung der präoperativen Diagnostik durch den Einsatz von Stimulationstests bei Auswahl eines hoch-sensitiven bCt- Assays und Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Referenzwerte.

Hauptsächlich abhängig erscheint die Festlegung der Grenzwerte von der Verwendung unterschiedlicher Assays. Kratzsch et al. veröffentlichten hierzu 2011 eine Studie in der Assay unabhängige Referenzwerte als ‚fragwürdig‘ bezeichnet wurden. Neben der großen Bandbreite an Anbietern ist primär das zugrundeliegende Verfahren zur Ermittlung des Calcitoninwertes ausschlaggebend. Handelt es sich um einen, bezüglich der monomeren (reifen) Calcitonin-Form, spezifischen Assay (so etwa den ehemaligen - nicht mehr verfügbaren - Nichols ICMA, den Biomerica IEMA oder die Immulite® 2000 Plattform), so sind die Zielbereiche deutlich niedriger zu definieren als die Grenzwerte bei Verwendung nicht- beziehungsweise gering-monomerspezifischer Assays (etwa SELco®-IRMA, IRMA Medgenix). Dies gilt sowohl für das Calcitonin-Screening als auch für das postoperative Follow-up und die Frage nach der biochemical cure.

Hartung-Knemeyer et al. untersuchten 2012 welche Bedeutung die Auswahl des Assays auf die Zielbereiche des Calcitoninwertes für biochemisch geheilte Patienten hat. Sie verglichen monomerspezifische mit nicht-monomerspezifischen Assays und schlussfolgerten, dass bei Verwendung von monomerspezifischen Assays zur Diagnostik einer biochemical cure die Werte unter der Nachweisgrenze liegen sollten, wohingegen sie bei nicht-monomerspezifischen Assays im Referenzbereich eines Schilddrüsengesunden liegen könnten. Schwierig erscheint auch hier die Festlegung eines allgemeingültigen Grenzbereiches für Schilddrüsengesunde, da dieser je nach Assay aufgrund von Faktoren wie Epitopspezifität, Antikörper und verwendeten Reagenzien variieren kann. In der Studie um Hartung-Knemeyer waren die Zielbereiche für

Schilddrüsengesunde entsprechend den Angaben des jeweiligen Herstellers gemeint, welche auch tabellarisch erfasst und mit einer Spannbreite von 10-30 pg/ml für Männer und 5-17 pg/ml für Frauen in der Arbeit gelistet wurden.

Bereits die Arbeitsgruppe um Kratzsch wies 2011 in ihrer Studie auf die Kreuzreaktivität zwischen Calcitonin und Procalcitonin und diesen Einfluss auf die determinierten Grenzwerte bei unterschiedlichen Assays hin. Ein insuffizientes Handling der Proben muss hierbei im Vorfeld ausgeschlossen sein, da die Serumproben instabil sind und bei unsachgemäßer Lagerung falsch niedrige Werte auftreten.

Neuere Studien (Giovannella et al. 2018) untersuchten die Verwendung von Procalcitonin als Vorstufe des Calcitonins, um die Instabilität des Calcitonins im Serum zu umgehen und analysierten die Aussagekraft des Procalcitonins hinsichtlich seines negativen prädiktiven Wertes. Problematisch bei der Verwendung des Procalcitonins ist unter anderem der zwei- bis dreifach höhere Preis für das Labor (Kratzsch 2015) sowie die nicht optimale analytische Sensitivität des Procalcitonins im Hinblick auf die MTC-Diagnostik. Letztere ist begründet in der Nachweismethodik, welche zur Infektionsdiagnostik und nicht zur Diagnostik medullärer Schilddrüsenkarzinome entwickelt wurde. Zudem besteht noch ein Bedarf an Studien zur Festlegung und Evaluation spezifischer Referenzbereiche in der Verwendung von Procalcitonin als Parameter für die MTC-Diagnostik.

Die bereits im Vorfeld erwähnten Empfehlungen von Frank-Raue et al. (2018) legen für die Durchführung einer Calcitonin-Bestimmung die ausschließliche Verwendung eines monomerspezifischen Assays nahe, um Fehlerquellen wie Niereninsuffizienz oder schwere extrathyreoidale Begleiterkrankungen zu minimieren. Eine Abgrenzung zur reinen C-Zell Hyperplasie lässt sich jedoch laut Frank-Raue auch mittels monomerspezifischer Assays nicht erzielen.

5.5 Bewertung der Daten dieser Studie im Hinblick auf bestehende Literatur

5.5.1 Bewertung der Prävalenz

Die erhobenen Daten weisen 17 Fälle eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bei einem Gesamtkollektiv von 12984 Patienten auf, was einer Prävalenz von 0,13% entspricht. In

der früheren Literatur finden sich Prävalenzen von 0,4% (Elisei et al. 2004), 0,3% (Vierhapper et al. 2005) und 0,6% (Vierhapper 1997), welche bedeutend höher ausfallen. Eine mögliche Begründung kann hier die großzügige Indikationsstellung zur Durchführung des Calcitonin-Screenings sein, da neben dem sonographischen Nachweis von Herdbefunden ≥ 2 mm keine weiteren Verdachtsmomente gefordert waren.

Durch die Verwendung eines nicht-monomerspezifischen Assays im Initialscreening und vergleichsweise niedriger Grenzwerte erscheint die Kausalität der niedrigen Prävalenz durch das Vorliegen falsch-negativer Befunde als unwahrscheinlich. Das Auftreten falsch negativer Werte aufgrund eines Hook-Effektes, welcher die Sättigung der Bindungskapazität der Antikörper des Assays aufgrund sehr hoher Serum-Calcitoninwerte meint, ist aufgrund der Verwendung des ICMA Verfahrens (Immulate® Assay) als Kontrolluntersuchung eher nicht zu erwarten (laut Herstellerangabe: „High-dose Hook Effect: None up to 25,000 pg/mL“, Siemens Immulate® 2000 Calcitonin Manual), kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Wells et al. 2015).

In der Meta-Analyse um Vardarli et al. 2021 wurden nur einzelne Studien (beispielsweise Schneider et al. 2012) gefunden, in denen Patienten mit histologisch gesichertem MTC unauffällige bCT Werte vorwiesen. Wie bereits erwähnt, konnten Frank-Raue et al. in einer Studie mit 839 Patienten nur eine Prävalenz von 0,83% für sporadische MTC ohne Calcitonin- Sekretion ermitteln. Beide Aspekte lassen eine niedrige Prävalenz durch falsch negative Testungen ebenfalls als unwahrscheinlich anmuten.

Als weiterer Grund für die niedrige Prävalenz wird die schlechte Compliance in der Gruppe C angesehen. Eine regelmäßige Wiedervorstellung ist den Patienten empfohlen worden, die praktische Umsetzung erfolgte jedoch nicht in allen Fällen. Die Möglichkeit der Progredienz einer C-Zell-Hyperplasie in ein MTC bei Patienten in dieser Gruppe und die damit einhergehend erhöhte Fallzahl an medullären Schilddrüsenkarzinomen würde eine höhere Prävalenz bedingen und sich damit den Vergleichswerten der internationalen Literatur annähern.

Des Weiteren ist auch die Problematik der Untersuchungs- sowie Untersucher-

abhängigen histopathologischen Ausarbeitung eine mögliche Ursache für die geringen Fallzahlen. Hierbei gilt es zu bedenken, dass es in einem Teil der Fälle (3 Fälle in unserem Kollektiv, entsprechend 18%) im primären histopathologischen Befund keinen Hinweis auf ein MTC gab, sich in der Nachuntersuchung durch die Referenzpathologie im Universitätsklinikum Essen jedoch der Verdacht bestätigte. In weiteren Fällen mit deutlich pathologischem Ausfall des Calcium-Stimulationstests stand nicht mehr das gesamte Resektatmaterial für eine Nachuntersuchung zur Verfügung, so dass auch hier das Vorliegen eines MTC trotz eines unauffälligen Erstbefundes nicht mit letzter Gewissheit ausgeschlossen werden kann.

Interessant ist jedoch die Übereinstimmung der Prävalenz dieser Studie mit einer Studie um Rink et al. 2009 aus dem Rhein/Main-Gebiet. Bei einer Untersuchung von insgesamt 21928 Patienten ergab sich 2009 ebenfalls eine Prävalenz gesicherter medullärer Schilddrüsenkarzinome von 0,13%. Weitere Studien aus Deutschland (Schneider et al. 2012, Herrmann et al. 2010) weisen ebenfalls im internationalen Vergleich mit 0,09% respektive 0,2% deutlich geringere Prävalenzen auf. Eine Übersicht der MTC-Quoten im internationalen Vergleich aus einem Artikel von Görges et al. (2015) ist mit Genehmigung der Autoren untenstehend modifiziert abgedruckt [Tabelle 4]. Bei Betrachtung dieser Tabelle liegt die Vermutung einer geographischen Komponente nahe, da die Studien innerhalb Deutschlands übereinstimmend signifikant niedrigere Prävalenzen aufweisen.

Autor	Publ.- Jahr	Land (Region)	N	% MTC histolog. gesichert
Pacini et al.	1994	I (Pisa)	1.386	0,57 %
Iacobone et al.	2002	F (Marseille)	7.276	0,62 %
Elisei et al.	2004	I (Norditalien)	10.864	0,40 %

Autor	Publ.- Jahr	Land (Region)	N	% MTC histolog. gesichert
Vierhapper et al.	2005	AU (Wien)	10.292	0,31 %
Costante et al.	2007	I (Südtalien)	5.817	0,27 %
Rink et al.	2009	D (Rhein/Main)	21.928	0,13 %
Herrmann et al.	2010	D (Bochum)	1.007	0,20 %
Schneider et al.	2012	D (Köln)	11.270	0,09 %
Görges et al.	2015	D (Duisburg)	12.785	0,13 %

Tabelle 4: Zusammenstellung der ermittelten MTC-Quoten in verschiedenen Studien zum hCt-Screening bei nodulärem Schilddrüsenbefund (der Mehrzahl der Studien sind keine Angaben hinsichtlich einer Mindest-Knotengröße zu entnehmen). Modifiziert nach: Görge et al., Nuklearmediziner 2016.

Ein 2020 erschienenes Review von Verbeek et al. sowie eine Meta-Analyse von Vardarli et al. aus 2021 verglichen die Prävalenz sowie Spezifität, Sensitivität und positivem Vorhersagewert (PPV) von insgesamt 16 Studien mit 72368 Teilnehmern bzw. 17 Studien mit 74407 Teilnehmern. Hierbei zeigte sich eine mittlere Prävalenz von 0,32% mit einer Schwankung von 0,11-0,85%. Die Abweichungen der Prävalenzen erklärten sich hier primär durch die Auswahl unterschiedlich hoher Cut-Off Werte (4,6pg/ml bis 100 pg/ml) in den unterschiedlichen Studien. So geht ein höherer Cut-Off Wert mit einer höheren Rate richtig-positiver Fälle einher, jedoch erhöht sich hierdurch auch die Wahrscheinlichkeit von nicht diagnostizierten MTC.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der Meta-Analyse erscheint die Prävalenz dieser Studie, im Hinblick auf den niedrig gewählten Cut-Off Wert, ebenfalls als plausibel und bestätigt die Angaben der Prävalenz in der bestehenden Literatur. Darüber hinaus zeigt auch unsere Studie, dass sich die Prävalenz eines MTC innerhalb Deutschlands deutlich niedriger darstellt als im internationalen Vergleich, was Beachtung in den künftigen Empfehlungen bezüglich des Calcitonin-Screenings finden sollte.

5.5.2 Bewertung der Geschlechterverteilung und der geschlechtsspezifischen Referenzwerte

Diese Studie ist, nach bestem Kenntnis, die erste Studie basierend auf geschlechtsspezifischen Referenzwerten innerhalb Deutschlands. In dieser Arbeit wurden insgesamt 207 Fälle erhöhter Calcitoninwerte weiterverfolgt. Diese verteilten sich auf 59 männliche und 148 weibliche Patienten. Hiervon bestätigte sich bei 6 Männern und 11 Frauen die Verdachtsdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es ergibt sich somit eine geschlechtsspezifische Prävalenz von 10,2% [m] respektive 7,4% [w] für das Vorliegen eines MTC bei initial erhöhtem Calcitoninwert. Auch hier zeigt sich für das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ keine statistische Signifikanz bezüglich der geschlechtsspezifischen Prävalenzen.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung der Gruppe D, so spiegelt sich die Verteilung des Initialscreenings in verstärktem Maße wider (29% männlich versus 71% weiblich). Interessant wäre unter diesem Aspekt auch die geschlechtsspezifische Aufteilung des Gesamtkollektivs inklusive der unauffällig getesteten Patienten gewesen, dies ließ sich jedoch im Rahmen des retrospektiven Studiensettings nur mittels Stichprobe (siehe Teil „Ergebnisse“) approximativ ermitteln. Hierbei zeigte sich eine Aufteilung von näherungsweise 20,1% männlicher und 79,9% weiblicher Patienten. Die Literatur beschreibt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen im Allgemeinen bei Frauen (etwa Faktor 2:1). Dies lässt sich auf die Subtypen der Schilddrüsenpathologien umsetzen und entspricht den erhobenen Daten dieser Studie.

Die gewählten geschlechtsspezifischen Referenzwerte von 10 pg/ml für weibliche und 15 pg/ml für männliche Patienten waren im Vergleich mit den Grenzwerten der Literatur

niedrig gewählt. In der Gruppe der verifizierten MTC-Fälle zeigte sich bei einer Patientin ein basaler Calcitoninwert von 10,1 pg/ml, so dass bei der Auswahl höherer Cut-off Werte für weibliche Patientinnen die Erfassung dieses Falles nicht erfolgt wäre. Bei einem männlichen Patienten lag der basale Calcitoninwert bei 30,5 pg/ml, so dass auch hier die Erfassung bei Wahl eines höheren Grenzwertes für männliche Patienten ausgeblieben wäre. Legt man beispielsweise die Grenzwertempfehlung von Frank-Raue et al. zugrunde, wären im Fall dieser Studie vier weibliche und zwei männliche Patienten mit einem histologisch gesicherten MTC sowie ein Patient mit einem PTC nicht erfasst worden. Dies entspricht 35% unserer gesicherten MTC Patienten. Alle diese Fälle entsprachen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einem UICC Stadium von I-II (fünf Fälle T1N0M0, ein Fall T2N0M0), so dass es sich um eine frühe Diagnose handelte.

Somit erscheinen die hier gewählten, speziell auch die geschlechtsspezifisch angepassten, Grenzwerte im Hinblick auf die aktuelle Studie als zunächst gerechtfertigt. Auch die niedrige Gesamtanzahl an basal erhöhten Calcitoninwerten bekräftigt die Schlussfolgerung adäquat gewählter Referenzwerte, da die Anzahl der falsch positiven Fälle trotz Wahl dieser niedrigen Referenzwertes gering ausfiel. Die Zahlen unserer Studie zeigen sich vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie von Herrmann et al. 2010 mit einem Gesamtkollektiv von 1007 Patienten über 4 Jahre. Hier lag die Gesamtanzahl erhöhter basaler Calcitoninwerte bei 1,7%, in unserer Studie bei 1,6%.

Weber et al. beschäftigten sich in einer 2022 publizierten Studie mit der Auswertung einer Datenbank mit annähernd 40000 Patienten und kamen zu dem Schluss, dass eine Nachverfolgung von Patienten mit einem basalen Ct-Wert von >7,9 pg/ml (Frauen) beziehungsweise >15 pg/ml (Männer) anzustreben sei. Diese Empfehlung entspricht annähernd der Schlussfolgerung unserer Studie und bekräftigt die Auswahl der niedrigen Cut-offs. Allerdings räumten Weber et al. ein, dass aus der Datenbankrecherche nicht hervorgehe, welche Assays für die Erhebungen der Referenzwerte verwendet wurden.

Im bereits erwähnten Review von Verbeek et al. (2020) wird die Wahl der niedrigen Referenzwerte erneut kritisch einer hierdurch verursachten hohen Anzahl an falsch-positiven Befunden gegenübergestellt. Angemahnt werden hier die potenzielle Gefahr

einer unnötig hohen Operationsrate sowie langfristiger medizinischer Folgen und potenzieller Komplikationen. Jedoch wird auch hier vermerkt, dass eine weitere Aufarbeitung des Initialscreenings durch laborchemische Folgeuntersuchungen (Stimulationstestung) die falsch-positiven Rate deutlich senken kann.

Vardarli et al. kommen zu dem gleichen Schluss, ergänzen aber um die Möglichkeit einer ‚wait-and-see‘ Herangehensweise, um das Risiko einer unnötigen Operation zu vermeiden. Hierbei soll zunächst ein Monitoring der Patienten mit einem bCT Wert in einem vordefinierten Bereich stattfinden und eine Operation bei weiterer Zunahme des bCT Wertes sowie gegebenenfalls sCT Wertes erfolgen. Dies entspricht, mit Ausnahme der Empfehlung der Stimulationstestung, dem von Frank-Raue et al. 2018 empfohlenen Vorgehen. Bei einvernehmlicher Etablierung eines entsprechenden Procederes ließe sich so mit den, im Rahmen dieser Studie gewählten, Cut-Off Werten ein bestmöglicher Kompromiss aus hoher Sensitivität und Senkung der falsch-positiven Rate mit Vermeidung unnötiger Eingriffe erzielen.

5.5.3 Bewertung des Procedere des Calcitonin-Screenings und Etablierung einer SOP

In der Praxis, in der die Daten der vorliegenden Studie erhoben wurden (Duisburg), werden alle Patienten, welche mit einem nodulären Schilddrüsenbefund (Herdbefund >2mm) vorstellig werden, auf den basalen Serumcalcitoninspiegel hin untersucht. Bei der Praxis handelt es sich um eine nuklearmedizinische Praxis mit Schilddrüsen-Schwerpunkt, welche mit den Disziplinen Innere Medizin/ Endokrinologie und Endokrine Chirurgie sowie weiteren für das Krankheitsbild relevanten Einrichtungen in der Region eng vernetzt ist. Insofern kann hier von einem hohen Maße an Expertise ausgegangen werden, welche die gängigen Leitlinien in Form der Erwähnung von "Schilddrüsenzentren" für die Durchführung der Untersuchung fordern.

Bedingt durch die bislang fehlende Etablierung eines Recall-Systems innerhalb der Praxis stellte sich die weitere Verfolgung der im Calcitonin-Screening auffällig gewordenen Patienten etwas erschwert dar. Laut kassenärztlicher Bundesvereinigung ist ein solches System erlaubt, sofern der Patient sein Einverständnis hierzu erteilt. Als problematisch ist hierbei auch die Compliance der Zuweiser beziehungsweise der Patienten anzusprechen,

welche die Verfolgung des weiteren Verlaufes von als kontrollbedürftig mitgeteilten Calcitoninwerten in einigen Fällen nicht ermöglicht hat.

Die Guidelines aus 2016 (AACE/ACE/AME) empfehlen bei auffälligen Basalwerten zunächst die Durchführung einer Kontrolluntersuchung unter Ausschluss möglicher Störfaktoren sowie die Durchführung eines Calciumstimulationstestes bei bestätigter Erhöhung des Serumspiegels mit einem Wert <100 pg/ml. Dieses Vorgehen findet sich in dem Procedere der Praxis und dieser Studie wieder. Zunächst wurden eingefrorene Rückstellseren zu einem externen Labor zwecks Kontrolle mit einem Assay versandt, welcher eine sehr hohe Spezifität für die reife (monomere) Calcitonin-Form besitzt. Bestätigte sich die Erhöhung in diesem zweiten Test, wurde in der Regel bei elevierten Werten (oberhalb des doppelten, geschlechtsspezifischen Cut-off Wertes) ein Stimulationstest empfohlen, welcher in der ersten Studienperiode – sofern noch verfügbar – mit Pentagastrin, später mit Calciumgluconat erfolgte. Bei stark erhöhten Basalwerten (1132 pg/ml, 838,2 pg/ml sowie 1275,5 pg/ml) wurde auch ohne zusätzlichen Stimulationstest eine OP-Empfehlung ausgesprochen. Bei nur minimal erhöhten Werten (unterhalb des doppelten, geschlechtsspezifischen Cut-off Wertes) wurde häufig zunächst auf einen Stimulationstest verzichtet und dem Zuweiser zu einer Verlaufskontrolle in drei bis sechs Monaten geraten („wait-and-see“ Strategie).

Da die Empfehlungen angepasst an die individuelle Situation (zum Beispiel Alter, Komorbidität) sowie unter Mitberücksichtigung des entsprechenden Wunsches des Patienten ausgesprochen wurden, gab es vereinzelt Fälle eines abweichenden Procederes. So entschieden sich die Untersucher in fünf Fällen trotz erhöhter Werte zunächst für ein zuwartendes Verhalten ohne Stimulationstest.

Die teils unterschiedlichen Herangehensweisen sind im Rahmen der retrospektiven Studie als Schwierigkeit für die Datenanalyse zu bewerten, da sich unter den bislang nicht stimulierten beziehungsweise verlaufskontrollierten Patienten eventuell weitere Fälle eines MTC befinden könnten, welche Einfluss auf Prävalenz und somit Outcome der Studie hätten. Ein nachträgliches Follow-Up des Fallverlaufes wurde stets angestrebt, war jedoch aus oben genannten Gründen nicht in allen Fällen umsetzbar.

Im Hinblick auf die bestehenden und auch aktuellen Guidelines wäre die Etablierung und konsequente Umsetzung einer verbindlichen SOP (Standard Operating Procedure) zum Umgang mit dem Calcitonin-Screening innerhalb der Praxis wünschenswert und sollte in der Zukunft angestrebt werden. Der entsprechende Entwurf eines Flussdiagramms zum Procedere (ausschließlich bezüglich der Calcitonin-assoziierten Verfahren) unter Berücksichtigung der Guidelines sowie der praktischen Umsetzbarkeit durch die kooperierenden Einrichtungen ist untenstehend abgebildet [siehe Abb. 5.1, S. 91]. Eine weitere Studie könnte künftig die Einführung, Umsetzung und Ergebnisse dieser SOP im Rahmen einer prospektiven Untersuchung evaluieren. Denkbar wäre zudem, künftig die Aushändigung der Einverständniserklärung zu einem Recall-System bereits bei erstmaliger Abnahme des basalen Calcitoninwertes einzuholen. Dies könnte beispielsweise synchron mit der Unterzeichnung der Datenschutzvereinbarung geschehen. Die Etablierung dieses Systems in der Praxis durch Aktivierung einer entsprechenden Option in der vorhandenen Patientenverwaltungs-Software wäre ebenfalls denkbar.

Zum Ausschluss von Störfaktoren wurde, ebenfalls im Rahmen der Studie, ein Fragebogen erstellt, welcher in eine künftige SOP integriert werden sollte, um im Vorfeld des Calcitonin-Screenings eventuelle Fehlerquellen zu erfassen. Auch dieser Fragebogen [siehe Abb. 5.2, S. 92] muss zunächst bezüglich der praktischen Anwendung in einer zukünftigen Studie evaluiert werden. Eine konsequente und standardisierte Erfassung möglicher Störfaktoren könnte in einer weiteren Studie die Bewertung des Einflusses dieser Parameter auf den basalen Calcitoninspiegel differenzierter ermöglichen. So zeigt sich zum Beispiel in einer Studie um Guesgen et al. aus 2013 die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, welche als Störfaktor in zahlreichen Publikationen Erwähnung findet, weniger relevant als bislang angenommen. Gleiches zeigt eine Studie von Cvek et al. aus 2022 für die Hashimoto Thyreoiditis.

Der Vorteil der Etablierung einer SOP einschließlich eines Recall-Systems ist in der untersucherunabhängigen Standardisierung des Verfahrens und der Anpassung an bestehende Leitlinien zu sehen. Natürlich ist hier auch die rechtliche Perspektive durch Etablierung einer SOP, unter Berücksichtigung bestehender Empfehlungen und

internationaler Studienlage, ein weiterer Vorteil. Zusätzlich wird ein Follow-up der Patienten erleichtert und bei einheitlichem Procedere sowie klar definierten Vorgängen eventuell auch die Patientencompliance erhöht.

5.5.4 Schlussfolgerung

Bei Nachverfolgung der pathologischen Calcitoninwerte im Screening ergaben sich in einem Kollektiv von 12984 Patienten insgesamt 17 Fälle eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (0,13%). Diese Prävalenz ist im Vergleich der Prävalenzen in internationalen Studien signifikant niedriger, entspricht aber in etwa den Daten aus regionalen Studien (siehe Tabelle 4, modifiziert nach Görge et al. 2015) und erscheint somit plausibel. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der präoperativen Diagnosestellung keine Symptomatik auf und wären ohne Screening keiner operativen und somit kurativen Therapie zugeführt worden. Weiterhin bestätigt die hohe Anzahl der Patienten mit biochemical cure den Therapieerfolg bei frühzeitiger Diagnosestellung.

Der hohe Anteil an postoperativen Komplikationen, welcher unter anderem in der Komplexität des Eingriffes bedingt ist, erscheint im Hinblick auf den passageren Charakter der Beschwerden im überwiegenden Teil der Fälle als hinnehmbares Risiko. Aufgrund der Anzahl der angefallenen Komplikationen bei gleichzeitig negativem Befund ist die mangelnde Compliance speziell zweier Patienten in unserer Studie bezüglich der postoperativen Nachsorge leicht erklärlich, dies ist jedoch eher eine Ausnahme. Eine umfassende präoperative Patientenaufklärung sollte diese möglichen Risiken gezielt darstellen und in die Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren Procederes mit dem behandelnden Arzt individuell einfließen.

Der statistisch gesehen hohe Anteil an falsch positiven (hohen) Basalwerten erscheint sowohl ethisch als auch ökonomisch im Hinblick auf die überzeugenden Interventionserfolge der richtig positiven Basalwerte als vertretbar, zumal die weitere, zunächst rein laborchemische, Nachverfolgung der Basalwerte das Risiko einer eventuell unnötigen operativen Therapie deutlich reduziert.

Eine valide Bewertung des Anteils der falsch-negativen Ergebnisse des Calcitonin-

Screenings konnte im Rahmen dieser Studie nicht erfolgen. Zum verifizierbaren Ausschluss eines MTC gehört die histopathologische Evaluation eines Resektats der Schilddrüse, was eine Thyreoidektomie voraussetzen würde. Aus ethischen Aspekten ist ein solches Vorgehen zu rein statistischen Zwecken nicht vertretbar. Die Bewertung der falsch-negativen Quote müsste somit im Rahmen eines alternativen Studienmodells, beispielsweise der Auswertung von Patienten mit erfolgter Thyreoidektomie mit unauffälligem Ausfall der vorangegangenen Calcitoninbestimmung, erfolgen. Eine Stichprobe an 100 Patienten mit unauffälligem Ausfall des präoperativen Calcitonin-Screenings, bei denen aus anderen Gründen eine totale Thyreoidektomie erfolgte, ergab in keinem Fall ein MTC. Hierbei entsprach die Intensität der Aufarbeitung der Resektate allerdings nicht einer bei pathologisch erhöhtem Calcitoninwert zu fordernden Aufarbeitung (vollständige Dünnschicht-Aufarbeitung der resezierten Schilddrüse).

Das ein ausbleibender Anstieg des bCT nicht in allen Fällen den Ausschluss eines MTC bedeutet legt eine Studie von Kim et al. aus 2021 dar und fordert weitere Untersuchungen, beispielsweise die Bestimmung des CEA, was in unserer Studie jedoch ebenfalls Berücksichtigung fand.

Die Überlegung, die Calcitoninbestimmung nur bei Patienten mit sonomorphologisch suspekten Knoten durchzuführen erscheint aufgrund der Ergebnisse unserer Studie als nicht sinnvoll. In unserem Fall präsentierte sich nur bei $n = 9$ Patienten ein entsprechendes Korrelat (= 52,9%), so dass etwa die Hälfte der Fälle nicht erfasst worden wäre. Die Durchführung des Screenings bei Strumapatienten mit Herdbefunden $\geq 2\text{mm}$ sollte bei reiner Betrachtung unserer Daten daher weiterhin angestrebt werden.

Die Betrachtung der Referenzwerte im Hinblick auf geschlechtsspezifisch gewählte Cut-Off Werte zeigt sich im Rahmen dieser Studie als eindeutig sinnvoll. Die anatomischen Unterschiede der C-Zell Dichte zwischen Männern und Frauen spiegelt sich in den Untersuchungsergebnissen dieser Studie gut wider, da sich höhere basale Calcitoninwerte bei den männlichen Patienten feststellen ließen als bei den weiblichen Patientinnen. Entsprechend empfiehlt sich die eindeutige Empfehlung zur Verwendung geschlechtsspezifischer Referenzwerte auch in künftigen Guidelines.

Eine Anpassung der gewählten geschlechtsspezifischen Grenzwerte von 10 respektive 15 pg/ml mutet im Rahmen dieser Studie ebenfalls nicht primär als sinnvoll an, da in unserem Fall Patienten mit einem MTC bei höher gewählten Grenzwerten nicht erfasst worden wären. Im Gegensatz dazu postulieren Frank-Raue et al. in den Empfehlungen 2018, dass ein zuwartendes Handeln mit regelmäßigen Kontrollen die Heilungsaussichten trotz späterer Diagnose nicht verschlechtert.

Die Etablierung einer SOP mit der Option einer ‚wait-and-see‘ Strategie in einem vordefinierten Referenzbereich stellt sich im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Arbeit als sinnvoll dar. Unter der genannten Voraussetzung einer sichergestellten und standardisierten Nachverfolgung wäre es denkbar, die bisher gewählten Cut-off Werte entsprechend den Empfehlungen von Frank-Raue anzupassen, ohne ein schlechteres Patienten-Outcome zu riskieren. Damit würde sich ein Kompromiss aus der Erfassung einer geringeren Anzahl falsch positiver Befunde bei dennoch rechtzeitiger Diagnose vorhandener MTC finden. Eine zwingende Notwendigkeit dieser Anpassung lässt sich jedoch aus den Ergebnissen unserer Studie nicht ableiten.

Die Empfehlung zum Verzicht auf Stimulationstestungen lässt sich aus dieser Arbeit weder eindeutig schließen noch widerlegen. Es ergaben sich durch auffällige Stimulationstestungen in unserem Patientenkollektiv teilweise frühzeitigere OP-Indikationen bei Patienten mit verifiziertem MTC, welche initial basale Calcitoninwerte im formulierten ‚Graubereich‘ aufwiesen. Andererseits zeigten sich auch falsch positive Befunde im Stimulationstest bei Patienten ohne histologischen Nachweis eines MTC, welche im initialen Calcitonin- Screening nur milde elevierte Werte darboten.

Legt man also die Handlungsempfehlung von Frank-Raue et al. zugrunde, hätte sich bei den zwei falsch-positiven Patienten unserer Studie keine OP-Indikation ergeben, was besonders im Hinblick auf die Komplikationsrate der OP in diesen Fällen von Vorteil gewesen wäre. Ein späterer OP-Zeitpunkt bei den Patienten mit bCt- Werten im Graubereich und verifiziertem MTC lässt sich nicht sicher mit einem nachteiligen Outcome assoziieren, vorausgesetzt einer sichergestellten Nachverfolgung

beziehungsweise Wiedervorstellung. Eine Überlegenheit der Stimulationstestung ergab sich aus dieser Arbeit nicht. Die Aufnahme der Empfehlung des Verzichts auf Stimulationstestungen in die zu etablierende SOP kann folglich in Anbetracht der bestehenden Literatur diskutiert werden.

Es bleibt festzuhalten, dass

- das Calcitoninscreening effektives Mittel in der Diagnostik medullärer Schilddrüsenkarzinome ist.

- geschlechtsspezifische Referenzwerte unbedingt sinnvoll und zu empfehlen sind.

- die hier genutzten Grenzwerte im Rahmen einer ‚wait-and-see‘ – Strategie grundsätzlich an die aktuellen Empfehlungen der DGE angepasst werden könnten, hierfür jedoch keine zwingende Notwendigkeit besteht.

- eine Anpassung der Grenzwerte eine gute Kommunikation, stringente Nachverfolgung der elevierten Werte seitens des behandelnden Arztes und eine entsprechend gute Compliance der Patienten voraussetzt, was durch die Etablierung einer SOP vereinfacht würde.

6. Zusammenfassung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, aber hochmaligner Tumor. Die Bestimmung des basalen Calcitoninwertes (bCT) ist ein sensitiver Tumormarker für das MTC. In dieser Arbeit wurden die Daten von 12984 Patienten über sechs Jahre retrospektiv auf eine Erhöhung des bCT im Screening von Strumapatienten untersucht. Die Fragestellung zielte auf die generelle Sinnhaftigkeit eines Calcitonin-Screenings bei Strumapatienten sowie die Re-Evaluation von geschlechtsspezifischen Cut-Off Werten hin. Die Gruppe wurde geschlechtsspezifisch aufgetrennt und diejenigen Patienten weiterverfolgt, deren bCT die geschlechtsspezifischen Grenzwerte (15 pg/ml ♂, 10 pg/ml ♀) überschritten. Bei stark elevierten Werten erfolgte eine Kontrolle des Basalwertes mittels monomerspezifischem Assay mit einem Cut-off von 8,4 pg/ml (♂) / 5 pg/ml (♀). Bei Werten unterhalb des doppelten Grenzwertes wurden die Patienten zunächst zur Verlaufskontrolle nach drei bis sechs Monaten neuerlich in die Praxis einbestellt. Bei ansteigendem bCT beziehungsweise einem bCT oberhalb des doppelten geschlechtsspezifischen Referenzbereiches erfolgte ein Stimulationstest mit Pentagastrin beziehungsweise Calciumgluconat 10%. Der höchste gemessene Calcitoninwert galt als stimuliertes Calcitonin (sCT). Hier wurden die Grenzwerte ebenfalls nach Geschlecht differenziert (131 pg/ml [♂] / 90 pg/ml [♀]). Bei pathologischem Stimulationstest erfolgte die Indikationsstellung zur totalen Thyreoidektomie sowie die Abklärung einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN II). In 17 von 21 Fällen zeigte sich in der histopathologischen Aufarbeitung des Resektats ein C-Zell-Karzinom, in einem Fall ergab sich eine C-Zell-Hyperplasie. Ein Fall ergab ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, in zwei weiteren Fällen verblieb das Resektat ohne Hinweis auf ein Karzinom. Im Anschluss wurde eine regelmäßige sonographische Nachsorge und erneute Bestimmung des bCT vereinbart. Das Vorliegen negativer bCT wurde hierbei als "biochemical cure" (b.c.) bewertet. In 15 von 17 Patienten ergab sich eine solche b.c. über den gesamten Nachsorgezeitraum. Die Prävalenz des MTC in dieser Arbeit zeigte sich mit 0,13% im Vergleich zur bestehenden Literatur als plausibel. Bei Erhebung der bCT Werte zeigte keiner der MTC Patienten eine klinische Symptomatik, so dass eine Diagnosestellung anderweitig nicht erfolgt wäre. Bei der Auswahl höherer Referenzwerte wäre ein Teil der MTC ebenfalls nicht diagnostiziert worden. Daher erscheinen das Screening und die Wahl der geschlechtsspezifischen Referenzwerte im Hinblick auf diese Studie als sinnvoll.

6. Summary

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare, but malign and aggressive tumor. Using the detection of basal serum calcitonin levels (bCT) as a sensitive tumor marker has been shown to be effective in the early detection of MTC. In this study, the data of 12984 patients being screened for bCT over a period of 6 years, were analysed retrospectively. The objective of this study was to evaluate the use of calcitonin detection as a screening method, as well as the re-evaluation of gender specific cut-off values.

The initial cohort was divided by gender. Male patients with a bCT exceeding 15 pg/ml and female patients with a bCT exceeding 10 pg/ml were followed up. In cases of severely elevated basic levels of calcitonin, an additional measurement of the basic calcitonin level was performed using a monomer-specific Assay. Cut off values were set to be 8,4 pg/ml in males as well as 5 pg/ml in females. Elevated bCT in the initial Screening, showing values below twice the cut-off value, led to an additional control within the clinic, using the regular Assay. If the elevated value was confirmed, patients were advised to perform a stimulation test using either pentagastrin or calciumgluconate 10% as a stimulative agent. The highest calcitonin level measured was defined as stimulated calcitonin (sCT). Results were again gender differentiated and rated accordingly, cut-off values being 131 pg/ml [male] and 90 pg/ml [female]). In case of pathological results of the stimulation test patients were advised to undergo complete thyroidectomy due to a high probability of medullary thyroid carcinoma. In 17 out of 21 cases medullary thyroid carcinoma was histologically confirmed after surgery, one case showed a c-cell hyperplasia. Additionally, one case of papillary thyroid carcinoma was diagnosed. The remaining two cases showed no signs of carcinoma. If a c-cell pathology was confirmed, patients were tested for multiple endocrine neoplasia (MEN II) syndrome. Patients postoperative follow up included regular determination of bCT as well as ultrasound checkups at the clinic. Negative bCT were considered as "biochemically cure". 15 out of 17 patients showed a biochemical cure within the entire duration of the post operative follow up.

At the time of first bCT determination, none of the patients with confirmed MTC showed any clinical symptoms. Therefore, they would not have been diagnosed at such an early state of the disease, if not for the bCT screening. Same would have applied, if higher cut off values would have been chosen. Thus, the calcitonin screening itself, as well as the choice of cut off values, appear to be sufficient considering this particular study.

7. Literaturverzeichnis

- 1) AWMF Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2012), Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen Register Nr 008/002 (11/2012) Online Publikation: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf; Abrufdatum zuletzt 20.08.2022
- 2) Baloch ZW, LiVolsi VA (2015) C-Cells and their associated lesions and conditions: A pathologists perspective. Turk Patoloji Derg. 2015;31 Suppl 1, 60-79.
- 3) Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M (2007) Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2), 425-7.
- 4) British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer (Perros P, ed) 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians, 2007. Online-Publikation: <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbThyroidCancer.pdf> Abrufdatum zuletzt 25.10.2021
- 5) Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA (2008) Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. J Clin Endocrinol Metab 2008 Jun;93(6), 2173-80.
- 6) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009 Nov;19(11):1167-214.

- 7) Copp DH, Cameron EC (1961) Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science* 134, 203.
- 8) Costante G, Filetti S (2011) Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist*. 2011;16(1), 49-52.
- 9) Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, 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* 2007 Feb;92(2), 450-5.
- 10) Cvek M, Punda A, Brekalo M, Plosnić M, Barić A, Kaličanin D, Brčić L, Vuletić M, Gunjača I, Torlak Lovrić V, Škrabić V, Boraska Perica V (2022) Presence or severity of Hashimoto's thyroiditis does not influence basal calcitonin levels: observations from CROHT biobank. *J. Endocrinol. Invest.* 2022;45, 597-605.
- 11) Dietlein M, Wegscheider K, Vaupel R, Schmidt M, Schicha H (2007) Management of multinodular goiter in Germany (Papillon 2005): do the approaches of thyroid specialists and primary care practitioners differ? *Nuklearmedizin* 2007;46(3), 65-75.
- 12) Dietlein M, Wieler H, Schmidt M, Schwab R, Goretzki PE, Schicha H (2008) Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders? *Nuklearmedizin* 2008;47(2), 65-72.
- 13) Doyle P, Düren C, Nerlich K, Verburg F.A., Grelle I, Jahn H, Fassnacht M, Mäder U, Reiners C, Luster M (2009) Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Aug;94(8), 2970-4.

- 14) Dralle H1, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H, Machens A (2013); German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Mar;398(3), 347-75.
- 15) Dudley RF (1990): Chemiluminescence immunoassay: An alternative to RIA. *Laboratory Medicine* 1990; 21, 216 – 222.
- 16) Eckert HG, Strecker H (1978): Prinzip und Anwendung des Radioimmunassays, *Naturwissenschaften* 65, 245-249.
- 17) Elisei R, Romei C (2013) Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res.* 2013 Mar 14;6 Suppl 1, 2.
- 18) Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR (2013) 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013 Jan;1(4), 216-31.
- 19) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iaconi P, Basolo F, Pinchera A, 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.* 2004 Jan;89(1), 163-8.

- 20) Engelbach M, Heerdt S, Görges R, Kunt T, Pfützner A, Forst T, Diefenbach K, Walgenbach S, Beyer J (1998) Is there an ectopic secretion of monomeric calcitonin in the human being? *Langenbeck's Archives of Surgery* volume 383 1998, 456–459.
- 21) Erdoğan, MF; Güllü, S; Baskal, N; Uysal, AR; Kamel, N; Erdoğan, G (1997) Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3), 897-9.
- 22) Escalada J, Treuel JL, Pavon I, Vila T, Navarro J, Varela C (1993) Normal calcitonin response to pentagastrin stimulation in patients with chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993 Jul;129(1), 39-41.
- 23) Filetti S, Durante C, Leboulleux S, Locati L D, Newbold K, Papotti M G, Berruti A (2019) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
- 24) Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, Lorenz A, Kreissl MC, Dralle H, Raue F, Schmid KW (2013) Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013, 23, 294-300.
- 25) Frank-Raue K, Schott M, Raue F (2018) Empfehlung zum Calcitonin-Screening bei Struma nodosa *Dtsch med Wochenschr* 2018; 143(15): 1065-1069.
- 26) Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S, Repaci A, Colombo C, Grimaldi F, Magri F, Pagotto U, Iacobone M, Persani L, Mian C (2021) Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J. Endocrinol. Invest.* 2021, 44, 587-597.

- 27) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33(suppl 5), 1–50.
- 28) Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P, AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazioni Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules- 2016 Update. *Endocr. Pract.* 2016 May;22(5), 622-39.
- 29) Gibson W G, Peng T C, Croker B P (1982) Age-associated C-cell hyperplasia in the human thyroid. *Am J Pathol.* 1982 Mar; 106(3): 388–393.
- 30) Gimm O, Ukkat J, Dralle H (1998) Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1998 Jun;22(6), 562-7; discussion 567-8.
- 31) Giovanella L, Imperiali M, Piccardo A, Taborelli M, Verburg F, Daurizio F, Trimboli P (2018) Procalcitonin measurement to screen medullary thyroid carcinoma: A prospective evaluation in a series of 2705 patients with thyroid nodules. *Eur J Clin Invest.* Jun 2018; 48 (6); e12934.
- 32) Görges R, Sheu-Grabellus S.-Y., Tiedje V, Simon D (2015) Calcitonin-Screening und Stimulationstests. *Der Nuklearmediziner* 2016; 39 (02): 111-119.
- 33) Guesgen C, Willms A1, Zwad A, Waldeck S, Wieler H, Schwab R (2013) Investigation of factors potentially influencing calcitonin levels in the screening and follow-up for medullary thyroid carcinoma: a cautionary note. *BMC Clin Pathol.*

2013 Nov 4;13(1), 27.

- 34) Guyétant S1, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André JP (1997) Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jan;82(1), 42-7.
- 35) Haddad R I, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy N L, Campbell M, Dickson P, Duh Q-Y, Ehya H, Goldner W S, Guo, T, Haymart M, Holt S, Hunt J P, Iagaru A, Kandeel F, Lamonica D M, Mandel S, Markovina S, McIver B, Raeburn C D, Rezaee R, Ridge J A, Roth M Y, Scheri R P, Shah J P, Sipos J A, Sippel R, Sturgeon C, Wan T N, Wirth L J, Wong R J, Yeh M, Cassara C, Darlow S (2022) Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology . *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Aug;20(8):925-951.
- 36) Hartung-Knemeyer V, Müller S, Nagarajah J, Lahner H, Broecker-Preuss M, Bockisch A, Görges R (2012) Influence of the calcitonin assay on the definition of biochemical cure in patients with medullary thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 2012;51(4), 125-32.
- 37) Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, Pacini F, Randolph G, Sawka A, Schlumberger M, Schuff K, Sherman S, Sosa J, Steward D, Tuttle M, Wartofsky L (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan 1; 26(1): 1–133.
- 38) Hazard JB, Hawk WA, Crile G jr. (1959) Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959 Jan;19(1), 152-61.
- 39) Heinrich P.C., Müller M, Graeve L (Hrsg.). (2014) Löffler/Petrides Biochemie und

Pathobiochemie, 9. Auflage (Springer-Verlag Berlin Heidelberg), 846-853.

- 40) D'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R, Baldet L, Carnaille B, Wémeau JL, French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) (2007) Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6), 749-55.
- 41) Herrmann B.L, Schmid K.W, Görges R., Kemen M, Mann K (2010) Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 162, 1141-1145.
- 42) Hirsch PF, Gauthier Gf, Munson PL (1963) Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology* Aug; 73, 244-52.
- 43) Iacobone, M, Niccoli-Sire, P, Sebag, F, De Micco, C, Henry, JF (2002) Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J. Surg.* 2002, 26, 886-890.
- 44) IMMULITE® 2000/2500 Operator's Manual, Siemens 600849-0001-A (1997) pages 18,303/468; <http://sky2.ch/Doc/I2500.pdf> Abrufdatum zuletzt 13.08.2022
Abrufdatum: zuletzt 20.08.2022
- 45) IMMULITE® 2000 Calcitonin Manual, Siemens (PIL2KCL-18, 2018-03-15) S. 8ff;
https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/Immuline/CALS1/Calcitonin_-_IMMULITE_2000_Systems_-_Rev_18.pdf Abrufdatum: zuletzt 20.08.2022
- 46) Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hüfner M, Niederle B, Brabant G, German Society for Endocrinology (DGE) – Thyroid Section (2004) Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter:

German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004 Jan;112(1), 52-8.

- 47) Kim S.J, Yun H.J, Shin S.J, Lee Y.S, Chang HS (2021) Serum Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Series of 19 Patients in a Single Center. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2021, 12, 747704.
- 48) Klein GL, Wadlington EL, Collins ED, Catherwood BD, Deftos LJ (1984) Calcitonin levels in sera of infants and children. Relations to age and periods. *Calcif Tissue Int* 1984; 36, 635–638.
- 49) Kratzsch J, Petzold A, Raue F, Reinhardt W, Bröcker-Pressus M, Görges R, Mann k, Karges W, Morgenthaler N, Luster M, Reiners C, Thiery J, Dralle H, Fuhrer D (2011) Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chemi.* 2011 Mar;57(3), 467-74.
- 50) Kratzsch J. (2015) Stellenwert der Tumormarker Calcitonin und Procalcitonin in der Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. *Schilddrüse 2015, Henning Symposium, Personalisierte Schilddrüsenmedizin 22. Konferenz über die menschliche Schilddrüse Heidelberg 2015 5.4. S 195-201.*
- 51) Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, Mann K, Mittendorf T, Schott M, Spitzweg C, Schmoll HJ (2014) Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6), 316-22.
- 52) Lorenz K, Elwerr M, Machens A, Abuazab M, Holzhausen HJ, Dralle H (2013) Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin

Langenbecks Arch Surg 2013 Mar;398(3), 403-9.

- 53) Machens A, Haedecke J, Holzhausen HJ, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H (2000) Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation. *Langenbecks Arch Surg.* 2000 Oct;385(6), 398-401.
- 54) Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H (2009) Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Dec;16(4), 1291-8.
- 55) Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H (2021) Exceptionality of Distant Metastasis in Node-Negative Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Cancer: Lessons Learned. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8): e2968-e2979.
- 56) Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, Heier M, Below H, Kramer A, Döring A, Nauck M, Völzke H (2012) Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *European Journal of Endocrinology* (2012) 167, 363–371.
- 57) Milone F, Ramundo V, Chiofalo MG, Severino R, Paciolla I, Pezzullo L, Lombardi G, Colao A, Faggiano A (2010) Predictive value of pentagastrin test for preoperative differential diagnosis between C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients with moderately elevated basal calcitonin levels *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2010 Jul;73(1), 85-8.
- 58) Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I (1998) Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Mar;48(3):265-73.

- 59) Motté P, Vauzelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C, Bohuon C, Bellet D (1988) Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal antipeptide antibodies *Clin Chim Acta* 1988 May 13;174(1), 35-54.
- 60) Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM, Mendelsohn FA, Martin TJ (1986) Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. Biochemical and autoradiographic characterization. *J Clin Invest* 1986 Aug;78(2), 355-60.
- 61) Niederle M.B, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B (2020) Early Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Are Calcitonin Stimulation Tests Still Indicated in the Era of Highly Sensitive Calcitonin Immunoassays? *Thyroid* 2020, 30, 974-984.
- 62) Nilsson M, Williams D (2016) On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: c-cell story revisited basic thyroidology. Review *Eur Thyroid J* 2016;5, 79–93.
- 63) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6), 787-803.
- 64) Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G (2005) Recommendations and unanswered questions in the diagnosis and treatment of thyroid nodules. Opinion of the Thyroid Section of the German Society for Endocrinology *Dtsch Med Wochenschr* 2005 Aug 5;130(31-32), 1831-6.
- 65) Pearse AG (1966) The cytochemistry of the thyroid c- cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc London B Bio Sci* 1966; 164, 478–487.
- 66) Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B,

- Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR, British Thyroid Association (2014) Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2014 Jul;81 Suppl 1, 1-122.
- 67) Raue F, Frank-Raue K (2007) Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 Update. *Hormone Research* 68 (suppl 5), 101-104.
- 68) Reiners C, Wegschneider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger P (2004) Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany - Ultrasonography screening in 96.278 unselected employees. *Thyroid*, November 2004, 14(11), 926-932.
- 69) Rink T, Truong PN, Schroth HJ, Diener J, Zimny M, Grünwald F (2009) Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 2009 Apr;19(4), 327-32.
- 70) Sakorafas GH, Nasikas D, Thanos D, Gantzoulas S (2015) Incidental thyroid C cell hyperplasia: clinical significance and implications in practice. *Oncol Res Treat* 2015;38(5), 249-52.
- 71) Saller B, Moeller L, Görges R, Janssen OE, Mann K (2002) Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002 Nov;110(8), 403-7.
- 72) Saller B, Görges R, Reinhardt W, Haupt K, Janssen OE, Mann K (2002) Sensitive calcitonin measurement by two-site immunometric assays: implications for calcitonin screening in nodular thyroid disease. *Clin Lab* 2002;48(3-4), 191-200.
- 73) Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drost R, Vierhapper H, Bieglmayer C, Haas OA, Niederle B (2009) Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer* 2009 Mar, 16(1), 243-53.

- 74) Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M (2008) New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism* 4, 22-32.
- 75) Schmid KW (2015) Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204, 41-60.
- 76) Schmid KW, Sheu SY, Görge R, Ensinger C, Tötsch M (2003) Thyroid tumors *Pathologe.* 2003 Sep;24(5), 357-72.
- 77) Schneider C, Kobe C, Schmidt M, Kahraman D, Malchau G, Faust M, Schicha H, Dietlein M (2012) Calcitonin screening in patients with thyroid nodules. Diagnostic value. *Nuklearmedizin.* 2012;51(6), 228-33.
- 78) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2012): *Prometheus Atlas der Anatomie- Hals, Kopf und Neuroanatomie (3. Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag); S. 11, S. 212-220.*
- 79) SELco® Calcitonin Arbeitsmanual 01.02.2008 Medipan AL 1630-D-2-08-02-01.doc
- 80) Sheu SY, Görge R, Schmid KW (2003) Hyperplasia of the thyroid gland. *Pathologe.* 2003 Sep;24(5), 348-56.
- 81) Simmons RE, Hjelle JT, Mahoney C, Deftos LJ, Lisker W, Kato P, Rabkin R (1988) Renal metabolism of calcitonin. *Am J Physiol Renal Physiol* 1988; 254, F593–F600.
- 82) Stenvenson JC, Evans IMA (1981) Pharmacology and therapeutic use of calcitonin. *Drugs* 1981 Apr;21(4):257-72.
- 83) Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, Cooper H, Whitehead MI. (1979) A physiological role for calcitonin: Protection of the maternal skeleton. *Lancet* 1979;

314, 769–770.

- 84) Alexander K, Daniel W. G., Diener H.-C. u.a. (Hrsg.) (1999) Thiemes Innere Medizin: TIM 1. Auflage S. 185 ff. (Stuttgart/New York: Thieme)
- 85) Thiem U, Marculescu R, Cejka D, Gessl A, Borchardt K (2014) Low-dose calcium versus pentagastrin for stimulation of calcitonin in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Dec;99(12), 4704-11.
- 86) Torres A, Rodriguez M, Felsenfeld A, Martin Malo A, Llach F (1991) Sigmoidal relationship between calcitonin and calcium: Studies in normal, parathyroidectomized, and azotemic rats. *Kidney Int* 1991; 40, 700–704.
- 87) Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, Sadeghi R, Crescenzi A, Faquin WC, Bongiovanni M, Giovanella L (2015) Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Feb;82(2), 280-5.
- 88) Vardarli I, Weber M, Weidemann F, Führer D, Herrmann K, Görges R (2021) Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2021 Mar; 10(3): 358–370.
- 89) Verbeek HHG, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JTM, Links TP (2020) Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD010159.
- 90) Verburg FA, Reiners C, Grelle I, Barth H, Fassnacht M, Luster M (2013) Calcium stimulated calcitonin measurement: a procedural proposal *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013 May;121(5), 318-20.

- 91) Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S (2005) Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid*. 2005 Nov;15(11), 1267-72.
- 92) Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B (1997) Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 May;82(5), 1589-93.
- 93) Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G (2002) Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin *Clin Chem* 2002 Sep;48(9), 1505- 10.
- 94) Weber T, Poplawski A, Vorländer C, Dotzenrath C, Ringelband R, Schabram J, Passler C, Zielke A, Schlegel N, Nies C, Krenz D, Jähne J, Schwab R, Bartsch D.K, Binnebösel M, Kemen M, Klinger C, Buhr H, Lorenz K (2022) Preoperative calcitonin testing improves the diagnosis of medullary thyroid carcinoma in female and male patients. *Eur. J. Endocrinol*. 2022, 186, 223-231.
- 95) Wells SA Jr, Asa Sylvia L, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid. Carcinoma *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610.
- 96) Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, Linehan WM, Cooper CW (1978) Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann. Surg*. 1978 Sep;188(3), 377-83.
- 97) Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW (1978) Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland.

Ann Surg.188, 139–141.

98) Wittekind CH, Meyer H.-J. (Hrsg.) (2010): TNM Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, S. 61-62

99) Wolfe HJ, DeLellis RA (1981) Familial medullary thyroid carcinoma and C cell hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1981;Jul;10(2), 351-65.

100) Wolfe HJ, DeLellis RA, Voelkel EF, Tashjian AH jr (1975) Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol Metab. 1975 Dec;41(06), 1076-81.

8. Anhang

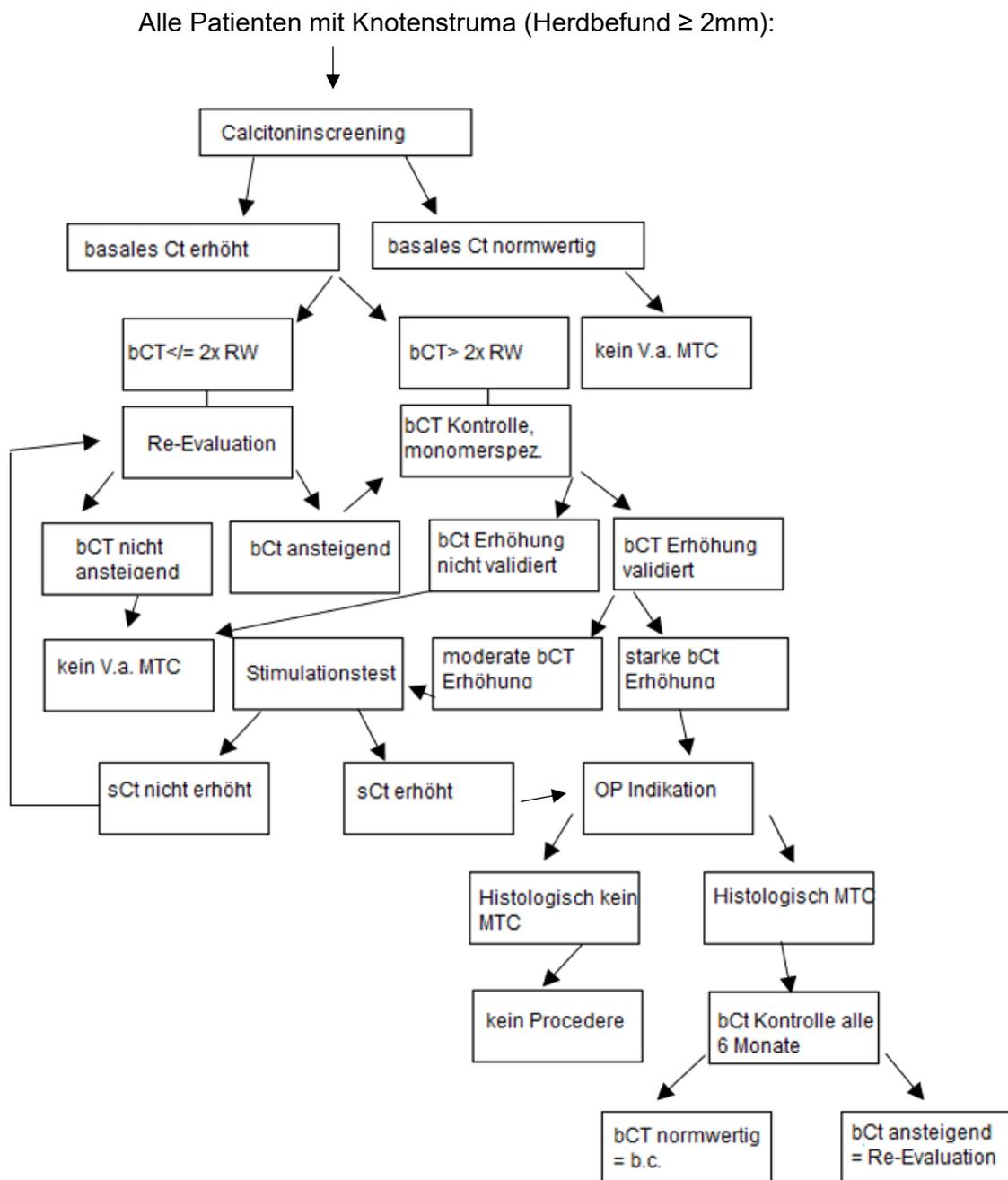


Abb. 5.1: Flussdiagramm zum Procedere im Rahmen einer möglichen SOP; bCT = basaler Calcitoninwert, sCt = stimulierter Calcitoninwert, b.c. = biochemical cure, 2xRW = doppelter Referenzwert.

Studie	bCt (w)	bCt (m)	bCt(nd)	sCt (w)	sCt (m)	sCt (nd)
Doyle et al.(2009)			7 pg/ml	90 pg/ml	131 pg/ml	
Elisei et al. (2004)			20 pg/ml			60-120 pg/ml (Pg)
Frank-Raue et al. (2018)	30 pg/ml	60 pg/ml				
Fugazzola et al. (2021)	30 pg/ml	34 pg/ml		79 pg/ml	466 pg/ml	
Görges et al (2015)	10 pg/ml	15 pg/ml		90 pg/ml	131 pg/ml	
Karges et al. (2004)			10 pg/ml			100 pg/ml (Pg)
Machens et al. (2009)	20-50 pg/ml	100-250 pg/ml		100 pg/ml	500 pg/ml	
Rink et al. (2009)			15 pg/ml			80 pg/ml (Pg)
Saller et al. (2002)			10 pg/ml			100 pg/ml (Pg)
Vierhapper et al. (1997)			6 pg/ml			100 pg/ml (Pg)
Vierhapper et al. (2005)			10 pg/ml	100 pg/ml	100 pg/ml	
Weber et al. (2022)	7,9 pg/ml	15 pg/ml				

Tabelle 5: Übersicht der in dieser Arbeit zitierten Referenzwerte mit ergänzenden Angaben aus der Ursprungsliteratur. bCt = basales Calcitonin, sCt = stimuliertes Calcitonin, pg = Pikogramm, ml = Milliliter, w = weiblich, m = männlich, nd = nicht differenziert, Pg = Pentagastrintest

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aminosäurestruktur des humanen Calcitoninmoleküls	S. 11
Abb. 2: Schematische Darstellung Gruppeneinteilung des Basiskollektivs	S. 33
Abb. 3.0: Basale Calcitoninwerte Gruppe B	S. 34
Abb. 3.1: Basale Calcitoninwerte Gruppe C	S. 35
Abb. 3.2: Basale Calcitoninwerte Gruppe D	S. 37
Abb. 3.3: Laborwerte (präoperativ) in pg/ml Gruppe D	S. 37
Abb. 3.4: Altersverteilung der Patienten mit gesichertem MTC	S. 42
Abb. 3.5: Altersverteilung der Patienten in Gruppe B und C	S. 43
Abb. 3.6: Vergleich Altersverteilung sporadisches MTC vs. MEN IIA	S. 43
Abb. 3.7: Prozentuale Altersverteilung Gruppen D und B und C im Vergleich	S. 43
Abb. 3.8: Sonographie Befund Patient #6 [Tabelle 2]	S. 44
Abb. 3.9: Übersicht über Anzahl der postoperativen Komplikationen	S. 46
Abb. 4: sporadische vs. hereditäre Form des MTC anhand RET- Protoonkogen- Bestimmung	S. 47
Abb. 4.1: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit auffälligem Initialscreening	S. 48
Abb. 5.1: Flussdiagramm zum Procedere bei Patienten mit Calcitonin-Screening	S. 91
Abb. 5.2: Fragebogen zur Erhebung der Störfaktoren des Calcitonin-Screenings	S. 92

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechtliche Differenzierung der Kollektive	S. 35
Tabelle 2: Befunde Gruppe D (Histopathologie, Biochemical Cure, RAS Protoonkogen Analyse)	S. 38
Tabelle 3: Falldaten Patientenkollektiv Gruppe D	S. 39
Tabelle 4: Zusammenstellung der ermittelten MTC-Quoten in verschiedenen Studien zum hCt-Screening bei nodulärem Schilddrüsenbefund	S. 63
Tabelle 5: Übersicht der in dieser Arbeit zitierten Referenzwerte mit ergänzenden Angaben aus der Ursprungsliteratur	S. 93

8.3 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
Abb.	Abbildung
ACE	American College of Endocrinology
Ala	Alanin
AME	Associazione Medici Endocrinologi
AS	Aminosäure(n)
Asn	Asparagin
Asp	Aspartam
ATA	American Thyroid Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
b.c.	biochemical cure
bCT/bCt	basaler Calcitoninwert
bp	Basenpaare
BTA	British Thyroid Association
CA	Calcium(gluconat 10%)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCH	C-Zell Hyperplasie
CEA	Carcino-embryonales Antigen
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
Cpm	counts per minute
Ct	Calcitonin
CT	Computertomographie
CTR	Calcitoninrezeptor
Cys	Cystein
d	day/Tag
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
€	Euro
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ETA	European Thyroid Association
f	female
FMTC	familiäres-non-MEN MTC
g	Gramm
G	Gauge
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
hCT	humorales Calcitonin
HE	Hämatoxylin/Eosin
His	Histidin
¹²⁵ I	¹²⁵ Iodine (Radioisotop)
ICMA	Immunchemiluminometrischer Assay
Ile	Isoleucin
IRMA	Immunradiometrischer Assay
i.v.	intravenös
l	Liter
kg	Kilogramm
kg/KG	Kilogramm Körpergewicht
LA	Lymphadenektomie
Leu	Leucin
LK	Lymphknoten
Lys	Lysin
LYS	Life Years Saved
[m]	männlich/male
max	maximal
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MEN IIa	multiple endokrine Neoplasie Typ 2a (Typ IIa)
MEN IIb/III	multiple endokrine Neoplasie Typ 2b (Typ IIb)/ III

Met	Methionin
mg	Miligramm
Min	Minuten
ml	Milliliter
mM	millimolar
mm	Milimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	medullary thyroid carcinoma = medulläres Schilddrüsenkarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	Neck Dissection
ng	Nanogramm
NH ₂	Aminogruppe/aminoterminales Ende
nm	Nanometer
NPV	negativ prädiktiver Wert
OP	Operation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pg	Pikogramm
PG	Pentagastrin
Phe	Phenylalanin
p.i.	post iniectioem
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPV	positiver Vorhersagewert
Pro	Prolin
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTH	Parathormon
RET	REarranged during Transfection
RIA	Radioimmunassay
S.	Seite
s	Sekunden
sCT	stimuliertes Calcitonin
Ser	Serin
SOP	standard operating procedure

Stimul.	Stimulationstestung
^{99m} Tc	Technetium-99m
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
Tab.	Tabelle
TcO ₄	Technetium-99m-Perotechnetat
Thr	Threonin
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TSH	Thyreotropin
TTX	Thyreoidektomie
Tyr	Tyrosin
UICC	Union internationale contre le cancer
V	Vena
V.a.	Verdacht auf
Val	Valin
[w]	weiblich
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
y	years (Alter)
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
4CLA	four-compartment lymphadenectomy

9. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht ohne den Beitrag der Personen zustande gekommen, denen ich an dieser Stelle gerne danken möchte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. Görges dafür, dass er mich als Doktorandin aufgenommen und mit grenzenloser Geduld stets freundlich und optimistisch betreut hat.

Dank geht ebenfalls an Frau Sandra Schneider, die den Kontakt zu Herrn Prof. Dr. med. Görges vermittelt hat.

Ich danke dem Praxisteam der Gemeinschaftspraxis für Nuklearmedizin in Duisburg für die Unterstützung meiner Archiv- und Laborbuch- Recherchen und das Bereitstellen von Räumlichkeiten und Kaffee.

Ich danke meinem Vater für die Vermittlung des Ehrgeizes vor ihm einen Dokortitel zu verdienen, was mir stets ein Ansporn war.

Ich danke Frau Karin Fries und Frau Isabel Katte für das bereitwillige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich danke meinem Ehemann Stefan Fries für die große Unterstützung durch Übernahme der Care-Arbeit, die mir Freiräume zum Schreiben dieser Arbeit ermöglichte. Danke für das Korrekturlesen, die Hilfe in Excel und die moralische Unterstützung, ohne die ein Fertigstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Und ich danke meinen Kindern, die mir meine Abwesenheit durch die Arbeit an dieser Dissertation verziehen haben.

10. Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.