

Der Schilddrüsenknoten und der Stellenwert der Tumormarkerbestimmung

Thyroid Nodule and the Value of Tumormarkers

Autor

R. Görge, A. Bockisch

Institut

Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen

Schlüsselwörter

- Tumormarker
- Schilddrüsenknoten
- Thyreoglobulin
- Kalzitinin
- Screening
- Pitfalls

Key words

- tumour marker
- thyroid nodule
- thyroglobulin
- calcitonin
- screening
- pitfalls

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1076853
 Der Nuklearmediziner 2008; 31:
 228–236
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 723-7065

Korrespondenzadresse

PD Dr. Rainer Görge
 Klinik für Nuklearmedizin
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstr. 55
 45122 Essen
 Tel.: +49/201/723 2013
 Fax: +49/201/723 5964
 rainer.goerges@uni-due.de

Zusammenfassung



Thyreoglobulin (hTg) wird nach vorherrschender Meinung der Fachgesellschaften nicht als Tumormarker zur Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten empfohlen; der Überlappungsbereich zwischen den Werten bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und benignen Schilddrüsenknoten ist hierfür zu groß. Auch andere benigne Schilddrüsenerkrankungen, bei denen die Integrität der Thyreozyten gestört ist – z.B. Knoten oder floride Entzündungsprozesse – führen mitunter zu deutlich (bis vierstellig und selten auch mehr) erhöhten Werten. Dennoch kann im Einzelfall die hTg-Bestimmung auch vor Thyreoablation hilfreich sein, beispielsweise zum „Screening“ auf ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) bei Vorliegen eines CUP-Syndroms und suspekter thyreoidaler Herdbefunde oder zwecks Erhebung eines präoperativen Ausgangswertes, um im Falle eines DTC die Validität der hTg-Messung als Nachsorge-Tumormarker einzuschätzen. Jede hTg-Messung erfordert zusätzlich ein Verfahren zur Erkennung einer etwaigen Störmöglichkeit (insbesondere interferierende Anti-hTg-Autoantikörper), wobei beide diesbezüglich angewandten Methoden (Recovery-Test, direkte TAK-Messung) Vor- und Nachteile besitzen.

Kalzitinin (hCt) ist bei optimaler Testdurchführung und Werteinterpretation als relativ zuverlässiger und spezifischer Marker für ein MTC oder eine neoplastische C-Zell-Hyperplasie anzusehen. Bevorzugt sollten Two-Site-Assays mit weitgehender Spezifität für die reife (monomere) Kalzitininform verwendet werden. Aber auch dann können einige Einflussparameter zu falsch hohen Werten führen (z.B. Niereninsuffizienz, Einnahme von Protonenpumpenhemmern, mit „physiologischer“ C-Zell-Neoplasie einhergehende Schilddrüsenveränderungen wie Autoimmunthyreoiditis). Die Sektion Schilddrüse der Deut-

Abstract



According to common scientific opinion thyroglobulin (hTg) is not recommended as a tumor marker for clarifying the dignity of thyroid nodules, due to a strong overlap between values of differentiated thyroid carcinoma (DTC) and benign thyroid nodules. Moreover, other benign thyroid diseases with cellular lesion, i.e. nodules and overt inflammation, lead to significantly increased thyroglobulin values (values in a four-digit range and even more in very rare cases). The determination of hTg before thyroid ablation can be a useful “screening marker” for patients with CUP-syndroms and suspicious thyroid lesions to identify subjects suffering under DTC. Furthermore, in the case of DTC preoperatively measured hTg will help to validate and evaluate hTg values in the follow-up of these patients. hTg determination can be disturbed by methodological artefacts, in particular by interfering anti-hTg auto-antibodies. For the authentication of hTg values anti-hTg auto-antibody measurement and/or recovery testing is therefore essential although both methods have advantages and disadvantages in that respect.

Calcitonin (hCt) is a relatively reliable and specific marker for medullary thyroid carcinoma (MTC) or neoplastic C-cell hyperplasia provided that optimal techniques and appropriate interpretation of test results are applied. The use of two-site assays with a high specificity for the monomer molecule is advised, but false-positive values can still occur, i.e. in renal insufficiency, during therapy with proton pump inhibitors, in goiters with “physiological” C-cell hyperplasia and in autoimmune thyroiditis. The Thyroid Section of the German Society of Endocrinology recommends hCt-screening for patients with nodular goiter although some questions regarding epidemiology, health economy and methodology are not resolved yet. Basal hCT values ex-

schen Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt ein Kalzitonscreening bei Struma nodosa, wobei allerdings einige epidemiologische, gesundheitsökonomische und methodische Fragen noch nicht vollständig geklärt sind. Während Basalwerte über 100 pg/ml (bei Ausschluss von Einflussparametern für artifizielle Kalzitonerhöhung) hochgradig für ein MTC sprechen, wird bei Werten zwischen der oberen Normgrenze und 100 pg/ml ein Stimulationstest empfohlen. Bei stimulierten Werten < 100 pg/ml ist zunächst ein kontrolliertes Zuwarten vertretbar, bei darüberliegenden Werten muss eine Thyreoidektomie erwogen werden. Im Falle eines vorliegenden MTC lässt sich durch eine frühzeitige OP die Prognose verbessern, allerdings impliziert dieses Vorgehen eine nicht unerhebliche Quote unnötiger Operationen. Bei einer gezielten Kalzitininbestimmung nur bei echoarmen Knoten sowie Ausschluss von Knoten, die szintigrafisch eindeutig fokalen Autonomien entsprechen, wird die Kosten-Nutzen-Relation günstiger. Allerdings werden dann einige Fälle wie (z.B. in der Regel noch kurativ behandelbare) Mikrokarzinome nicht erfasst.

ceeding 100 pg/ml are highly predictive for MTC after exclusion of the reasons mentioned above which can cause artificially increased calcitonin values. Basal hCt measurements between the upper normal range and 100 pg/ml should be repeated under a pentagastrin stimulation test. In case of stimulated values < 100 pg/ml a controlled follow-up is justifiable whereas thyroidectomy should be considered when stimulated values are higher than 100 pg/ml. Surgery of MTC at an early stage can improve prognosis although a certain amount of non-necessary surgical interventions have to be accepted. The cost-benefit ratio will change for the better when hCt determination is targeted for hypoechogenic nodules after exclusion of distinct autonomous adenoma. However this implies that in certain cases microcarcinoma (which could be cured in case of detection in such early stage) will not be detected.

Hinsichtlich der zentralen Bedeutung der schilddrüsenpezifischen Tumormarker Thyreoglobulin (hTg) und Kalzitinin (hCt) für die Therapieüberwachung und Nachsorge der thyreoidalen Follikelzell- bzw. der C-Zell-Karzinome nach stattgehabter Schilddrüsenablation besteht ein weitgehender Konsens der Fachgesellschaften (Übersichten bei [16, 17, 32]). Dagegen wird der Stellenwert der hCt-, vor allem jedoch der hTg-Bestimmung für die Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten weitaus kontroverser beurteilt. Der folgende Artikel fokussiert auf den Einsatz der hTg- und hCt-Messung als Tumormarker bei der Struma nodosa. Der Stellenwert der hTg-Bestimmung in der Evaluierung bestimmter benignen Schilddrüsenprozesse (Differenzialdiagnose der konnatalen Hypothyreose, v.a. Hyperthyreosis factitia, Aktivitätsmarker für destruierende Schilddrüsenprozesse wie z.B. subakute oder Amiodaron-induzierte Thyreoiditis) ist nicht Thema dieses Aufsatzes.

Thyreoglobulin



Indikationen und Stellenwert

Thyreoglobulin (hTg) ist ein Iodoglykoprotein mit einem mittleren Molekulargewicht von 660 kDa, das ausschließlich von den Thyreozyten bzw. den von Thyreozyten abstammenden Tumorzellen produziert wird und dort als Matrix für die Synthese der Schilddrüsenhormone und Speicherform für dieselben dient. Erst mit der Entwicklung spezifischer, vor allem radioimmunologischer Assays in den 60er-Jahren konnte die Messsensitivität so weit gesteigert werden, dass der Nachweis von hTg im Blut Gesunder möglich wurde. Der Referenzbereich Schilddrüsen gesunder (95%-Perzentile) wird in Deutschland zumeist mit 0 bis ca. 50 ng/ml angegeben; eine klinisch relevante Geschlechtsabhängigkeit besteht nicht. Selbst bei Normalpersonen besteht eine hohe Variabilität. Beispielsweise wurde eine inverse logarithmische Beziehung zwischen der Iodzufuhr und den hTg-Werten beobachtet, weswegen die hTg-Bestimmung auch als aussagefähiger Marker für den Iodversorgungsgrad angesehen wird [31]. Einflussparameter, die zu einer längeren bzw. kurzfristigen Erhöhung der hTg-Werte führen, sind metabolische Stimulatoren der Thyreozyten (TSH, TRAK, hCG) oder physikalische Einwirkungen auf die Schilddrüse (Punktion, ionisierende Strahlen etc.).

Bei verschiedenen Schilddrüsenkrankungen werden deutlich erhöhte hTg-Mengen in das Blut freigesetzt, insbesondere bei nahezu allen differenzierten, von den thyreoidalen Follikelzellen abstammenden Karzinomen (DTC). Aber auch zahlreiche benigne Schilddrüsenkrankungen gehen mit erhöhten hTg-Spiegeln einher (z.B. Struma, Schilddrüsenknoten, Hyperthyreose, Thyreoiditiden). Hierbei besteht ein großer Überlappungsbereich zwischen benignen und malignen Prozessen. Bei Schilddrüsen gesunden sowie bei unterschiedlichen Schilddrüsenkrankungen weist das zirkulierende hTg eine molekulare Heterogenität auf, die beispielsweise in einem unterschiedlichen Iodierungsgrad bzw. in Epitopunterschieden besteht [10, 21, 40]. Allerdings sind auf derartigen Strukturmerkmalen basierende Assays, die eine verlässliche selektive Differenzierung von tumorspezifischem hTg erlauben, derzeit nicht in Sicht.

Zwischen Schilddrüsenvolumen und hTg-Spiegel besteht eine – wenngleich nicht enge – Korrelation: als „Faustregel“ fanden Rink et al. [33] bei einer euthyreoten Struma diffusa im Mittel etwa einen hTg-Wert [ng/ml], welcher dem Strumavolumen [ml] entsprach, bei allerdings großer Streuung. Wesentlich stärker und in überproportionaler Weise erhöht allerdings die Ausprägung eines nodulären Umbaus den hTg-Spiegel, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten zeigten (► **Tab. 1**). Bei Anwendung eines Cutoff-Wertes von 1000 ng/ml berechneten Rink et al. [33] bei der Struma nodosa einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 40% für das Vorliegen eines DTC, während Tamizu et al. [42] auf 71% (PPV) bzw. 73% (NPV) kamen bei einer Sensitivität von 20% und Spezifität von 96% (in einer ROC-Analyse zeigte die ²⁰¹Tl-Szintigrafie vergleichsweise bessere Ergebnisse). In einer weiteren japanischen Studie [28] wurde bei einem identischen Cutoff-Wert von 1000 ng/ml für die Dignitätsabklärung von Solitärknoten eine Sensitivität von 57% und Spezifität von 86% ermittelt. Allerdings lassen sich diese japanischen Daten wegen der Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie und Iodversorgung nicht ohne weiteres auf deutsche Verhältnisse übertragen.

Im Vergleich zur Nodularität erwiesen sich das Vorliegen einer Autonomie oder eines Morbus Basedow als schwächere Einflussparameter. Bei Autoimmunthyreoiditiden fanden Rink et al. [33] niedrigere hTg-Werte als beim Normalkollektiv, wogegen Moriyama et al. [25] den Fall einer hochfloriden Auto-

Tab. 1 hTg-Wertebereiche [ng/ml] bei unterschiedlichen Schilddrüsensituationen

Quelle	Gerfo et al. 1979	Edmonds 1988	Rink et al. 2000
Schilddrüsengesunde	12 (0–42) n = 69	14 (0–70) n = 144	7 (0–53) n = 250
euthyreote Struma diffusa	keine Angaben	keine Angaben	11 (0–51) n = 50
Struma nodosa (benigne)	107 (15–700) n = 74	bis ca. 1 000 n = 55	64 (1–3 520) n = 91
Struma nodosa (maligne)*	94 (24–500) n = 23	keine Angaben	75 (1–18 500) n = 17
Struma nodosa (Autonomie)**	keine Angaben	keine Angaben	51 (2–381) n = 60
M. Basedow ohne Knoten***	keine Angaben	keine Angaben	58 (1–920) n = 30

Median (Range); n = jeweils untersuchte Fallzahl

* bei den Patienten mit histologisch gesichertem DTC lagen in einigen Fällen Metastasen vor (z. B. im Falle des höchsten Wertes von 18 500 ng/ml);

** TSH stets < 0,3 mU/ml;

*** manifest hyperthyreot

immunthyreoiditis beschreiben, bei der es sogar zu Werten von über 20 000 ng/ml kam. Allerdings sind bei Autoimmunthyreopathien mit hohen Antithyreoglobulin-Autoantikörperspiegeln interferierende Effekte bei der hTg-Messung möglich (s. Abschnitt hTg – Methodische Aspekte). Bei nichtimmunogenen Thyreoiditisformen sind die hTg-Werte in Abhängigkeit von der Floridität üblicherweise deutlich erhöht. Deswegen muss hTg als „Marker für die morphologische Integrität“ der Schilddrüse im allgemeinen Sinne angesehen werden.

Wegen dieser weitreichenden Überlappungen wird – von wenigen Ausnahmen abgesehen – die Bestimmung von hTg als Tumormarker von der überwiegenden Zahl der Autoren und auch von fast allen internationalen Fachgesellschaften erst nach stattgehabter Thyreoidektomie als sinnvoll erachtet. Die meisten Studien zu dieser Thematik stammen aus den 80er-Jahren; insbesondere zeigten sie eine deutliche Unterlegenheit der hTg-Bestimmung im Vergleich mit der Feinnadelpunktion bei der Dignitätsabklärung.

In ausgewählten Fällen kann die hTg-Bestimmung vor Thyreoidektomie dennoch eine Entscheidungshilfe bezüglich des Vorliegens eines DTC liefern. So beispielsweise, wenn bei einem metastasiertem Tumorleiden mit unbekanntem Primarius („CUP-Syndrom“) differenzialdiagnostisch (suspekter Schilddrüsenknoten?) auch ein DTC zur Debatte steht: hier lenkt ein sehr hoher hTg-Wert der Verdacht auf ein DTC als Primarius [11, 29, 38]. Insbesondere bei Knochenmetastasen sind fast immer exzessiv hohe Werte messbar [11]. Shah et al. [38] ermittelten für die hTg-Bestimmung bei fernmetastasierten Patienten mit CUP und Struma nodosa einen positiven Vorhersagewert von 81% und einen negativen Vorhersagewert von 100%. Bei einem hTg-Cutoff von 4000 ng/ml fanden sich in Kontrollkollektiven bei Panza et al. [29] sowie Rink et al. [33] (Struma nodosa mit histologischem Malignomausschluss; insgesamt n = 382 Patienten) in keinem Fall falsch positive Diagnosen. Eine klinische Relevanz besitzt die Identifizierung von DTC-Patienten deswegen, weil in diesen Fällen natürlich spezifische Behandlungsoptionen (Radioiodtherapie, TSH-Suppression) zum Einsatz kommen, die sich entscheidend auf den Krankheitsverlauf auswirken. Niedrige hTg-Werte garantieren zwar keinen DTC-Ausschluss, kommen aber – zumindest im Falle eines iod-speichernden, fortgeschritten metastasierten DTC – äußerst selten vor.

Spencer und Wang [41] empfehlen darüber hinaus, bei Patienten mit suspekten Schilddrüsenknoten präoperative Tg-Werte abzunehmen, um im Falle eines DTC für die spätere Nachsorge einen Anhaltspunkt zu gewinnen, ob das respektive Karzinom überhaupt in nennenswertem Umfang hTg freisetzt (bei einem niedrigen bzw. im Referenzbereich liegenden präoperativen hTg-Wert wären dann Zweifel an der Aussagekraft der post-

operativen hTg-Bestimmung als Tumormarker geboten). Da eine Feinnadelpunktion zur transienten Serum-hTg-Erhöhung führen kann, sollte diese hTg-Abnahme vor der Punktion oder frühestens 2 Wochen später erfolgen [1]. Ein verlässlicher prognostischer Wert die präoperativen hTg-Bestimmung bezüglich Tumorausdehnung und Krankheitsverlauf konnte dagegen von Guarino et al. [19] nicht festgestellt werden.

Durch eine exogene TSH-Suppression lässt sich der hTg-Wert bei nicht-autonomer Knotenstruma signifikant senken [Rink et al. 2000]. Die Dokumentation des Abfalls initial erhöhter hTg-Werte unter einer eingeleiteten Levothyroxinmedikation, wie sie von Morita et al. [24] als hochsignifikanter Parameter zur Selektion von Respondern hinsichtlich eines Verkleinerungseffektes vorgeschlagen wurde, hat sich nicht verbreitet. Von einigen Autoren wird die Einbeziehung der hTg-Bestimmung in das Follow-up von Patienten mit Struma nodosa empfohlen, die sich in ihrer Kindheit einer Bestrahlung der Halsregion (zumeist aufgrund von Lymphomen) unterziehen mussten und daher einer besonderen Risikogruppe angehören [22, 37].

In den von der amerikanischen National Academy of Clinical Biochemistry publizierten Laborleitlinien für Schilddrüsenerkrankungen [1] wird im Kapitel zur Schilddrüsenfeinnadelpunktion am Rande auch die hTg-Bestimmung erwähnt als Followup-Parameter von Patienten mit Schilddrüsenknoten, bei denen kein konklusiver feinnadelpunktionszytologischer Befund erhältlich ist. Als Hinweise auf mögliche Malignität werden hier ein progressives Knotenwachstum sowie ein Anstieg der Werte der seriellen hTg-Bestimmung aufgeführt. In einem Kommentar hierzu [30] wurde allerdings entgegnet, dass ein solches Vorgehen nicht-evidenzbasiert ist und Fachgesellschaften wie die British Thyroid Association die hTg-Bestimmung zur Abklärung von Schilddrüsenknoten dezidiert abempfehlen. Dennoch beziehen einer aktuelleren Umfrage zufolge in Deutschland – je nach individueller Befundkonstellation – ca. 10 bis 20% der Schilddrüsenspezialisten die hTg-Bestimmung in die diagnostische Aufarbeitung der Struma nodosa mit ein [6]; für die hCt-Bestimmungen lag der Quote im Vergleich hierzu je nach Konstellation bei bis zu 46% aller befragten Experten.

Methodische Aspekte

Die hTg-Bestimmung erfolgt üblicherweise aus einer Serumprobe; auch die Messung aus Zystenflüssigkeit (z. B. mit zusätzlicher PTH-Bestimmung zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer seltenen Nebenschilddrüsenzyste) oder Feinnadelpunkten (z. B. aus suspekten Halslymphknoten) kann in bestimmten Fällen indiziert sein. Überwiegend werden heutzutage immunometrische Assays verwendet (IRMA, ICMA, IEMA). Hochsensitive Assays, deren funktionelle Sensitivität deutlich unterhalb von

0,5 ng/ml liegt, sind zwar heutzutage kommerziell verfügbar, aber hauptsächlich in der Nachsorge mutmaßlich kurativ behandelter Schilddrüsenkarzinom-Patienten sinnvoll und für die hTg-Bestimmung bei der Struma nodosa nicht relevant.

Zwischen den Assays unterschiedlicher Anbieter kann eine hohe Variabilität der gemessenen hTg-Werte bestehen, die selbst nach Einführung der europäischen Referenzpräparation CRM-457 in einigen Fällen noch beachtlich ist. Die Gründe liegen u. a. in der Selektivität/Affinität der jeweiligen Assay-Antikörper zu den relevanten Epitopen der vorkommenden hTg-Moleküle. Insbesondere bei der sequentiellen („seriellen“) hTg-Bestimmung in der Schilddrüsenkarzinomnachsorge sollte daher möglichst im selben Assaysystem gemessen werden. Die wichtigsten Fallstricke bei der hTg-Messung sind der High-Dose-Hook-Effekt sowie interferierende Anti-Tg-Autoantikörper (TAK).

Der High-Dose-Hook-Effekt führt bei immunometrischen Assays im Falle einer sehr hohen Analytkonzentration ($>> 1000$ ng/ml, typischerweise erst bei Überschreitung des oberen funktionellen Assaybereiches um über das 100-fache) zu falsch niedrigen Messwerten: wenn die im Test angebotene Antikörpermenge nicht mehr ausreicht, um in jedem Fall mit den Analytmolekülen einen vollständigen Sandwichkomplex zu bilden, dann bilden sich zunehmend Komplexe aus Analyt und jeweils einem Antikörper, die jedoch nicht mehr zu einem Messsignal führen. So ist bei weiter steigenden Analytkonzentrationen nicht nur ein Abflachen der Kurve zu beobachten, welche die Beziehung zwischen Analytkonzentration und Detektionssignal wiedergibt, sondern sogar eine Abnahme des Signals (da der Anteil der Komplexe aus Analyt und freiem, signalvermittelnden Antikörper wächst, welcher vor der Messung ausgewaschen wird). Bei modernen Zweischrittassays wird das überschüssige, nicht an den Festphasenantikörper gebundene Antigen vor dem Zufügen des zweiten Antikörpers durch zwischengeschaltete Waschprozeduren entfernt und somit die Messung falsch negativer Werte vermieden. Natürlich liegen die gemessenen hTg-Werte bei entsprechendem Antigenüberschuss dann weiterhin oberhalb des funktionellen Assaybereiches, dieser Tatbestand ist jedoch erkennbar und führt zur Wiederholung der Messung in entsprechend verdünnten Proben.

Häufiger bereiten allerdings interferierende TAK im Serum des Patienten Probleme, die – selbst bei relativ niedrigen TAK-Spiegeln – bei Einsatz von immunometrischen hTg-Assays dazu führen können, dass trotz einer großen Menge hTg-freisetzenden Tumorgewebes nur sehr niedrige Serumwerte gemessen werden (bei einem kompetitiven RIA können dagegen falsch hohe Werte vorkommen). Unter Experten ist umstritten, welche Methode am besten geeignet ist, derartige Interferenzen aufzudecken bzw. die gemessenen hTg-Werte zu authentifizieren. Angloamerikanische Autoren wie Spencer u. Wang [41] halten Wiederfindungsteste (Recovery-Teste) für ungeeignet, da sie – zumindest in der derzeit verbreiteten Durchführungsweise – trotz hoher TAK-Spiegel häufig unauffällige Ergebnisse liefern. Sie erklären dies durch Epitopunterschiede zwischen dem aus Schilddrüsenextrakt gewonnenen Recovery-hTg und dem Serum-hTg des Patienten, unzureichende Inkubationszeiten sowie ungünstige Proportionen zwischen zugesetzter Recovery-hTg-Menge und in der Probe enthaltenem hTg sowie TAK. Aus diesem Grund präferieren sie die direkte TAK-Bestimmung. Wiederum bedeuten hohe TAK-Werte nicht zwingend, dass es sich hierbei um mit den Assay-Antikörpern interferierende Autoantikörper handeln muss. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass Assays verfügbar sind, deren monoklonale Anti-

körper an Epitope des hTg-Moleküls binden, die für die Autoimmunogenität nur eine unwesentliche Rolle spielen sollen.

Nach Ansicht von Mariotti et al. [23] könnte ein niedriger hTg-Messwert bei hohem TAK-Spiegel, aber ungestörtem Wiederfindungstest auch dadurch bedingt sein, dass die zirkulierenden hTg-TAK-Komplexe durch das retikuloendotheliale System des Patienten beschleunigt eliminiert werden (im Vergleich zu den nicht mit TAK komplexierten hTg-Molekülen). Zur weiteren Untersuchung dieses Phänomens haben wir Verdünnungsversuche mit hTg-positiven, aber TAK-negativen Seren und hTg-negativen, aber TAK-hochpositiven Seren von DTC-Patienten mit aktiver Metastasierung durchgeführt [18]. Die Ergebnisse belegen, dass niedrige hTg-Werte in Gegenwart von TAK nicht nur durch eine beschleunigte endogene Eliminierung der zirkulierenden hTg-TAK-Komplexe erklärbar sind, sondern dass tatsächlich In-vitro-Interferenzen eine Rolle spielen. Unter Umständen werden durch modifizierte Wiederfindungsteste („Low-Dose-Recovery“) derartige In-vitro-Interferenzen zukünftig besser erkennbar sein.

Bei der hTg-Bestimmung sind daher zusätzliche Verfahren zur Aufdeckung einer etwaigen Störmöglichkeit und zur Bestätigung des Ergebnisses obligatorischer Bestandteil der Untersuchung und nicht gesondert berechnungsfähig. Laut Auskunft der Bundesärztekammer und der KBV (Kölner Kommentar zum EBM) dürfen zu diesem Zweck sowohl eine TAK-Bestimmung als auch ein Wiederfindungstest durchgeführt werden. Die Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin führt beide Methoden auf [5]. Ein Vorteil des Wiederfindungstestes ist es, dass er gleichzeitig anderweitige Störungen und einen etwaigen Hook-Effekt erkennen hilft [45]. Auch wenn mit der TAK-Bestimmung keine Unterscheidung zwischen interferierenden und nichtinterferierenden TAK möglich ist, sollte ein niedriger hTg-Wert in Gegenwart erhöhter TAK mit Vorsicht interpretiert werden.

Kalzitinin



Kalzitinin (hCt) ist ein von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildetes Polypeptid und zirkuliert in zahlreichen Formen (Monomere, oxidierte Monomere, Dimere, höhermolekulare Formen und Präkursoren) im Blut. Dementsprechend können die gemessenen hCt-Werte – in Abhängigkeit von der Spezifität des verwendeten Assays für die zirkulierenden Moleküle – von Assay zu Assay deutlich variieren (siehe Abschnitt hCt – Methodische Aspekte). Das menschliche reife, monomere Kalzitinin besteht aus 32 Aminosäuren (Molekulargewicht ca. 3400 D). Eine ektope Produktion von monomerem Kalzitinin, welche zu einer relevanten Verfälschung der Messergebnisse bei Einsatz eines entsprechend spezifischen Assays führt, konnten wir beim gesunden Menschen ausschließen [14]. Zu den metabolischen Effekten, die bei Patienten mit exzessiv erhöhten Kalzitininwerten auftreten können, gehören Diarrhö oder Flush; die physiologische endokrine Bedeutung von Kalzitinin ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Einen entscheidenden Stellenwert besitzt die Bestimmung von Kalzitinin in der Diagnostik und Therapiekontrolle des C-Zell-Karzinoms (medulläres Schilddrüsenkarzinom, MTC), welches bei Erwachsenen 2–10% aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht und im Regelfall mit einer signifikant gesteigerten Sekretion dieses Peptids einhergeht. Allerdings ist eine Kalzitininhypersekretion kein vollständig spezifischer Tumormarker für das MTC,

sondern wird – wesentlich seltener – auch von anderen Neoplasien (z. B. einigen kleinzelligen Bronchial-, Mundboden-, Mamma- oder Magenkarzinomen, Phäochromozytomen und anderen neuroendokrinen Tumoren sowie bei Leukämie) sezerniert. Ferner können bei verschiedenen benignen Erkrankungen oder durch exogene Substanzen verursacht deutlich erhöhte hCt-Werte auftreten (s. u.). Weitere Marker, die häufig immunhistochemisch beim MTC nachweisbar sind und prinzipiell auch im zirkulierenden Blut messbar sind, sind CEA (karzinoembryonales Antigen) und Chromogranin A. Beide Marker besitzen jedoch eine deutlich geringere Spezifität für das MTC.

Das MTC kommt in ca. 70% der Fälle sporadisch und in 30% familiär vor. Vorstufe des familiären C-Zell-Karzinoms ist die neoplastische (hereditäre) C-Zell-Neoplasie. Davon unterschieden werden muss die nichtneoplastische („physiologische“) C-Zell-Neoplasie, die bei verschiedenen benignen Konstellationen beobachtet wird: Neugeborene und ältere Menschen, Zustand nach Schilddrüsen-OP, Autoimmunthyreoiditis, in der Umgebung von Tumoren mit Follikelzellursprung, bei Non-Hodgkin-Lymphomen der Schilddrüse, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämien anderer Ursache oder Hypergastrinämie [39]. Rein histopathologisch ist eine Differenzierung zwischen neoplastischer und nichtneoplastischer C-Zell-Neoplasie nicht eindeutig möglich. Hierzu bedarf es der Hinzuziehung der RET-Proto-Onkogen-Analyse, durch die über 95% aller familiären MTC-Formen erfasst werden können, und zwar sogar bereits vor Ausbruch der Erkrankung.

Bei jedem diagnostizierten MTC ist heutzutage eine molekulargenetische Untersuchung des RET-Protoonkogens obligat. Dietlein et al. [7] geben zu bedenken, dass diese bei einem suspekten Ergebnis des Kalzitoninscreenings optimalerweise schon präoperativ erfolgen sollte, da der Nachweis entsprechender Mutationen bereits deutliche Auswirkungen auf das weitere Prozedere hätte (präoperativer Ausschluss eines assoziierten Phäochromozytoms, noch radikaleres chirurgisches Vorgehen als bei sporadischen Formen, Interpretation einer möglichen C-Zell-Hyperplasie als Präkanzerose). Das das familiäre MTC sowohl isoliert („MTC-only-Syndrom“) als auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN2a oder 2b) auftreten kann, ist bei gesicherter familiärer Genese nicht nur ein Familienscreening, sondern auch eine weitere endokrinologische Diagnostik hinsichtlich assoziierter neuroendokriner Tumoren erforderlich.

In den letzten Jahren sind diverse Veröffentlichungen erschienen, die sich mit der Sinnhaftigkeit eines allgemeinen Kalzitoninscreenings bei Struma nodosa befassen ([12], Zusammenfassung bei [4, 20]). Rationale dieses Ansatzes ist, dass es sich hierbei um eine Erkrankung handelt,

- ▶ für die im Frühstadium eine Therapieoption mit guter Heilungschance – nämlich die in einem spezialisierten Zentrum durchgeführte totale Thyreoidektomie mit zervikaler Lymphknotendissektion – verfügbar ist,
- ▶ die dagegen bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung nur noch in 10% der Fälle biochemisch heilbar und bei bereits eingetretener Fernmetastasierung in der Regel nur noch palliativ beeinflussbar ist,
- ▶ für die – zumindest in den initialen Studien – eine relevante Prävalenz in der Bevölkerung ermittelt wurde und
- ▶ für die es mit dem hCt einen geeigneten diagnostischen Marker gibt.

Somit erscheinen die formalen Kriterien eines Screeningprogrammes prinzipiell erfüllt. Die hCt-Bestimmung besitzt bei der neo-

plastischen C-Tell-Hyperplasie sowie beim MTC einen höheren diagnostischen Vorhersagewert als die Feinnadelpunktion.

In einem kürzlich publizierten, evidenzbasierten Konsensuspapier wird das Kalzitoninscreening bei Struma nodosa auch von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie empfohlen [20] wie auch von der European Thyroid Association (ETA). In die Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) wurde das hCt-Screening bislang nicht aufgenommen, obwohl in einer kürzlich publizierten gesundheitsökonomischen Analyse unter den epidemiologischen Bedingungen der USA (deutlich niedrigere Knotenprävalenz als in Deutschland) eine Kosteneffizienz errechnet wurde [3]. Da sich im Falle eines familiären MTC wegen der hohen Penetranz der genetischen Mutationen die Erkrankung klinisch zumeist bereits in den ersten beiden Dekaden manifestiert, werden durch das Kalzitoninscreening bei Knotenstruma in Deutschland weit überwiegend die sporadischen Formen erfasst, deren Altersgipfel in der vierten bis fünften Dekade liegt.

Bei hCt-Werten im Referenzbereich ist eine C-Zell-Neoplasie mit sehr hoher Sicherheit ausgeschlossen. Der Literatur bzw. den Assayherstellangaben zufolge bewegen sich die oberen Normgrenzen Schilddrüsengesunder überwiegend in der Größenordnung 4–6 pg/ml bei Frauen und 10–12 pg/ml bei Männern; bei Assays mit geringerer Spezifität für die monomere hCt-Form werden zumeist höhere obere Normgrenzen angegeben. Bei Kindern sind im Vergleich zu Erwachsenen etwas höhere hCT-Spiegel physiologisch. Bei leicht erhöhten hCT-Basalwerten (etwa zwischen 10 und 20 pg/ml) sollten die Werte zunächst kontrolliert werden (ggf. auch mit einem anderen Assay). Bei Werten zwischen 20 und 100 pg/ml (sowie bei bestätigten Werten zwischen 10 und 20 pg/ml) sollte zunächst ein Stimulationstest durchgeführt werden und das weitere Prozedere in Abhängigkeit von dessen Ausfall erfolgen. Bei bereits basalen hCt-Werten von >100 pg/ml ist ein zusätzlicher Stimulationstest entbehrlich, da sich in diesen Fällen nahezu immer ein Neoplasma sichern lässt; allerdings sollte dann eine Bestätigungsmessung (optimalerweise mit einem anderen Assay) sowie eine zusätzliche CEA-Bestimmung erfolgen. Bei Interpretation der hCt-Werte ist stets die Berücksichtigung etwaiger Einflussparameter erforderlich (▶ Tab. 3).

Stimulationsteste können sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität der Kalzitoninbestimmung steigern. Während im angloamerikanischen Raum vornehmlich Kalzium zur Stimulation eingesetzt wird, wird in Deutschland überwiegend der Pentagastrintest angewendet. Pentagastrin ist ein synthetisches Pentapeptid mit der physiologisch wirksamen C-terminalen Aminosäuresequenz des Gastrins, welches somit ähnlich wie das native Gastrin eine Affinität zu den Gastrinrezeptoren der C-Zellen besitzt. Bei einer C-Zell-Hyperplasie oder einem MTC kommt es zu einer verstärkten Stimulation der Kalzitoninsekretion. Bei stimulierten hCt-Werten <100 pg/ml ist vorerst lediglich ein kontrollierendes Zuwarten erforderlich. Bei Stimulationswerten >100 pg/ml wird bereits eine Thyreoidektomie empfohlen [20]. Allerdings besteht insbesondere bei Stimulationswerten zwischen 100 und 200 pg/ml ein Graubereich, hinter dem sich nicht nur ein MTC, sondern auch eine „physiologische“ C-Zell-Hyperplasie verbergen können (nach [44] immerhin bei über 80% der männlichen Patienten). Nach Costante et al. [4] lag erst bei stimulierten hCt-Werten >1000 pg/ml stets eine MTC vor.

Viele Fragen zum Kalzitoninscreening bei Struma nodosa sind allerdings derzeit noch offen. Während die initialen Studien aus

den 90er-Jahren die Prävalenz eines MTC bei Knotenstruma mit um 1 % ermittelten, wird diese in neueren Studien nur noch halb so hoch oder sogar noch niedriger [4] angegeben, auch wird in neueren Studien ein niedrigerer positiver prädiktiver Wert des hCt-Screenings als initial ermittelt. Ferner ist die Quote unnötiger Operationen recht hoch, welche den Patienten wiederum mit Nebenwirkungen belasten können: so beträgt die Rate permanenter Recurrensparesen bei der totalen Thyreoidektomie mit Halslymphknotendisektion (Primär-OP) selbst in spezialisierten chirurgischen Einrichtungen durchschnittlich 2–3 % [9]. Der das Screening durchführende Arzt muss den Patienten über Risiken und Nutzen ausführlich aufklären, um ihm eine individuelle Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Noch gar nicht in die bisherigen gesundheitsökonomischen Betrachtungen miteinbezogen wurde die Frage, in welchem Turnus bei im Referenzbereich oder im Graubereich liegenden hCt-Werten Kontrollen erfolgen sollten (beispielsweise alle 2 Jahre oder falls sonografisch im Verlauf neue Knoten auffallen?). Ferner gibt es derzeit in Deutschland keine Übereinkunft mit den gesetzlichen Krankenkassen hinsichtlich der Kostenübernahme eines Pentagastrintests, der zur weiteren Abklärung der nicht seltenen Fälle indiziert ist, bei denen der basale hCt-Wert im Graubereich liegt (s. Abschnitt hCt – Methodische Aspekte).

Eine zusätzliche Vorselektion von Kandidaten für ein Kalzitonscreening kann durch Mitberücksichtigung der bildgebenden Diagnostik erfolgen. Bei Untersuchung sonomorphologischer Eigenschaften der Primärtumoren von 19 Patienten mit MTC konnten wir bestätigen, dass die große Mehrheit sich echoarm, mit intranodulären Verkalkungen sowie mit einem fehlenden Halo-Zeichen präsentiert (Saller et al. 2002 b). Der szintigrafische Ausschluss einer Autonomie kann ebenfalls miteinbezogen werden, ist aber bei kleinen Herdbefunden häufig nicht möglich. Dietlein et al. [7] empfiehlt die Beschränkung auf das Kriterium der sonografischen Echoarmut, da die anderen Kriterien bei kleinen Herdbefunden häufig nicht verlässlich erkennbar sind. Ein Nachteil einer derartigen Vorselektion ist, dass nicht – wie bei einem unselektionierten Screening – die Gesamtheit der theoretisch erfassbaren Fälle untersucht wird; durch ein Screening könnten beispielsweise auch medulläre Mikrokarzinome (und sogar die neoplastische C-Zell-Neoplasie) entdeckt werden, selbst wenn sonomorphologisch hierfür noch kein Korrelat fassbar ist.

In Anlehnung an Dietlein et al. [7] wird – forensisch betrachtet – der Verzicht auf ein generelles hCt-Screening bei Struma nodosa bei der derzeitigen Datenlage noch nicht als Behandlungsfehler einzustufen sein, jedoch sollte eine hCt-Bestimmung zumindest dann erfolgen, wenn im o. g. Sinne suspekt erscheinende Schilddrüsenknoten vorliegen. Eine nuklearmedizinische Einrichtung, die ein hCt-Screening bei Struma nodosa durchgeführt, sollte sicherstellen, dass folgende Punkte gewährleistet sind:

- ▶ optimale präanalytische und laborchemische Bedingungen (z. B. Assayauswahl),
 - ▶ Verfügbarkeit von Stimulationstesten,
 - ▶ gute Kenntnisse hinsichtlich der aus den Messergebnissen zu ziehenden Konsequenzen sowie möglicher Einflussparameter auf die Messwerte,
 - ▶ enge Kooperation mit einer für MTC-Operationen ausgewiesenen chirurgischen Klinik sowie mit einer endokrinologischen Institution (z. B. RET-Protoonkogenanalyse mit entsprechender ergänzender Diagnostik hinsichtlich MEN).
- ☉ **Tab. 2** fasst die Indikationen für eine Kalzitoninbestimmung zusammen.

Tab. 2 Mögliche Indikationen für die Bestimmung von Kalzitonin

- Therapie- und Verlaufskontrolle bei MTC oder C-Zell-Hyperplasie
- Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten
- Generelles MTC-Screening bei Struma nodosa
→ Problem: gesundheitsökonomische Kosten- / Nutzen-Relation in Deutschland fraglich.
- Gezielte Kalzitoninbestimmung bei Erfüllung bestimmter sonomorphologischer (z. B. echoarmer Knoten) oder anamnestischer (Hinweise auf und Erkrankungen in der Familie oder MEN) Kriterien
→ Problem: nicht alle Fälle werden erkannt.
- Abklärung eines MTC, wenn intraindividuell bereits anderweitige Manifestationen im Sinne einer MEN 2a oder 2b aufgetreten sind
- Familienscreening bei aufgetretenem MTC oder MEN2-Syndrom (nur bei unklaren Konstellationen der molekulargenetischen Diagnostik)
- Verlaufskontrolle bei anderweitigen, bekanntermaßen kalzitoninpositiven Tumoren
- unklare therapierefraktäre Durchfälle

Methodische Aspekte

Für die hCt-Bestimmung werden diverse kompetitive und nicht-kompetitive (IMA) Assays kommerziell angeboten, die mit verschiedenen Detektionssystemen arbeiten (RIA, IRMA, ICMA, ELISA). In der Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [5] wird die Verwendung von Two-site-Immunoassays mit einer funktionellen Sensitivität von 1 pg/ml empfohlen. Diese niedrige Schwelle ist sicherlich hauptsächlich für die Nachsorge bei operiertem C-Zell-Karzinom relevant. Für ein hCt-Screening ist bereits ein Assay mit funktioneller Sensitivität im mittleren Referenzbereich adäquat. Während einige Assays sowohl für die Bestimmung aus Serum als auch aus EDTA-Plasma ausgelegt sind, erfordern andere deziert Serum- oder Plasmaproben.

Moderne Two-Site-IMAs, die mit monoklonalen Antikörpern arbeiten, können mit hoher Spezifität die monomere hCt-Form erfassen, wobei allerdings der Nichols-Assay, der diesbezüglich eine Art Referenzstatus besaß, seit 2006 nicht mehr erhältlich ist. Andere Assays sollen ebenfalls mit hoher Spezifität das monomere hCt messen [2, 43]. Abgesehen von Variabilitäten bei der Epitopspezifität und Zusammensetzung der verwendeten Antikörper können sich die Assays bezüglich ihrer Kalibrierung unterscheiden. Dementsprechend können Messwerte und Normbereiche verschiedener Assays deutlich differieren (letzte sollten von jedem Labor definiert werden). Im Auftrag der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie findet derzeit eine Validierung verschiedener Assays statt, durch die Aussagen zur Vergleichbarkeit, Korrelation und Spezifität der Assayergebnisse erwartet werden.

Im Vergleich zur hTg-Bestimmung verursachen beim hCt interferierende Autoantikörper sowie High-Dose-Hook-Effekt im klinischen Alltag deutlich seltener Probleme. Eine höhere Bedeutung kommt hier dagegen der Präanalytik zu, spricht: Patientenvorbereitung, Probengewinnung, -transport und -aufbewahrung. Prinzipiell ist die In-vitro-Stabilität von hCt durch Abbau- und Thermolabilitätseffekte begrenzter als bei vielen anderen Analyten, weswegen eine Kühlkette ratsam ist. Sofern die Messung nicht am Tag der Probengewinnung erfolgt, empfiehlt sich ein Einfrieren der abzentrifugierten Probe bei -20°C , wobei ein mehrfaches Auftauen und Wiedereinfrieren vermieden werden sollte. Bei inadäquater Probenbehandlung können falsch niedrige oder sogar falsch negative Messergebnisse vorkommen. „Falsch negative“ Ergebnisse können selten auch trotz

Verwendung sensitiver Assays vorkommen, wenn der Tumor keine oder nur geringe Mengen Kalzitoning sezerniert.

Bei optimaler Präanalytik bereiten dagegen häufiger falsch positive Befunde Probleme. Heterophile Antikörper können selten falsch hohe Werte verursachen. Da stark erhöhte Gastrinspiegel die Kalzitoningsekretion stimulieren, ist es nachvollziehbar, dass unter Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder bei gastrinproduzierenden Tumoren erhöhte Kalzitoningwerte bei Schilddrüsengesunden gefunden werden. Die durch postprandial erhöhte Gastrinspiegel erfolgende Kalzitoningstimulation fällt dagegen geringer aus. Ebenfalls regulatorisch erklärbar ist die Kalzitoninghöhung im Rahmen eines hohen Serumkalziums oder eines Pseudohypoparathyreoidismus; bei letzterem kann ausnahmsweise auch der Pentagastrintest überschießend ausfallen. Bei Konstellationen, die zur eingangs erwähnten, physiologischen C-Zell-Hyperplasie führen, kann eine erhöhte basale und z.T. stimulierte Kalzitoningsekretion auftreten. Unabhängig von mit physiologischer C-Zell-Neoplasie einhergehenden, thyreoidalen Autoimmunprozessen wurden sowohl bei Hyper-, als auch bei Hypothyreose 2- bis 3-fach erhöhte Kalzitoningwerte beschrieben, ohne dass jedoch der für das MTC typische, pathologische Ausfall des Stimulationstestes besteht [27].

Auf die seltene Möglichkeit einer Kalzitoninghypersekretion einschließlich pathologischer Pentagastrinstimulierbarkeit durch einige extrathyreoidale Tumore wurde eingangs bereits hingewiesen. Aber auch bei verschiedenen benignen Erkrankungen wird eine Hyperkalzitoningämie beobachtet. Leberzirrhose geht stadienabhängig mit moderat erhöhten Kalzitoningspiegeln einher. Auch bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen (z.B. mit entzündlicher Komponente, bei zystische Fibrose), bei akuter Pankreatitis sowie bei Intensivpatienten wurden erhöhte Kalzitoningwerte beschrieben. Für die Praxis relevanter sind erhöhte basale Kalzitoningwerte sowie eine überschießende Pentagastrinstimulierbarkeit bei terminaler Niereninsuffizienz [26, 34]. Eine Zusammenfassung dieser und weiterer Einflussparameter auf die gemessenen hCt-Werte ist **Tab. 3** zu entnehmen. Bezüglich dieser Faktoren muss zur Diskriminierung einer artifiziellen hCt-Erhöhung eine gezielte Anamnese erfolgen.

Sofern ein Pentagastrintest erforderlich ist, wird dieser am nüchternen, liegenden Patienten über einen peripher-venösen Zugang durchgeführt. Nach basaler Blutentnahme werden innerhalb von 10s 0,5µg/kgKG Pentagastrin, verdünnt im 5 ml physiologischer NaCl-Lösung, i.v. injiziert, weitere Blutabnahmen zur Bestimmung von Kalzitoning erfolgen nach 2 und 5 min. Einige Autoren empfehlen, außer dem Basalwert noch einen Wert unmittelbar nach Injektion abzunehmen. Eine häufig empfohlene, weitere Blutentnahme 10 min p.i. ist für die Testausgabe nicht entscheidend, da der hCt-Peak fast immer innerhalb

Tab. 3 Einflussparameter für die hCt-Messung

falsch niedrige Werte:
– Abbau- und Thermolabilitätseffekte durch falsche Probenbehandlung
falsch hohe Werte:
– Niereninsuffizienz (bei monomerspezifischen Assays in geringerem Maße)
– C-Zell-Hyperplasie
– Hypothyreose, Hyperthyreose
– bakterielle Infektionen
– bestimmte pulmonale Erkrankungen
– Pankreatitis
– schwere Allgemeinerkrankung (Intensivpatienten)
– Alkoholismus (auch noch einige Wochen nach Abstinenz), Leberzirrhose
– Medikamente: Kalzitoning, Kalzium, Protonenpumpenhemmer
– endogene Gastrinstimulation (z. B. gastrinproduzierende Tumoren)
– heterophile Antikörper

der 2. bis 5. Minute auftritt. Gemäß EBM bzw. GOÄ ist die Bestimmung von hCt im Rahmen eines Stimulationstestes bis zu fünf- bzw. sechsmal berechnungsfähig. Kontraindikationen: Schwangerschaft, Asthma bronchiale, koronare Herzerkrankung, schwerer arterieller Hypertonus, Ulcus duodeni sowie schwere Unverträglichkeiten oder Anaphylaxie bei vorausgegangenen Testen. Zu den häufigsten Beschwerden gehören: abdominelle Sensationen (Wärmeempfinden bis hin zu Nausea, Dysästhesien der Extremitäten, Kreislaufbeschwerden, thorakales Engegefühl und Geschmacksstörungen).

Problematisch ist hierzulande allerdings seit einigen Jahren der Bezug von Pentagastrin, das in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht mehr als zugelassen und nur über die Auslandsapotheke zu beziehen ist. Es ist schwer nachvollziehbar, warum es bislang noch nicht zu einer unkonventionellen Einigung zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den medizinischen Fachverbänden kommen konnte, in der die Kostenübernahme für das Pentagastrin geregelt ist, zumal an Indikation, Stellenwert und Aussagekraft des Pentagastrintestes keinerlei Zweifel bestehen. Alternativ kann der Kalzium-Stimulationstest verwendet werden. Hierbei werden 2,5 mg Kalziumglukonat/kgKG, verdünnt in 7–9 ml physiologischer NaCl-Lösung, über 60s i.v. appliziert [8]; Blutentnahmen erfolgen analog zum Pentagastrintest. Die Stimulierbarkeit des hCt fällt hier allerdings etwas niedriger als nach Pentagastringabe aus. Kontraindikationen: Thrombophilie, bestimmte kardiale Erkrankungen (ggf. Rücksprache mit dem betreuenden Kardiologen). Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen geringer als beim Pentagastrintest.

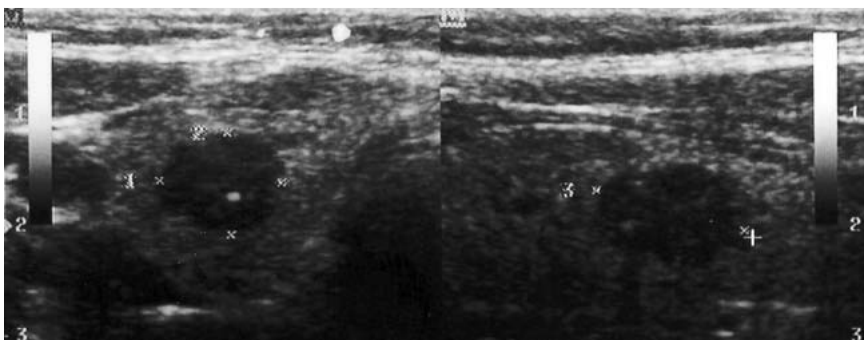


Abb. 1 B-Mode-Sonografie eines C-Zell-Karzinoms im rechten Schilddrüsenlappen (links Transversal- und rechts Longitudinalschnitt). Die für diese Karzinome typischen sonomorphologischen Charakteristika sind hier alle zu finden: echoarm-inhomogene Struktur mit kleinen echoreichen Binnenherden, leicht unregelmäßige Randbegrenzung bei fehlendem „Halo“-Zeichen.

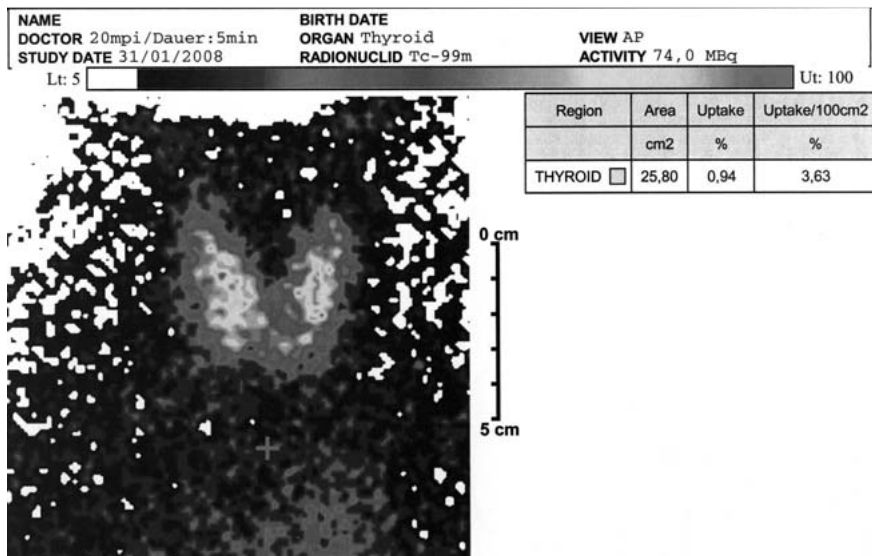


Abb. 2 99m-Tc-Perthchnetat-Szintigrafie derselben Patientin. Das rechts zentral gelegene, 10×9×13 mm große Karzinom demarkiert sich hier nicht.

Dies demonstriert, dass bei fehlendem Kriterium eines „kalter Knotens“ im Falle einer suspekten Sonomorphologie nicht von einer Kalzitininbestimmung abgesehen werden sollte.

Kauistik

Bei der 53-jährigen Patientin bestand eine leichte euthyreote Struma nodosa, wobei sich ein rechts zentral gelegener Knoten innerhalb von fünf Monaten von 8×8×10 mm auf 10×9×13 mm vergrößert hatte. Sonomorphologisch stellte er sich echoarm-inhomogen dar mit kleinen echoreichen Mikrostrukturen sowie leicht unregelmäßiger Randbegrenzung bei fehlendem „Halo“-Zeichen (Abb. 1). Farbduplexsonografisch fand sich eine ange-deutete Randperfusion, jedoch keine Binnenhyperperfusion des Knotens. Das Szintigramm (Abb. 2) zeigte eine insgesamt lediglich etwas inhomogene Nuklidbelegung, ohne dass sich eindeutige fokale Speicheranomalien demarkierten. Die Kalzitininbestimmung ergab einen deutlich erhöhten Wert von 555 pg/ml, ohne dass sich interferierende Faktoren (Autoimmunthyreopathie, Einnahme von Protonenpumpenhemmern, relevante Begleiterkrankungen) eruieren ließen; familienanamnestisch bislang kein Hinweis auf Schilddrüsenneoplasien oder neuroendokrine Tumoren.

Die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion des Knotens (einschließlich Immunzytochemie) erbrachte keinen Malignitätsnachweis. Bei einer kurzfristigen Kalzitoinkontrolle mit einem anderen Assay wurde sogar ein noch höherer Wert von 860 pg/ml gemessen, und der CEA-Wert war mit 16,8 ng/ml ebenfalls erhöht bei Ausschluss eines Nikotinabusus. Aufgrund dieser Befunde wurde ein Pentagastrintest als verzichtbar angesehen und die OP-Indikation trotz fehlender feinnadelpunktionszytologischer Tumorbestätigung gestellt. Die Patientin wurde einem ausgewiesenen chirurgischen Zentrum zugewiesen, wo eine totale Thyreoidektomie mit radikaler zervikaler Lymphknoten-dissektion erfolgte. Histologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose eines C-Zell-Karzinoms, Tumorstadium pT1 pN0. Bereits zwölf Tage später war der Kalzitoinwert unter die untere Nachweisgrenze abgefallen im Sinne einer „biochemical cure“.

Literatur

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolv B Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126
- Bieglmayer C, Vierhapper H, Dudczak R et al. Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 662–666
- Cheung K, Roman SA, Wang TS et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the united states: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 [Epub ahead of print]
- Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450–455
- Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, et al. Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2). *Nuklearmedizin* 2003; 42: 109–115
- Dietlein M, Wegscheider K, Vaupel R et al. Management des multinodularen Kropfes in Deutschland (Papillon 2005): Unterscheiden sich die Maßnahmen der Schilddrüsenpezialisten von denen der Hausärzte? *Nuklearmedizin* 2007; 46: 65–75
- Dietlein M, Wieler H, Schmidt M et al. Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 65–72
- Doyle P, Grelle I, Jahn H et al. Determination of a new reference range for human calcitonin after intravenous stimulation with pentagastrin versus calcium. *Nuklearmedizin* 2008; 47: A75 (Abstract V 179 zur 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)
- Dralle H, Sekulla C, Haerting J et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1310–1322
- Druetta L, Croizat K, Bornet H et al. Analyses of the molecular forms of serum thyroglobulin from patients with Graves' disease, subacute thyroiditis or differentiated thyroid cancer by velocity sedimentation on sucrose gradient and western blot. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 498–507
- Edmonds CJ, Willis CL. Serum thyroglobulin in the investigation of patients presenting with metastases. *Br J Radiol* 1988; 61: 317–319
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–168
- Engelbach M, Görges R, Forst T et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1890–1894
- Engelbach M, Heerdt S, Görges R et al. Is there an ectopic secretion of monomeric calcitonin in the human being? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 456–459
- Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D et al. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 1979; 241: 923–924
- Görges R. Bestimmung von Calcitonin. *Der Nuklearmediziner* 2005; 28: 4–10
- Görges R, Bockisch A. Thyroglobulin as specific tumor marker in differentiated thyroid cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F (eds). *Thyroid Cancer*. 2nd Edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005: 221–237

- 18 *Görge R, Maniecki M, Jentzen W et al.* Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 49–55
- 19 *Guarino E, Tarantini B, Pilli T et al.* Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2005; 15: 1041–1045
- 20 *Karges W, Dralle H, Raue F, German Society for Endocrinology (DGE) – Thyroid Section, et al.* Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 52–58
- 21 *Kim PS, Dunn AD, Dunn JT.* Altered immunoreactivity of thyroglobulin in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 161–168
- 22 *Lando A, Holm K, Nysom K et al.* Serum thyroglobulin as a marker of thyroid neoplasms after childhood cancer. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1284–1290
- 23 *Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P et al.* Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 468–472
- 24 *Morita T, Tamai H, Ohshima A et al.* Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 227–230
- 25 *Moriyama K, Akamizu T, Umemoto M et al.* A case of Hashimoto's thyroiditis with markedly elevated serum thyroglobulin and evidence of its influence on the measurement of anti-thyroglobulin antibody by highly sensitive assays. *Endocr J* 1999; 46: 687–693
- 26 *Niccoli P, Brunet P, Roubicek C et al.* Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 75–81
- 27 *Oishi S, Shimada T, Tajiri J et al.* Elevated serum calcitonin levels in patients with thyroid disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 107: 476–481
- 28 *Okamoto T, Kanbe M, Iihara M et al.* Measuring serum thyroglobulin in patients with follicular thyroid nodule: its diagnostic implications. *Endocr J* 1997; 44: 187–193
- 29 *Panza N, Lombardi G, De Rosa M et al.* High serum thyroglobulin levels. Diagnostic indicators in patients with metastases from unknown primary sites. *Cancer* 1987; 60: 2233–2236
- 30 *Perros P, Weightman DR.* Role of serum thyroglobulin measurement in patients with thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 657
- 31 *Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I et al.* Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1069–1076
- 32 *Rendl J.* Thyreoglobulinbestimmung im Serum – Prinzip, Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit moderner Assays. *Der Nuklearmediziner* 2005; 28: 21–25
- 33 *Rink T, Dembowski W, Schroth HJ et al.* Impact of serum thyroglobulin concentration in the diagnosis of benign and malignant thyroid diseases. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 133–138
- 34 *Saller B, Görge R, Reinhardt W et al.* Sensitive calcitonin measurement by two-site immunometric assays: implications for calcitonin screening in nodular thyroid disease. *Clin Lab* 2002 a; 48: 191–200
- 35 *Saller B, Moeller L, Görge R et al.* Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002 b; 110: 403–407
- 36 *Schmid KW, Sheu SY, Görge R et al.* Tumoren der Schilddrüse. *Pathologie* 2003; 24: 357–372
- 37 *Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY et al.* Prospective serum thyroglobulin measurements in assessing the risk of developing thyroid nodules in patients exposed to childhood neck irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 547–550
- 38 *Shah DH, Kumar A, Vijayan U et al.* Clinical utility of serum thyroglobulin in metastatic disease. *Indian J Med Res* 1994; 100: 232–236
- 39 *Sheu SY, Görge R, Schmid KW.* Hyperplasien der Schilddrüse. *Pathologie* 2003; 24: 348–356
- 40 *Shimizu K, Nakamura K, Kobatake S et al.* The clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive thyroglobulin ratio in serum for distinguishing benign from malignant conditions of the thyroid. *Clin Chim Acta* 2007; 379: 101–104
- 41 *Spencer CA, Wang CC.* Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 841–863
- 42 *Tamizu A, Okumura Y, Sato S et al.* The usefulness of serum thyroglobulin levels and Tl-201 scintigraphy in differentiating between benign and malignant thyroid follicular lesions. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 95–101
- 43 *Tommasi M, Raspanti S.* Comparison of calcitonin determinations by polyclonal and monoclonal IRMAs. *Clin Chemistry* 2007; 53: 798–799
- 44 *Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C et al.* Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 2005; 15: 1267–1272
- 45 *Zöphel K, Wunderlich G, Liepach U et al.* Wiederfindungstest oder immunradiometrische Bestimmung der Autoantikörper gegen Thyreoglobulin zur Interpretation der Thyreoglobulinbestimmung in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 155–163