



Erhöhtes Calcitonin – was nun?

Ursula Plöckinger

Charité Berlin

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum

Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

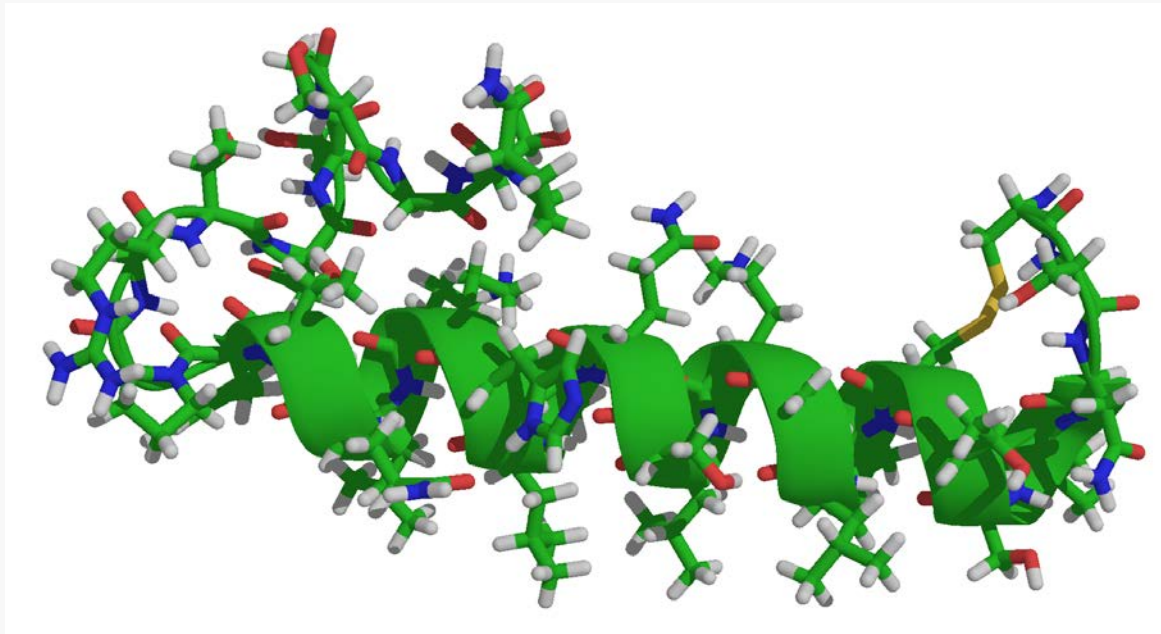
Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel

www.stoffwechselzentrum.de; www.seltene-stoffwechselkrankheiten.de



Was ist Calcitonin?

C-Zellen (parafollikulär) der Schilddrüse, 32 AS
Stimulation $f[Ca^{2+}]$,
Pentagastrin



Calcitonin https://de.wikipedia.org/wiki/Calcitonin#/media/File:CALC1_2GLH.png



Was bewirkt Calcitonin?

Wirkung:

Ca ↓ via

- ↓ Osteoklasten Aktivität
- Calcium Resorption Darm
- ↑ Calcium Ausscheidung Niere

=Antagonistisch PTH

Weitere Effekte

PO₄ ↓

- ↑ Phosphat Ausscheidung Niere
- ↓ Rückresorption PO₄ Niere (Proc. Tubulus)



Wann ist Calcitonin erhöht?

Calcitonin NW: < 10 ng/dl oder 2.8 pMol/L

Erhöht- und nun?

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

DD

C-Zell Hyperplasie

Niereninsuffizienz

Leberzirrhose

Schilddrüsenüberfunktion

NET: Bronchialkarzinom

Toledo SP Clinics (Sao Paulo) 2009; Castro MR Annal Int Med 2005



Weitere DD der Hypercalcitoninämie

Hypercaliämie

Hypergastrinämie

NET

Papilläre/follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Struma

Autoimmunthyreoiditis

Tx mit Omeprazol (> 2-4 Monate)

β-Blocker

Glucocorticoide

Heterophile AK für Calcitonin → falsch pos Erhöhung des Calcitonins

Toledo SP Clinics (Sao Paulo) 2009; Castro MR Annal Int Med 2005, Erdogan MF J Endocrinol Invest 2006



MTC - Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A- 2B

MTC

Phäochromozytom

pHPT

MTC

Phäochromozytom

Mukosale Neurinome

Intestinale Ganglioneuromatose

Marfanoider Habitus

MTC

100% Penetranz

pHPT

20-30% der Patienten

Klinisch milder Verlauf

MTC

100% Penetranz, aggressiv



MEN Klassifikation

MEN2A

Klassisch: MTC, Phäo , pHPT

MTC mit kutanem Lichen amyloidosis

MEN2A mit Hirschsprung KH

Familiäres MTC ohne Phäo, pHPT

MEN2B

MTC

Phäo

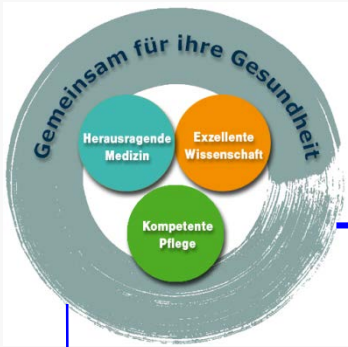
Andere Manifestationen

Mukosale Neurinome

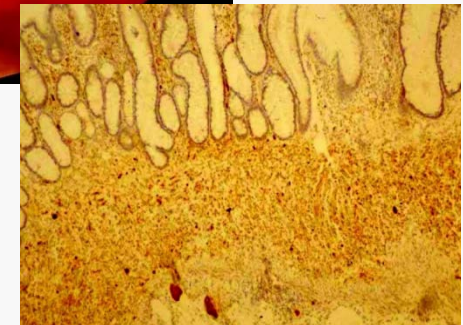
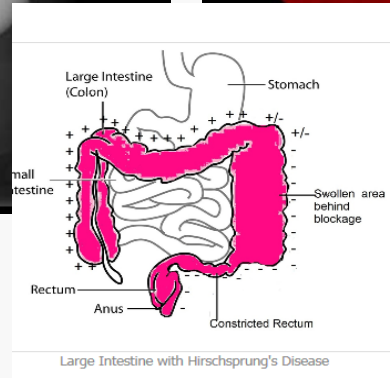
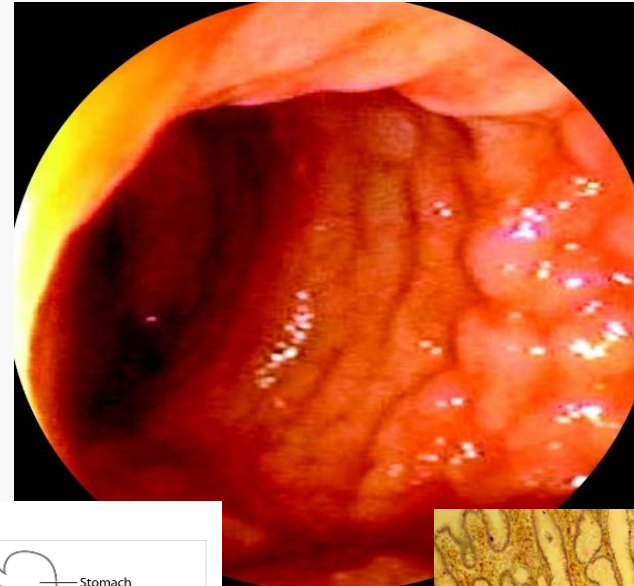
Intestinale Ganglioneurome

Marfanoider Habitus

Donovan DT Henry Ford Hosp Med J 1989, Verga U Clin Endocrinol 2003; www.dermnetnz.org



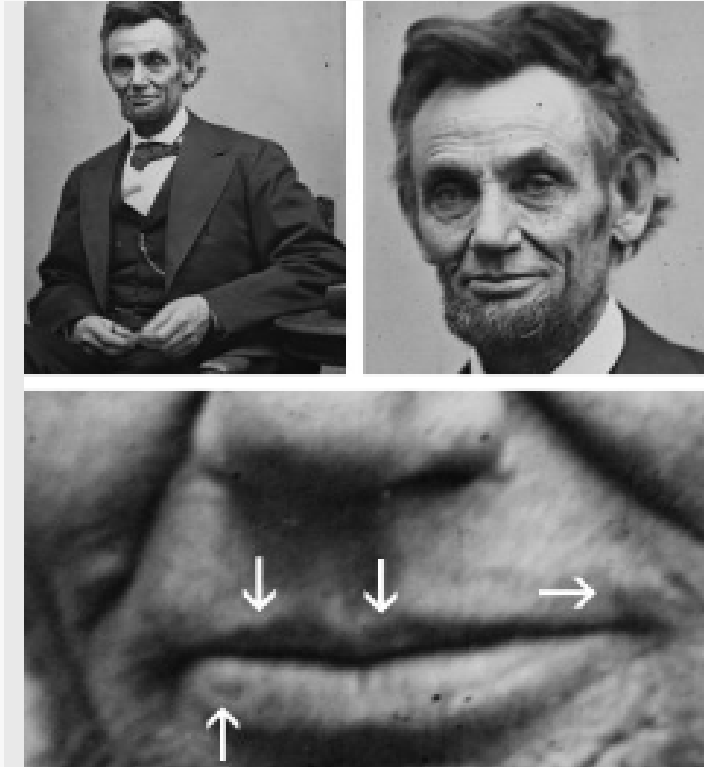
MEN Klassifikation



Donovan DT Henry Ford Hosp Med J 1989, Verga U Clin Endocrinol 2003; www.dermnetnz.org



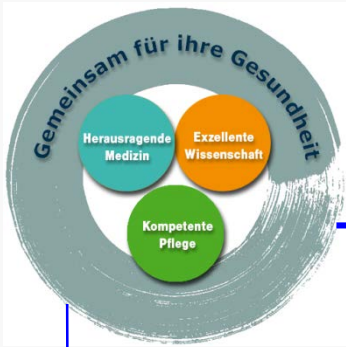
MEN2B



Abraham Lincoln



<https://www.pinterest.com/pin/54958057929513517/> <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-38-9>



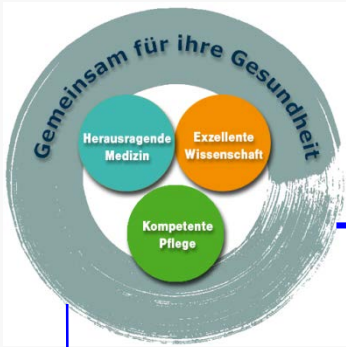
Tumorentstehung Dominante & Rezessive Onkogene

Dominante Onkogene

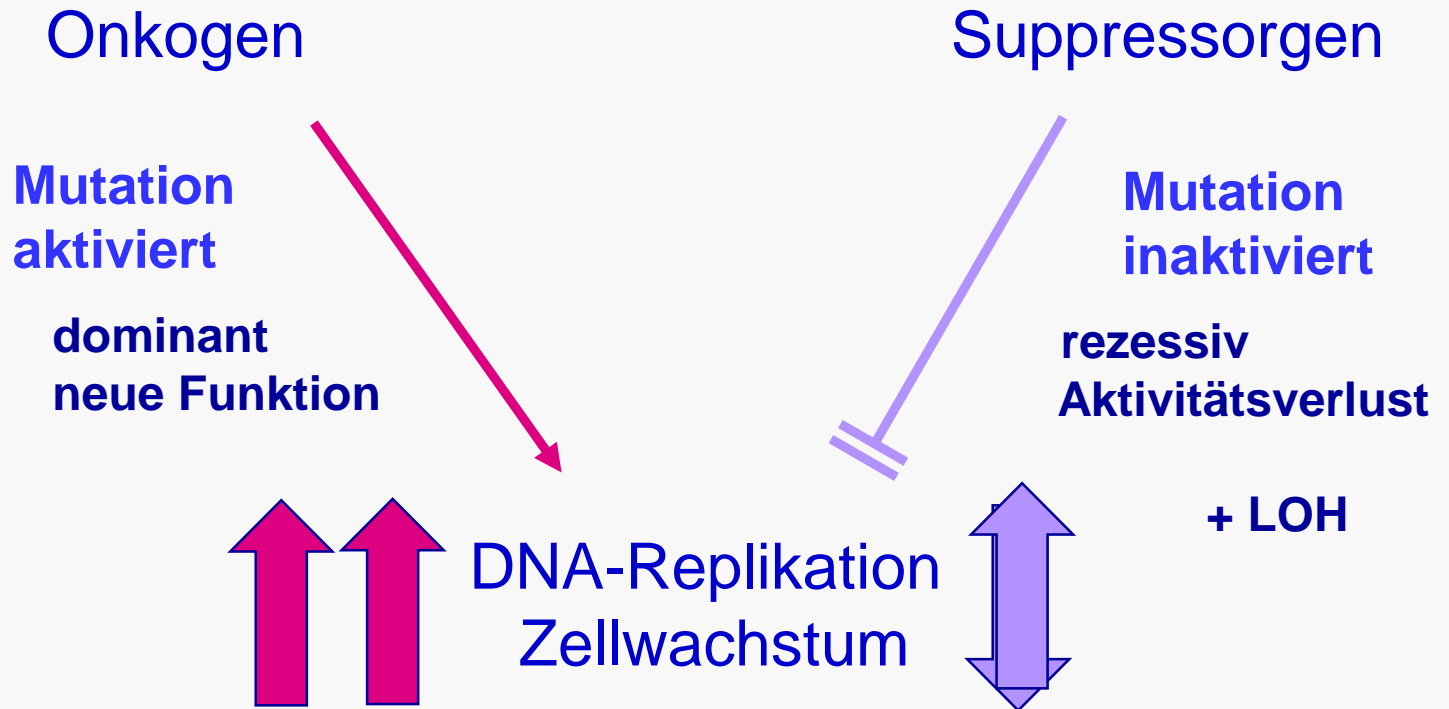
aktivierende Mutation (gain of function)

z.B. MEN 2 (RET Oncogen Chromosom 10q11-2)

 nur 1 Kopie des mutierten Gens nötig

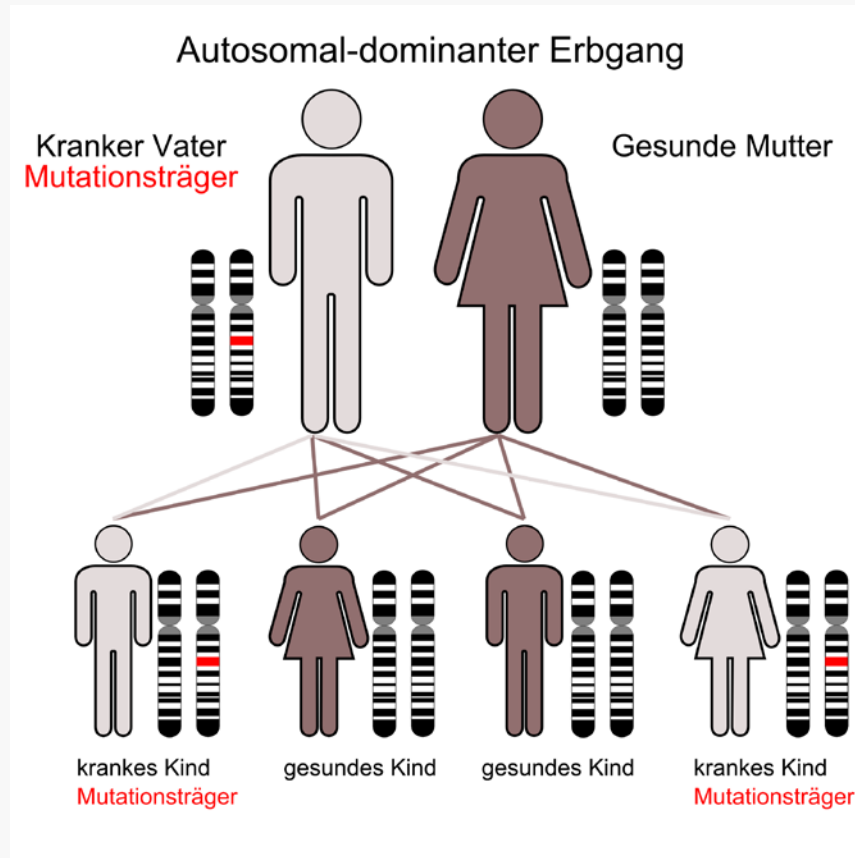


Tumorentstehung Onkogene & Tumor Suppressorgene

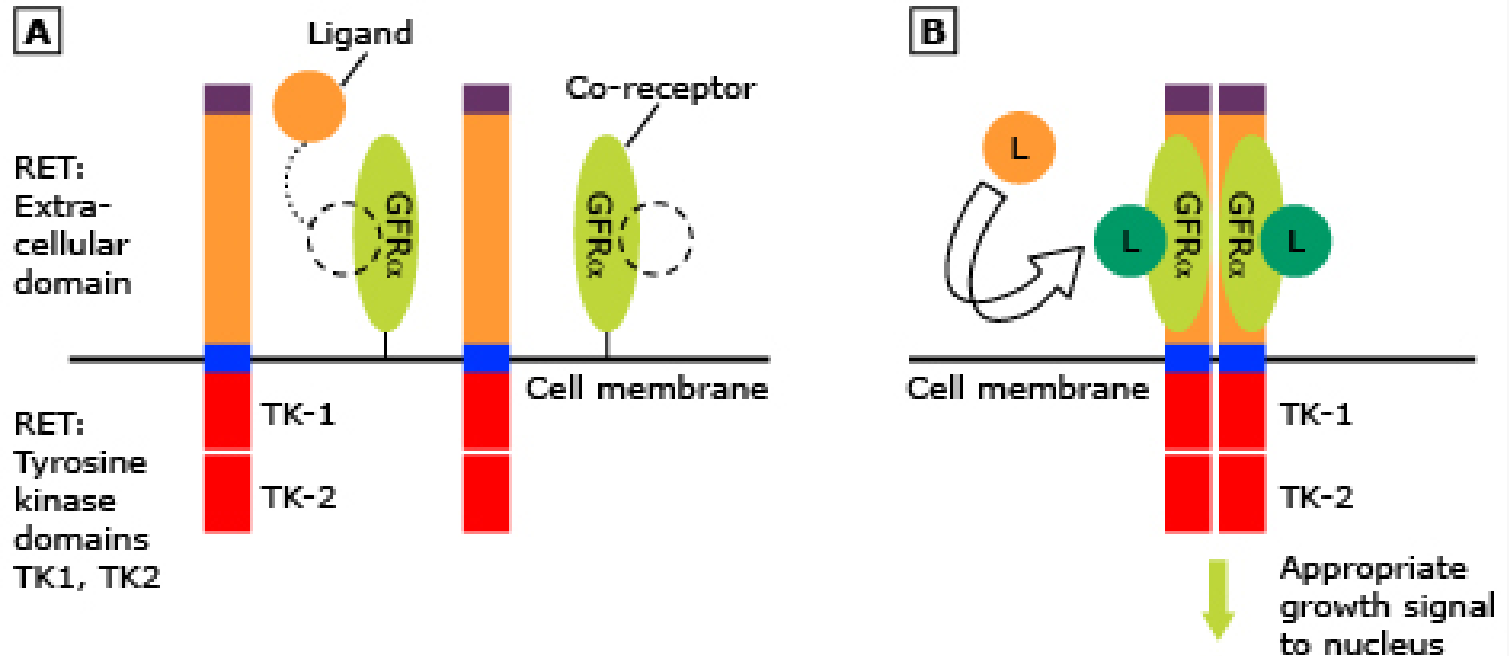




Erbgang: autosomal – dominant, zB RET Proto-onkogen



RET Rezeptor Tyrosin Kinase



GFR Glial Cell line derived neurotrophic factor receptor

No ligand binding: no signal

RET and co-receptor GFR α

in monomeric form

- No activation of RET kinase
- No signal transduction
- No cell division

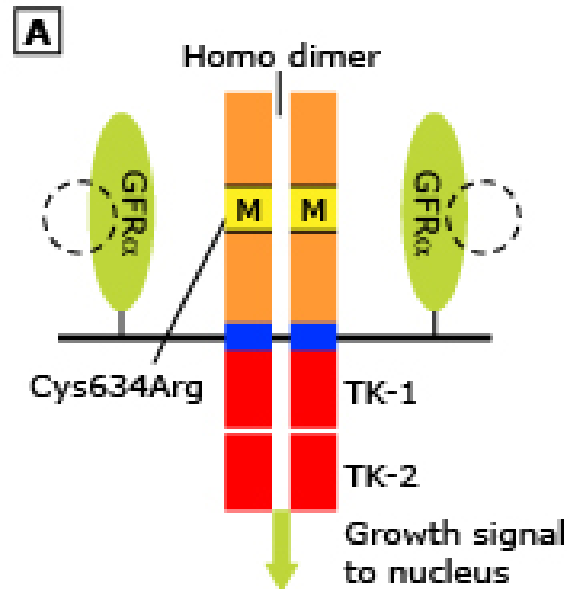
Ligand binds to co-receptor

Interaction with co-receptor:

RET and RET dimerization

- Activation of RET kinase
- Signal transduction
- Normal cell division

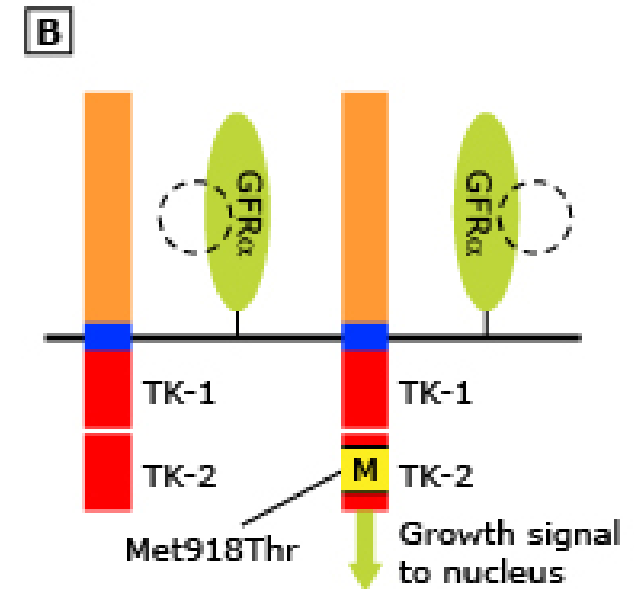
RET Kinase Rezeptor: Effekt aktivierender Mutationen



MEN 2A

M Mutated RET: Cys634Arg

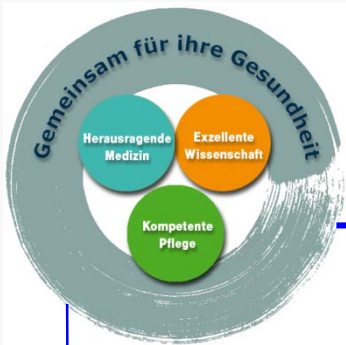
- Ligand-independent dimerization
- Continuous RET activation
- Signal transduction
- Continuous stimulation of cell division → tumor growth



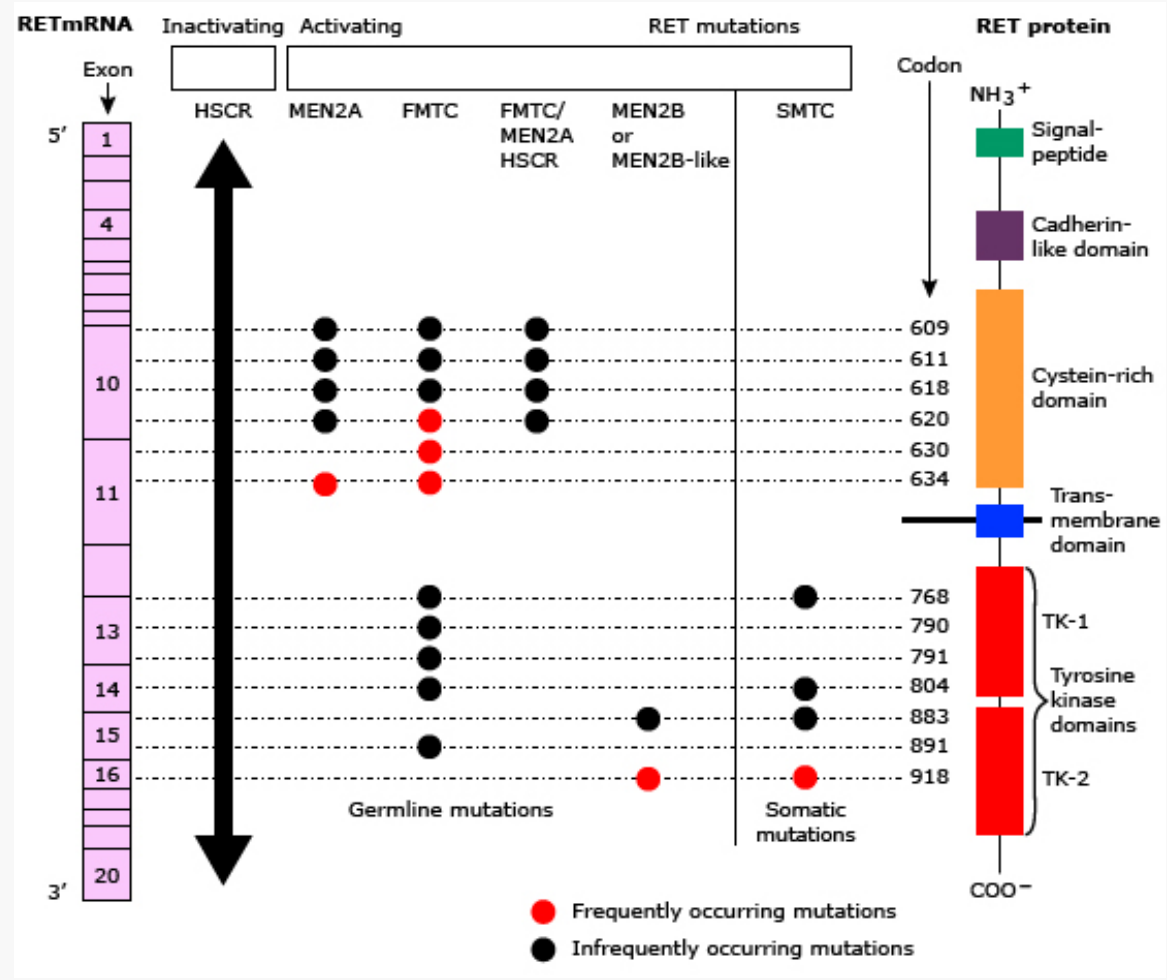
MEN 2B

M Mutated RET: Met918Thr

- No ligand-binding and dimerization
- Continuous RET activation
- Signal transduction
- Continuous stimulation of cell division → tumor growth



RET Tyrosine Kinase Rezeptor Mutation bei MEN2, FMTC, SMTC und Hirschsprung Erkrankung



https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/71594&topicKey=ENDO/7869&source=outline_link&search=calcitonin&utdPopup=true

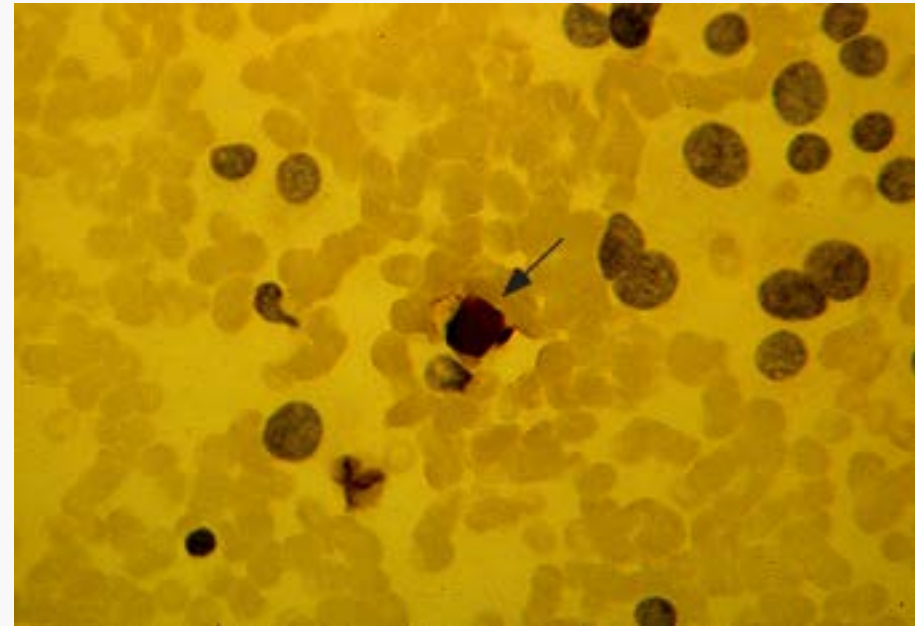


Wann denken Sie an ein MTC ?

Solitärer Knoten der SD
Zervikale Lymphadenopathie

Punktion (FNP)
Calcitonin

Bekanntes MEN2
Screening
Thyroidektomie



Exzentrische pleomorphe Kerne,
IHC für Calcitonin pos
Pos Hintergrund durch Färbung der Erythrozyten



Diagnose MTC

FNP (solitärer Knoten / dominanter Knoten in Struma nodosa)

Sensitivität 50 – 80%

>80% wenn IHC Calcitonin pos.

Calcitonin (Cave falsch erhöht siehe DD)

< 10 ng/dl oder 2.8 pMol/L

Mit Calcitonin Screening

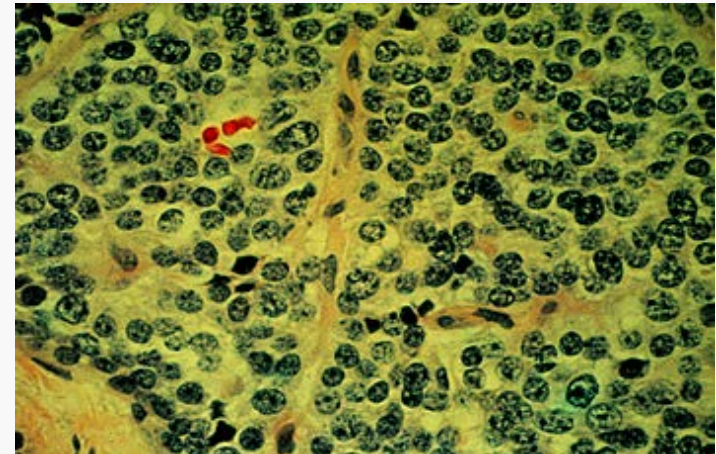
Tumorgröße < 11mm 61%

LK Metastasen 11%

in 16 to 30 percent.

Pentagastrin-Stimulationstest

steht nicht mehr zur Verfügung





DD des solitären Schilddrüsenknoten

SD-Adenom, benigner Knoten

SD-Zyste

Congenitale vaskuläre Anomalie

Entzündliche Lymphadenopathie

Andere neoplastische Erkrankung

CEA

Heterophile AK

Entzündungen des MD-Trakts

Nicht-Schilddüsen Malignome



Sporadisches MTC

Sporadisches MTC — 75 % aller MTC Fälle
Erstmanifestation 4-6-LJZ.
SD-Knoten (75-95%)

C-Zellen Lokalisation oberer SD-Pol = Tumorlokalisierung

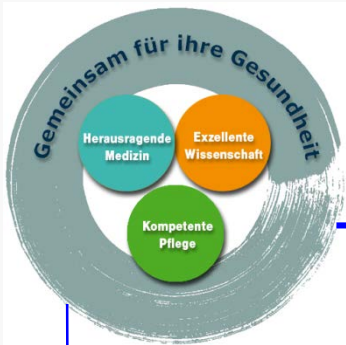
Vor Calcitonin Screening Ära

Metastasen bei ED

LK 70% (multifokale Erkrankung > unilokale)

Trachealkompression (Dysphagie,
Heiserkeit)

Fernmetastasen 5-10% (Leber, Lunge,
Knochen, Gehirn, Haut)



Sporadisches MTC Hypercalcitoninämie

Calcitonin, Calcitonin-related Peptide

Diarrhoe, Flush (ausgedehnte Tumore)

ekopisches ACTH = Cushing Syndrom (Selten)

~ Tumogrösse

hoch bei palpablem Tumor

~ Tumordifferenzierung

CEA ↑ CEA AB zur Immuntx

Euthyreote Schilddrüsenfunktion

.



Sporadisches MTC Bildgebung

Ultraschall

Solide RF

keine pathognomischen Zeichen

50% (50%-90%) hypodens

16% (30%-70%) Mikrokalzifikationen (Papilläres SD-CA ~70%)

16-30% große Bereiche an Makrokalzifikationen

Staging

CT Lunge

MRT Kopf, Abdomen

18F DeoxyGlukose PET-CT

G68-DOTATOC PET CT

KnochenSzintigraphie



Fallbeispiel

KB *01.01.1957

Medulläres Schilddrüsenkarzinom, ED: 2000

05/2000 Thyreoidektomie, pT3b, pN1b, V1, R0 mit Lymphadenektomie

04/2014 Salvage-Neck-dissection mit partieller Parotidektomie,

07/2014 ossärer Metastasierung

10/2015 pulmonale Metastase rechtsapikal,

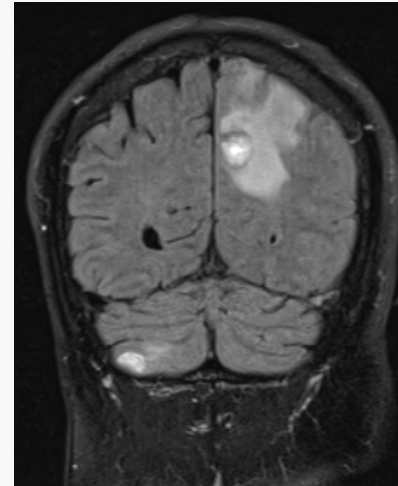
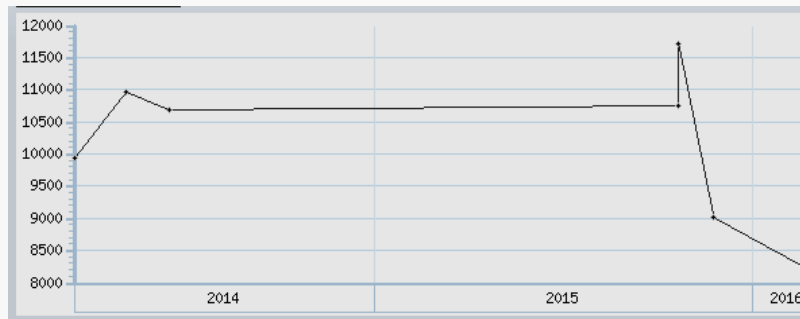
Weichteilmetastasierung linkszervikal und thorakal

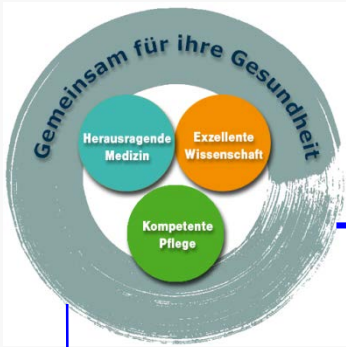
02/2016 Perkutane Strahlentherapie linkszervikal, Einzeldosis 3 Gy, Gesamtdosis 39 Gy

03/2016 Radiorezeptorthherapie

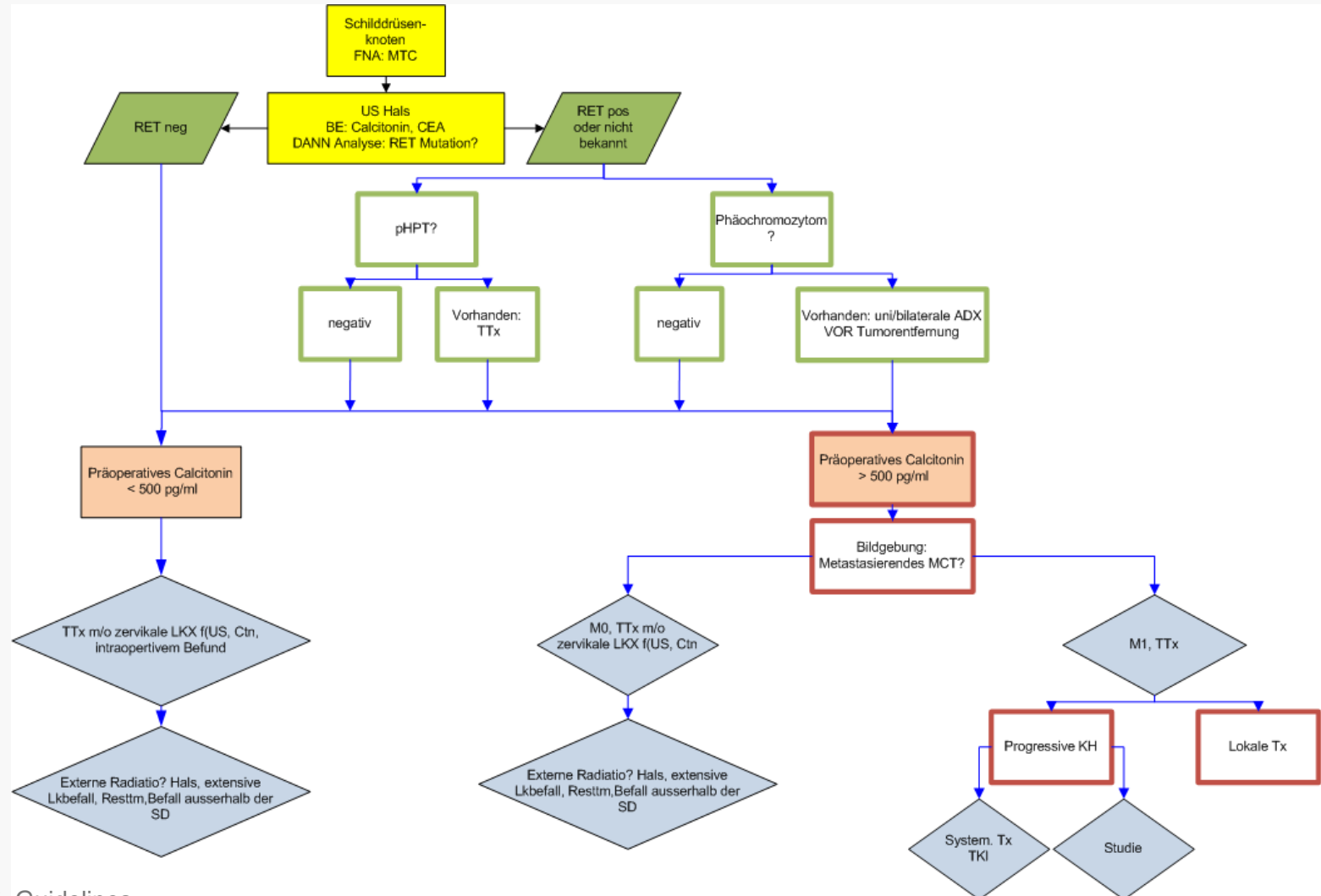
05/2016 Zerbebrale Metastasen

Calcitonin Verlauf (NW <8.5 pg/ml)

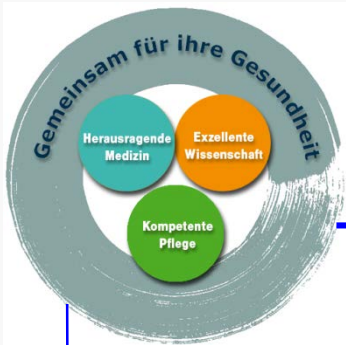




MTC Diagnostik Flowchart



Well JR Thyroid 2015, Guidelines



Welche familiären Formen des MTC gibt es?

MEN2A

MTC 100% Penetranz,
 Phäochromozcytom, pHPT variable Penetranz
 familiäres MTC

MEN2B

MTC (100% Penetranz, früher, aggressiver als MEN 2A)
 Phäochromozytom
 mucosale Neurinome
 intestinale Ganglioneuromatose
 marfanoider Habitus

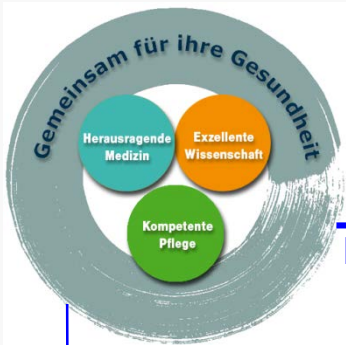
MTC Klinik = sporadisch

ABER multipel, bilateral, rezidivierend, frühe Manifestation

SCREENING

Hereditary MTC (germline <i>RET</i> mutation present)	25 percent
Sporadic MTC (no germline <i>RET</i> mutation identified)	75 percent
Sporadic MTC (no germline <i>RET</i> mutation identified)	
• No somatic <i>RET</i> mutations found	35 percent
• Somatic <i>RET</i> mutations found	65 percent
- Exon 16, codon 918	60 percent
- Exon 11, codon 630, 634	21 percent
- Exon 10, codon 609, 620	9 percent
- Exon 15, codon 891	9 percent

https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/85653&topicKey=ENDO%2F7848&source=outline_link&search=calcitonin&selectedTitle=6%7E130&utdPopup=true



Evaluation der prognostischen Parameter

MTC (N=226) 50% sporadisch
 33% MEN2A, 16% familiäres MTC
 1% MEN2B

Präoperatives Calcitonin ~ Tumogrösse

N=45 präop Calcitonin < 50 pg/ml 44/45 normalisiert postop

N=120 präop Calcitonin > 50 pg/ml 5=/120 normalisiert postop

N=224 MTC

28/45 62% ohne LK Met Calcitonin normal postop

18/177 10% pos LK Met Calcitonin pos postoperativ .

Calcitonin Verdopplungszeit (N=65, FU 3-30 Jahre)

Verdopplungszeit	< 8 Mo	6-24 Mo	< 24 Mo
10 Jahres Überleben	8%	37%	100%

FDG-PET

Variable Sensitivität

nimmt zu mit Calcitonin <1000 pg/ml = 20%;

>1000 pg/ml = 78%

Octreoscan /Ga68 DOTAOTOC PET CT nicht routinemäßig



Genetisches Screening in sporadischen MTC ?

Alle Pat mit C-Zell Hyperplasie —

Sequenzieren der Exons 10, 11, and 13-16 des *RET* gens.

Pos. Mutationen

Familienmitglieder beraten

Sporadische MTC doch familiär? 6-7% (Range 1.5-24%)

75% der familiären MTCs hatten keine FA

Sporadische MTC

somatische Mutationen?

Somatische RET Mutationen

~ LK Met.,
persistierender Erkrankung,
geringerem Überleben.

Aber keine sicheren Daten , daher Testung nicht sinnvoll



Konsequenzen Familiäres Screening?

RET mutation-related youngest age of onset of MTC

Age-related progression of hereditary MTC depends on RET genotype	
RET genotype of MTC	Youngest age at first diagnosis
918	9 months
630	12 months
634	15 months
609	5 years
620	6 years
804	6 years
611	7 years
618	7 years
790	10 years
891	13 years
912	14 years
533	21 years
791	21 years
768	22 years
666	35 years
649	44 years

Data from: de Groot JW, Links TP, Plukker JT, et al. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006; 27:535.



Therapeutische Optionen

Prim Op

Tumorlastreduktion

Adjuvante externe Strahlentherapie

Fernmetastasen

Op, Radiofrequenzablation, Radiatio

Systemische Therapie

TK Inhibitoren: Vandetanib Cabozantinib

Cytotoxische Therapien

Dacarbazin, Doxorubizin, Streptozotozin, Vincristin, 5-FU, Cyclophosphamid

PRRTx

Neue Ansätze

Immuntherapie - Vakzine



Calcitonin Zusammenfassung

Hypercalcitoninämie

Diagnose

Selten

DD

Familiäre Formen MEN2A / 2B

Primär operative Therapie

Systemische Therapien

breite DD

MTC sporadisch/familiär

FNA SD-Knoten

aber maligne

sporadisch/ familiär notwendig

spez. therapeutische Vorgehen

Tyrosinkinase Inhibitoren



*Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit*