



# Erhöhtes Calcitonin – was nun?

Ursula Plöckinger

Charité Berlin

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum

Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

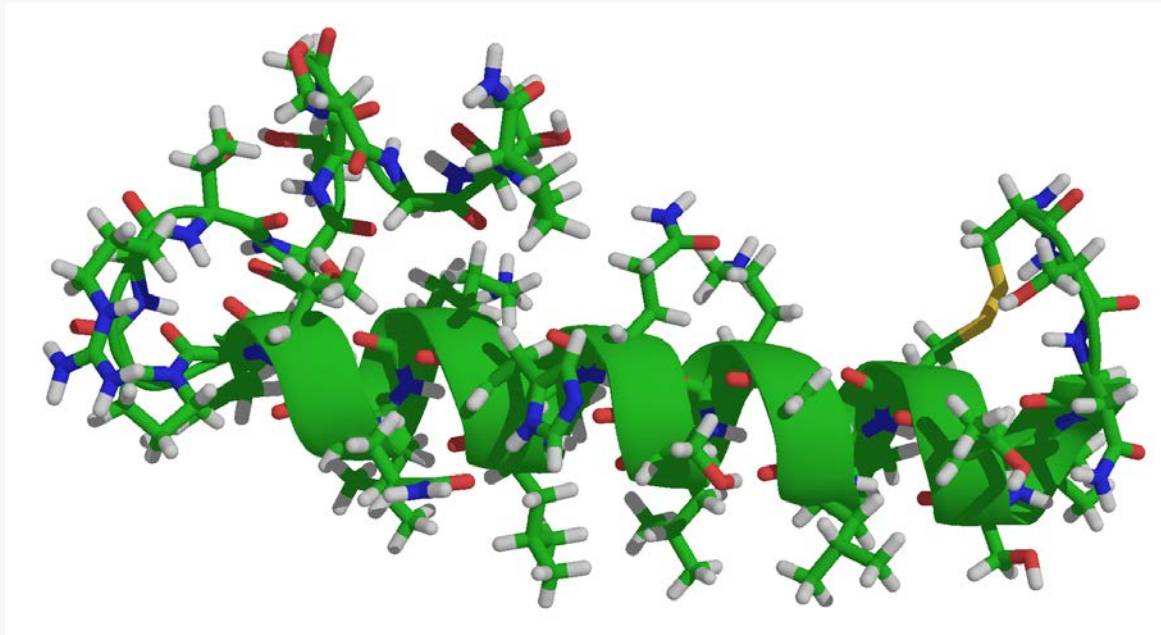
*Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel*

*[www.stoffwechselzentrum.de](http://www.stoffwechselzentrum.de); [www.seltene-stoffwechselkrankheiten.de](http://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](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

PO<sub>4</sub> ↓

- ↑ Phosphat Ausscheidung Niere
- ↓ Rückresorption PO<sub>4</sub> 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

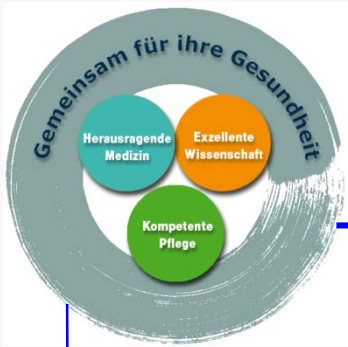
Andere Manifestationen

Mukosale Neurinome

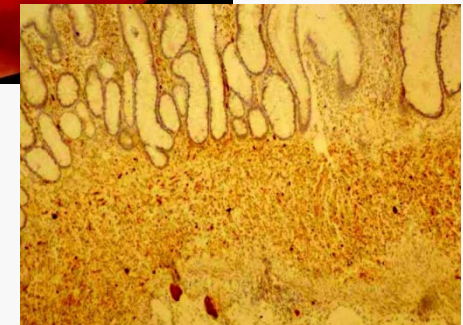
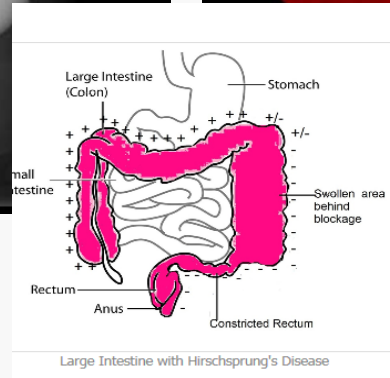
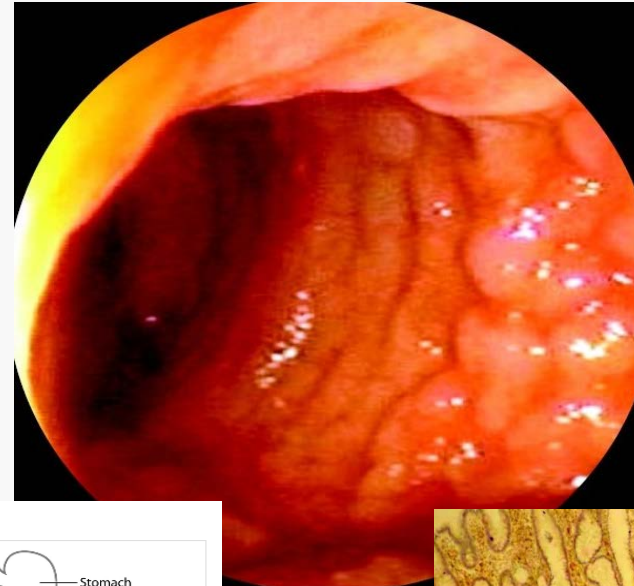
Intestinale Ganglioneurome

Marfanoider Habitus

Donovan DT Henry Ford Hosp Med J 1989, Verga U Clin Endocrinol 2003; [www.dermnetnz.org](http://www.dermnetnz.org)



# MEN Klassifikation

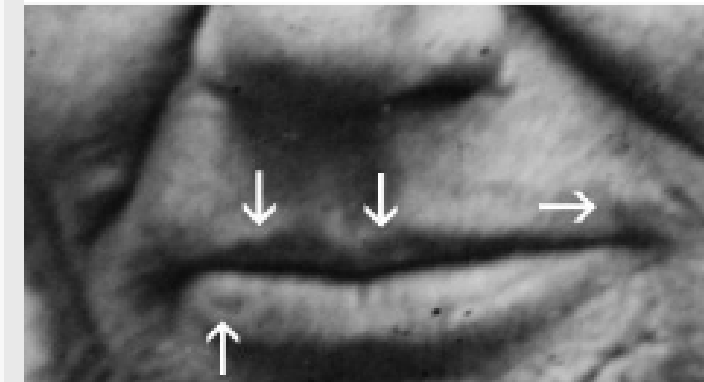
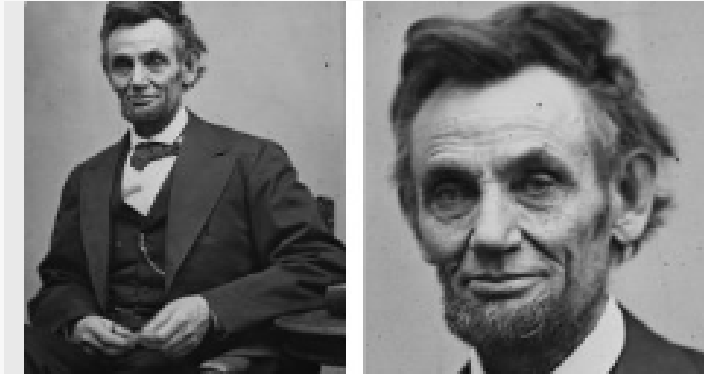


Donovan DT Henry Ford Hosp Med J 1989, Verga U Clin Endocrinol 2003; [www.dermnetz.org](http://www.dermnetz.org)





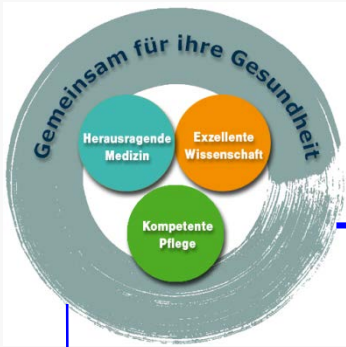
# MEN2B



Abraham Lincoln



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



# Tumorentstehung Dominante & Rezessive Onkogene

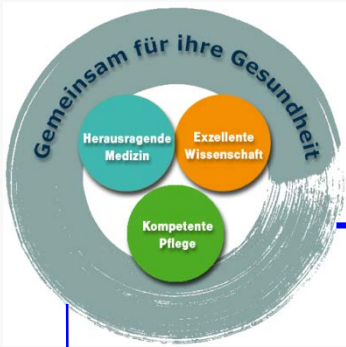
---

## Dominante Onkogene

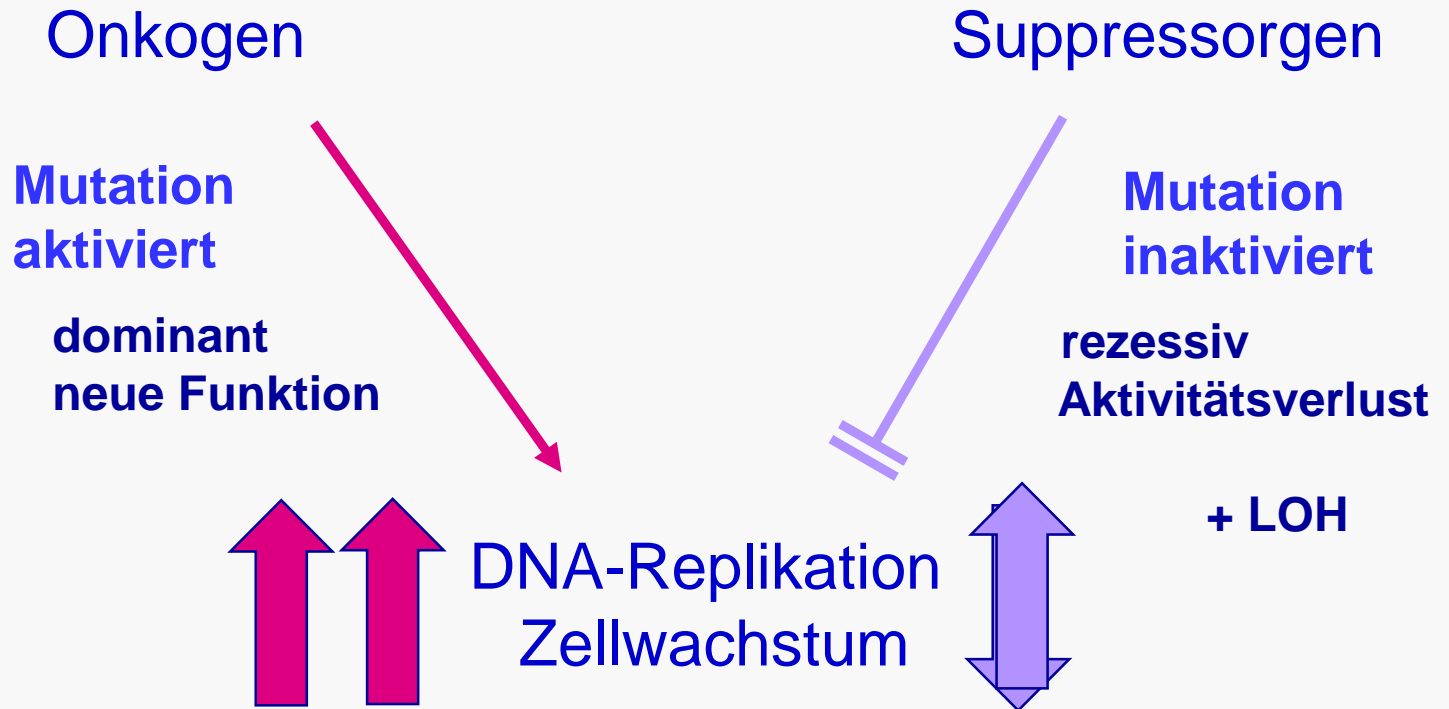
aktivierende Mutation (gain of function)

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

 nur 1 Kopie des mutierten Gens nötig

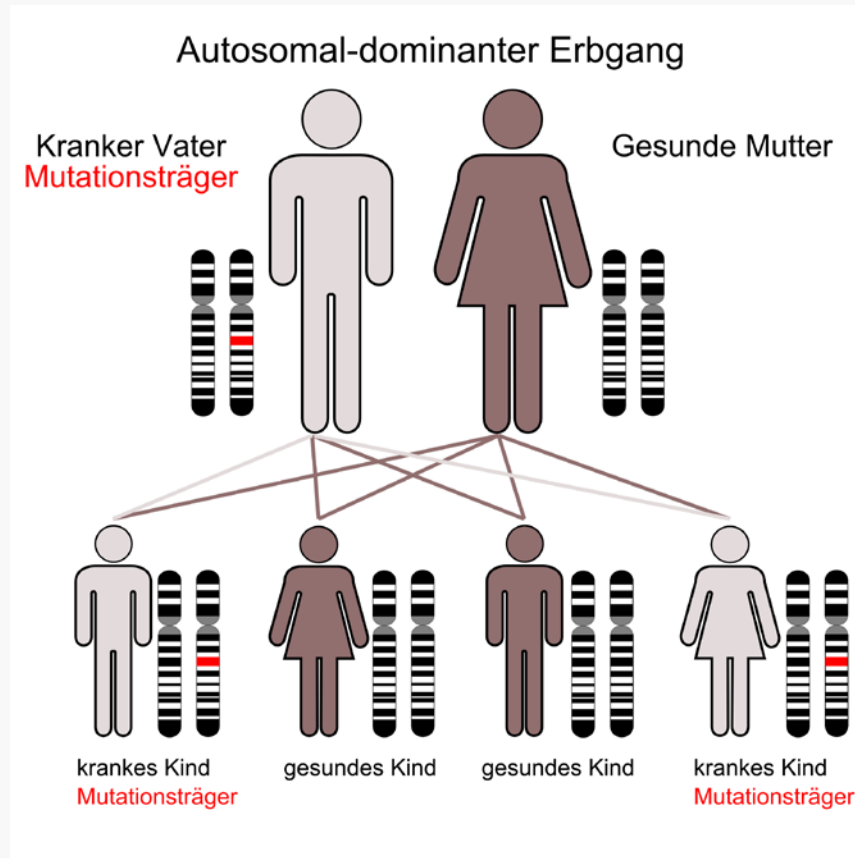


# Tumorentstehung Onkogene & Tumor Suppressorgene

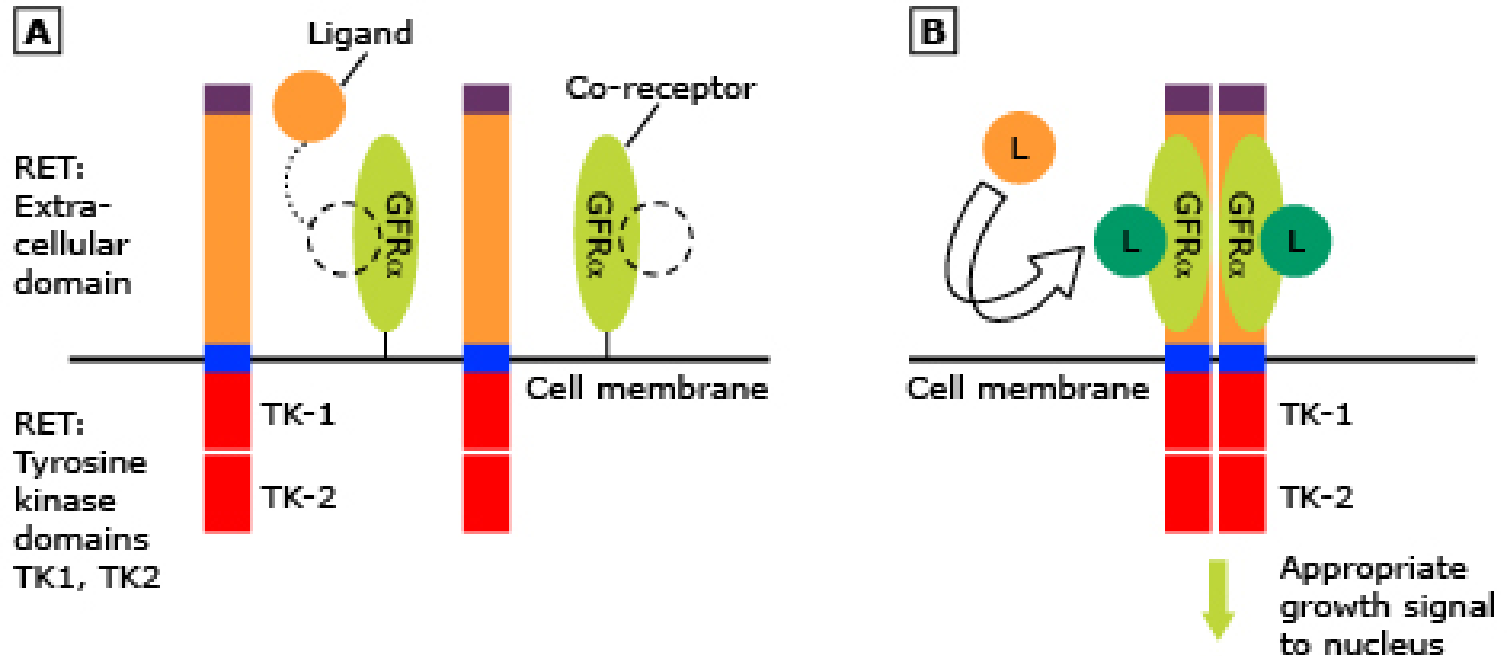




# Erbgang: autosomal – dominant, zB RET Proto-onkogen



# RET Rezeptor Tyrosin Kinase



GFR Glial Cell line derived neurotrophic factor receptor

**No ligand binding: no signal**

RET and co-receptor GFR $\alpha$

in monomeric form

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

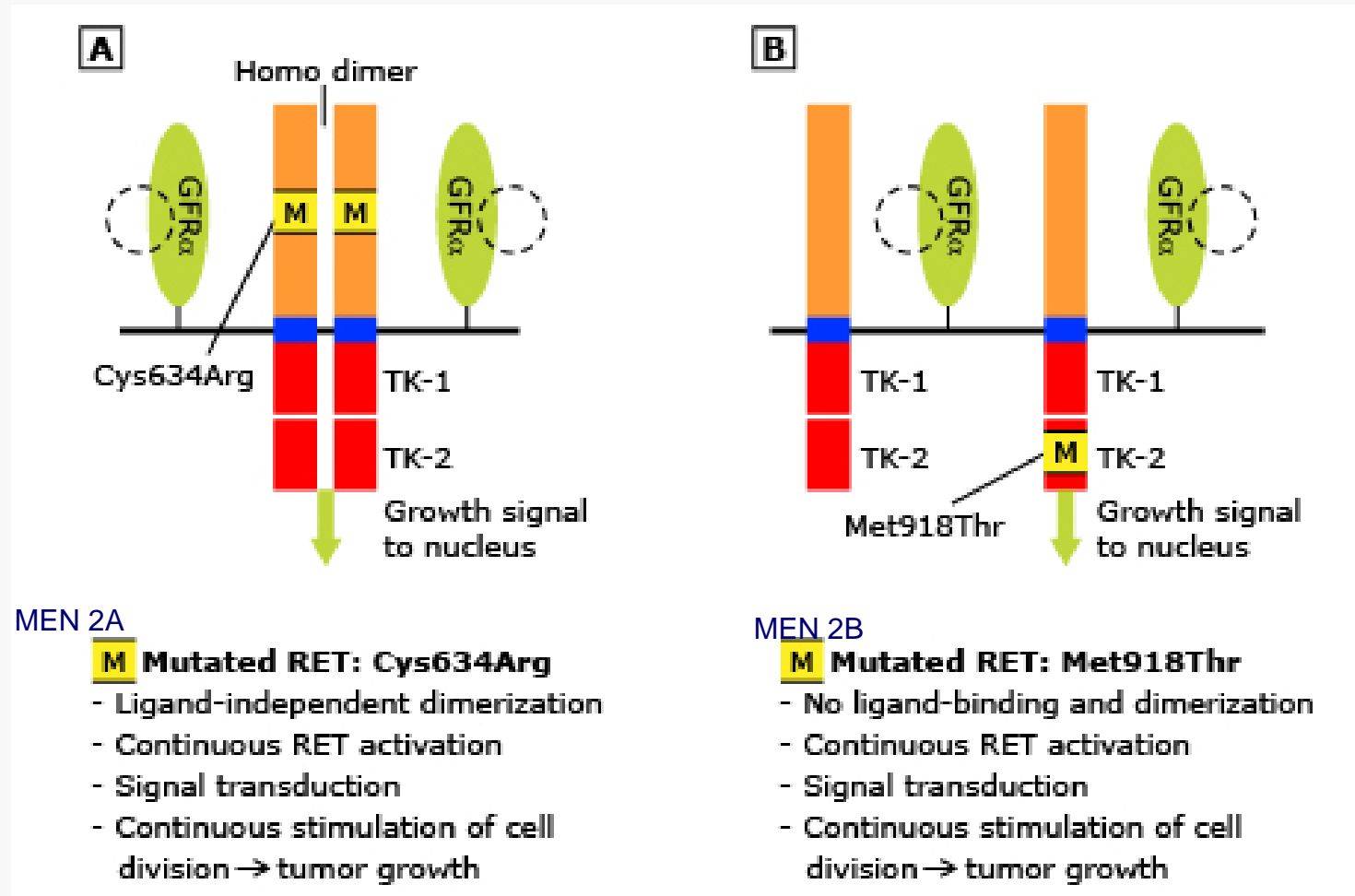
**Ligand binds to co-receptor**

Interaction with co-receptor:

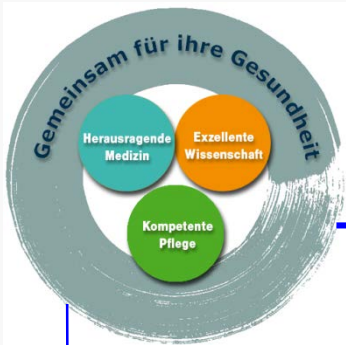
RET and RET dimerization

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

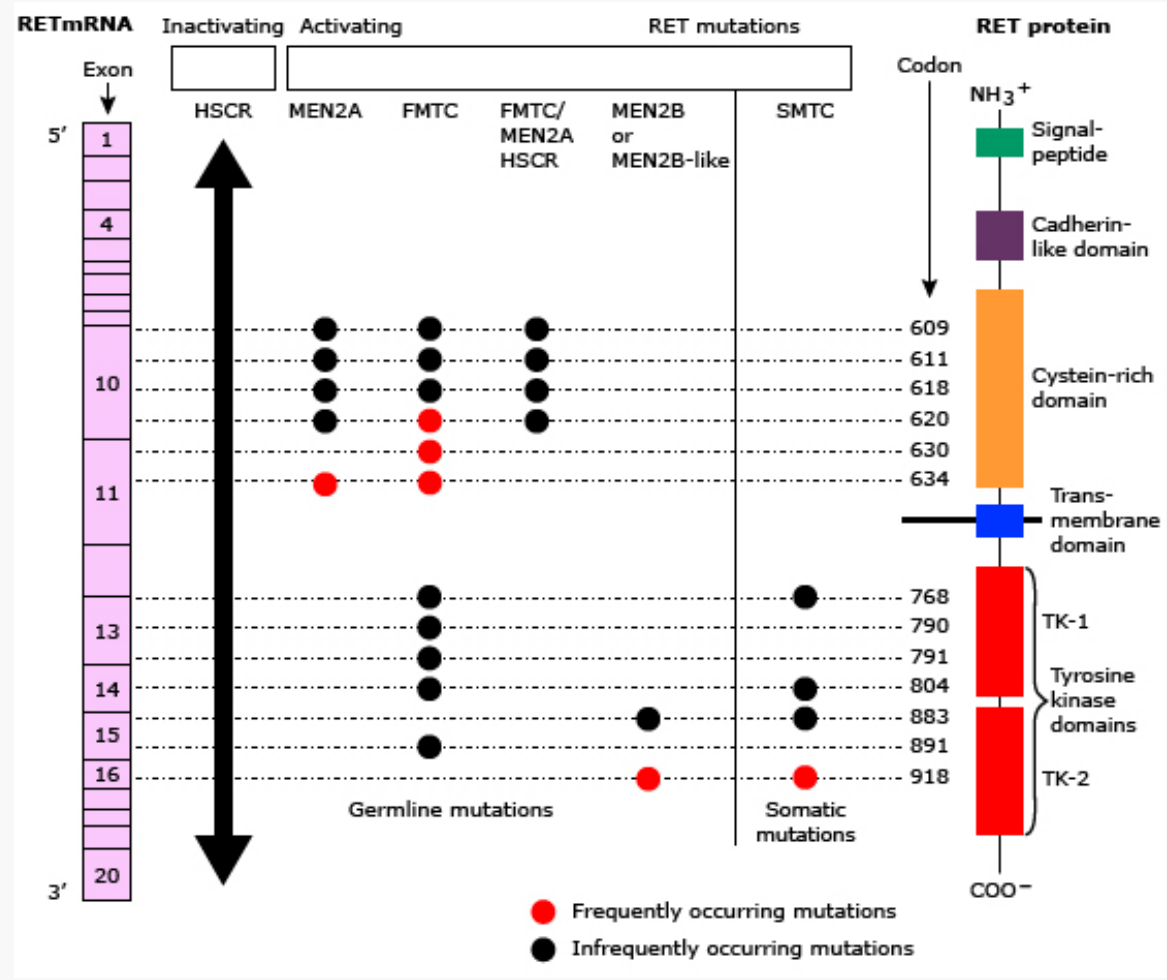
# RET Kinase Rezeptor: Effekt aktivierender Mutationen



[https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/52243&topicKey=ENDO%2F7869&source=outline\\_link&utdPopup=true](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/52243&topicKey=ENDO%2F7869&source=outline_link&utdPopup=true)



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

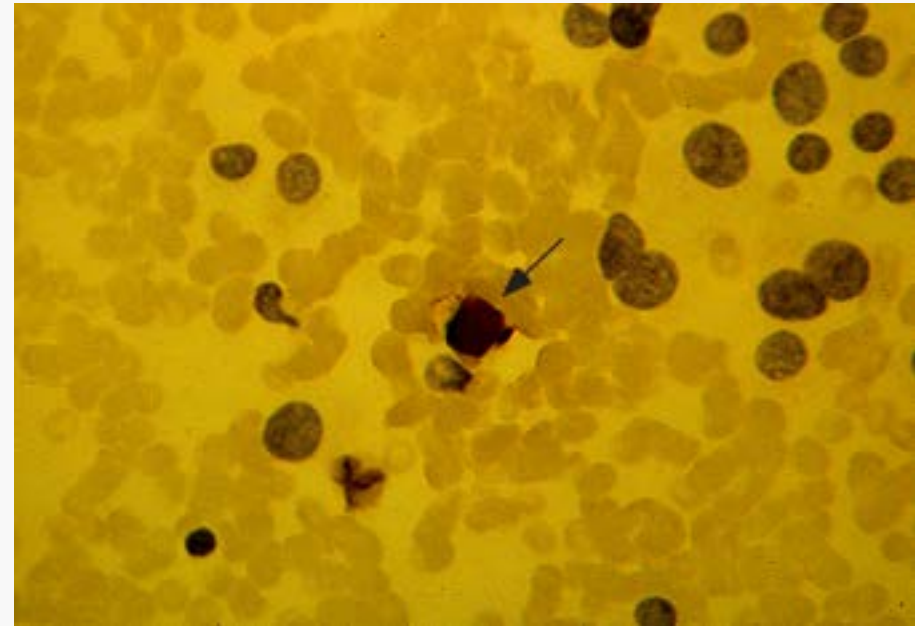


# Wann denken Sie an ein MTC ?

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

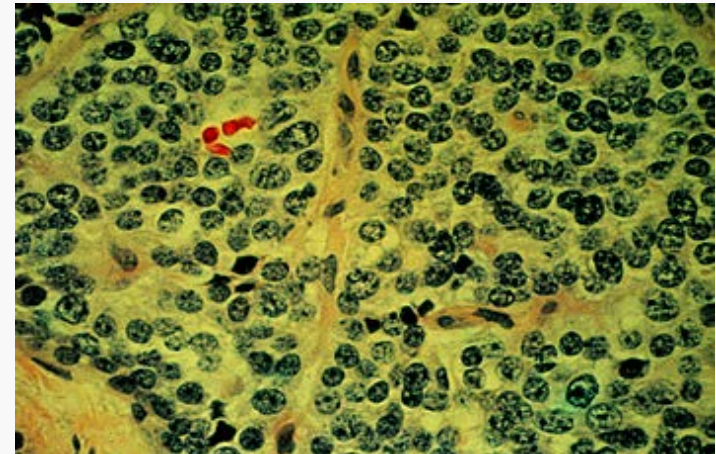
Tumorgröße < 11mm 61%

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

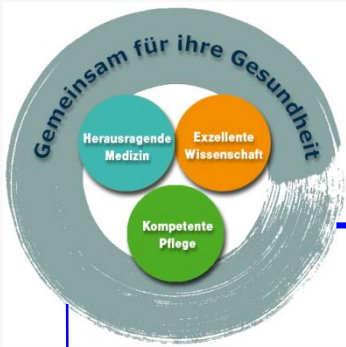
Vor Calcitonin Screening Ära

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,

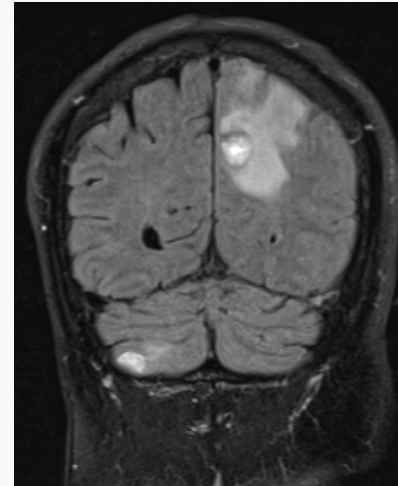
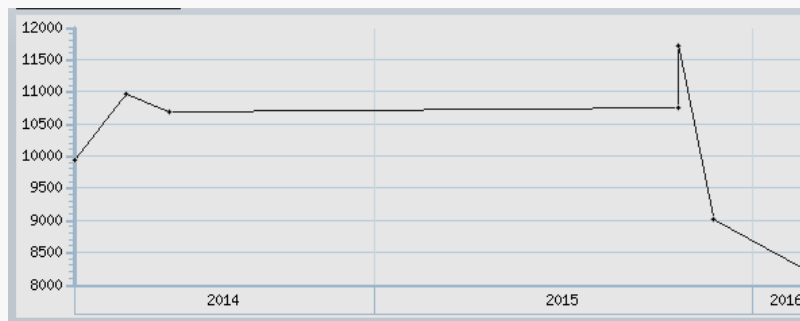
Weichteilmetastasierung linkszervikal und thorakal

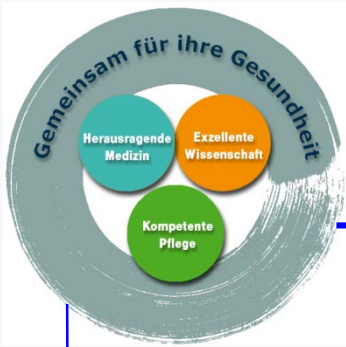
02/2016 Perkutane Strahlentherapie linkszervikal, Einzeldosis 3 Gy, Gesamtdosis 39 Gy

03/2016 Radiorezeptorthherapie

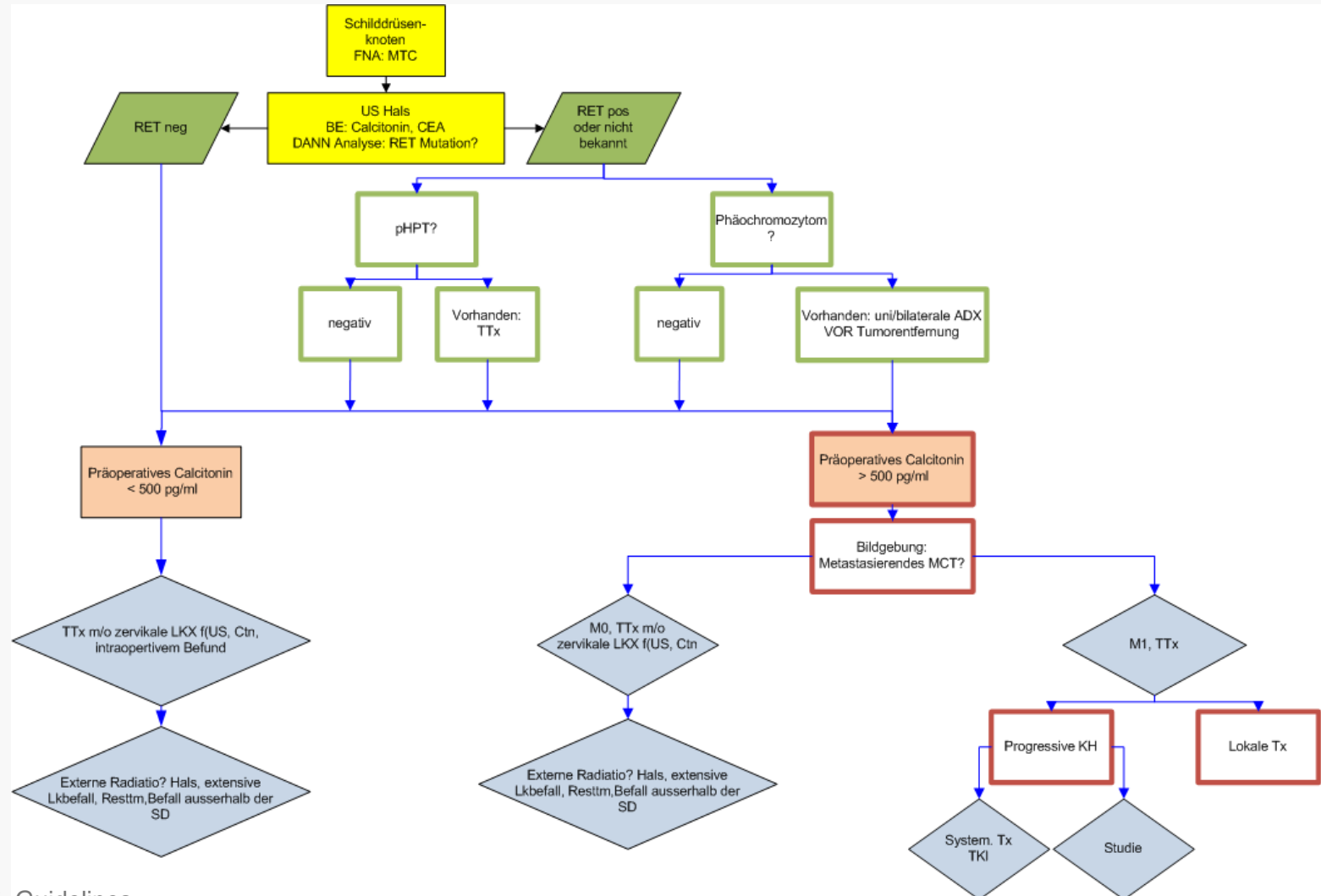
05/2016 Zerbebrale Metastasen

Calcitonin Verlauf (NW <8.5 pg/ml)

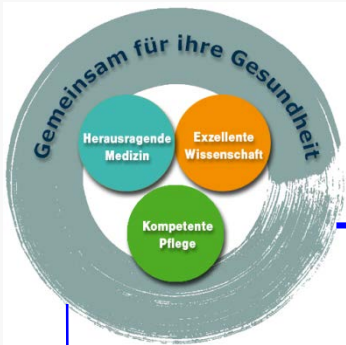




# MTC Diagnostik Flowchart



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

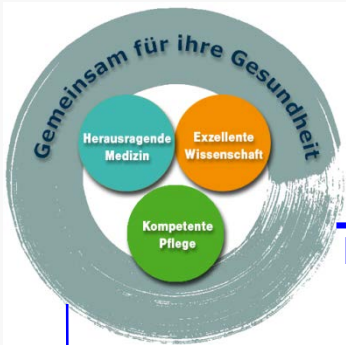
ABER multipel, bilateral, rezidivierend, frühe Manifestation

## 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](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*