

---

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Calcium vs. Pentagastrin Stimulation bei der C-Zell-Erkrankung der  
Schilddrüse  
Eine Matched-Pair Analyse**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.) für das Fachgebiet  
Viszeralchirurgie

vorgelegt  
der medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Malik Elwerr  
geboren am 03.01.1985 in Amman, Jordanien

Betreuerin: Prof. Dr. med. K. Lorenz  
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Nada Rayes  
2. Prof. Dr. med. Katharina Holzer

20.05.2020

20.11.2020

---

## Referat

Kalzitonin ist ein hoch spezifischer und sensibler Marker für die C-Zell Erkrankung der Schilddrüse (CCD). Bei Vorliegen einer Hyperkalzitoninämie dient ein Stimulationsverfahren idealerweise zur Differenzierung zwischen einer C-Zell Hyperplasie (CCH) und einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Das Testergebnis hat direkten Einfluss auf die geplante Therapie einer C-Zell-Erkrankung, indem die operative Therapie erweitert, eingeschränkt oder verschoben werden kann. Die Signifikanz eines Stimulationsverfahrens für das Management einer familiären C-Zell-Erkrankung oder als Follow-up Marker eines bereits therapierten MTC ist im klinischen Alltag bereits fest implementiert. Die klinische Signifikanz der Kalzitoninstimulation im Rahmen einer sporadischen C-Zell-Erkrankung ist weiterhin ungeklärt.

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse aus den letzten 40 Jahren haben sich wesentlich auf die Stimulation mit Pentagastrin konzentriert. Durch die fehlende Verfügbarkeit des Pentagastrins in den letzten Jahren wurde die Calcium-Stimulation wiedereingesetzt. Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Pentagastrin- und Calcium-Stimulation in einer homogenen Patientengruppe wurde bisher nicht beschrieben.

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine Matched-Pair Analyse, wobei die Kalzitoninstimulation mittels Pentagastrin und Calcium bei 295 Patienten mit einer CCH sowie einem nicht-metastasierten MTC (Tx N0 M0) bei Primäreingriffen verglichen wurden.

Bei der CCH und dem MTC waren die Calcium-stimulierten Kalzitoninwerte höher im Vergleich zur Pentagastrin-Stimulation. Daher sind die etablierten Pentagastrin Cut-off Werte zur Dignitätsprädiktion auf eine Calcium-stimulierten Patientenpopulation nicht übertragbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden zudem neue geschlechtsspezifische Cut-off Werte für die Calcium-Stimulation definiert. Eine weitere Analyse der Kalzitonindynamik bei der Calcium-Stimulation konnte zeigen, dass die gebräuchlichen Bestimmungszeiten eines Basalwertes und die Bestimmungen zwei, fünf sowie 15 Minuten nach Stimulation nicht sinnvoll sind.

*Elwerr, Malik: Calcium vs. Pentagastrin Stimulation bei der C-Zell-Erkrankung der Schilddrüse: Eine Matched-Pair Analyse, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, medizinische Fakultät, Dissertation, 59 Seiten, 2020*

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Inhaltsverzeichnis .....                                                      | i   |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                                   | iii |
| 1. Einleitung.....                                                            | 1   |
| 1.1 Hintergrund .....                                                         | 1   |
| 1.2 Die C-Zellen der Schilddrüse: Ein historischer Überblick.....             | 1   |
| 1.3 Das Kalzitonin: Hormon, Tumormarker und Medikament .....                  | 2   |
| 1.4 Laboranalyse.....                                                         | 4   |
| 1.5 Die C-Zell-Hyperplasie (CCH) .....                                        | 5   |
| 1.6 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) .....                            | 6   |
| 1.7 Die Evolution der Kalzitoninstimulation .....                             | 7   |
| 1.8 Zelluläre Mechanismus der Kalzitoninstimulation .....                     | 9   |
| 2. Ziel und Fragestellung.....                                                | 11  |
| 3. Patienten und Methoden .....                                               | 12  |
| 3.1 Patienten .....                                                           | 12  |
| 3.2 Pentagastrin-Stimulationstest.....                                        | 12  |
| 3.3 Calcium-Stimulationstest.....                                             | 12  |
| 3.4 Kalzitonin Abnahme, Lagerung und Immunoassay .....                        | 13  |
| 3.5 Einschlusskriterien.....                                                  | 13  |
| 3.6 Gruppenbildung.....                                                       | 15  |
| 3.7 Patientenselektion nach Anwendung der Matching-Kriterien.....             | 15  |
| 3.8 Patienten-Matching.....                                                   | 17  |
| 3.9 Chirurgische Therapie.....                                                | 18  |
| 3.10 Histopathologische Untersuchung .....                                    | 19  |
| 3.11 Statistik .....                                                          | 20  |
| 3.11.1 Kalzitonin Cut-off Berechnung.....                                     | 20  |
| 4. Ergebnisse.....                                                            | 22  |
| 4.1 Demographische Daten des Gesamtkollektivs .....                           | 22  |
| 4.1.1 Altersverteilung für die CCH und MTC Gruppen des Gesamtkollektivs ..... | 24  |
| 4.1.2 Kalzitoninwerte und Tumordurchmesser des Gesamtkollektivs.....          | 25  |
| 4.2 Demographische Daten der Matching-Gruppe .....                            | 28  |
| 4.2.1 Altersverteilung für die CCH und MTC Gruppen der Matching-Gruppe .....  | 30  |
| 4.2.2 Kalzitoninwerte und Tumordurchmesser der Matching-Gruppe.....           | 31  |

---

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3 Vergleichbarkeit der Stimulationspotenziale; Calcium vs. Pentagastrin.....                                                                                        | 33 |
| 4.4 Die Dynamik der Kalzitoninstimulation .....                                                                                                                       | 36 |
| 4.5 Kalzitonin Cut-off Berechnung.....                                                                                                                                | 38 |
| 4.6 Weitere biochemische Kriterien zur präoperativen Differenzierung der C-Zell-Erkrankungen .....                                                                    | 40 |
| 5. Diskussion .....                                                                                                                                                   | 43 |
| 5.1 Vergleichbarkeit der Stimulationspotentiale zwischen Calcium und Pentagastrin bei CCH und MTC .....                                                               | 43 |
| 5.2 Die Stimulationsdynamik des Kalzitonins bei CCH und MTC.....                                                                                                      | 44 |
| 5.3 Literaturvergleich der Kalzitonin Cut-off Werte nach Calcium-Stimulation.....                                                                                     | 45 |
| 5.4 Stimulationstestdurchführung: Basalwert, 2-Minutenwert, 5- bzw. 15-Minutenwerte. Sind alle Blutentnahmen bei Calcium- und Pentagastrin-Stimulation sinnvoll?..... | 46 |
| 5.5 Vergleichbarkeit zwischen des basalen und stimulierten Kalzitonin für die Differenzierung der C-Zell-Erkrankung .....                                             | 47 |
| 5.6 Soll auf die Kalzitoninstimulation verzichtet werden? .....                                                                                                       | 47 |
| 5.7 Limitationen.....                                                                                                                                                 | 49 |
| 6. Zusammenfassung und Ausblick .....                                                                                                                                 | 50 |
| 7. Literaturverzeichnis .....                                                                                                                                         | 51 |
| 8. Thesen .....                                                                                                                                                       | 56 |
| 9. Selbstständigkeitserklärung .....                                                                                                                                  | 57 |
| Lebenslauf .....                                                                                                                                                      | 58 |

---

## Abkürzungsverzeichnis

|      |                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------|
| Abb. | Abbildung                                                    |
| bzw. | beziehungsweise                                              |
| Ca   | Calcium                                                      |
| CCH  | C-Zell-Hyperplasie                                           |
| CCD  | C-Zell-Erkrankung ( <u>C</u> - <u>C</u> ell <u>D</u> isease) |
| CEA  | karzinoembryonales Antigen                                   |
| CI   | Konfidenzintervall                                           |
| DTC  | Differenziertes Schilddrüsenkarzinom                         |
| FNP  | Feinnadelpunktion                                            |
| FTC  | Follikuläres Schilddrüsenkarzinom                            |
| ggf. | gegebenenfalls                                               |
| hCt  | Kalzitonin (human)                                           |
| HE   | Hämatoxilin-Eosin Färbung                                    |
| HT   | Hemithyreoidektomie                                          |
| i.v. | intravenös                                                   |
| M.   | Morbus                                                       |
| max  | maximum                                                      |
| MEN  | Multiple Endokrine Neoplasie                                 |
| Min  | Minuten                                                      |
| MTC  | Medulläres Schilddrüsenkarzinom                              |
| NPV  | negativer prädiktiver Wert                                   |
| Pg   | Pentagastrin                                                 |
| p.o. | per os                                                       |
| PPV  | positiver prädiktiver Wert                                   |
| PTC  | Papilläres Schilddrüsenkarzinom                              |
| RET  | REarranged during Transfection                               |
| ROC  | Receiver-Operating-Characteristics                           |
| Tab. | Tabelle                                                      |
| TNM  | Tumor-Nodes-Metastasis                                       |
| TT   | totale Thyreoidektomie                                       |
| UICC | Union International Contre le Cancer                         |
| vs.  | versus                                                       |
| z.B. | zum Beispiel                                                 |

---

## **1. Einleitung**

### **1.1 Hintergrund**

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des endokrinen Systems beim Menschen. In Deutschland erkranken jährlich etwa 4200 Frauen und 1700 Männer an Schilddrüsenkarzinomen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 52 Jahre und bei Männern 56 Jahre. Im Zeitraum von 1999 bis 2010 haben in Deutschland die Sterberaten sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern in geringem Ausmaß abgenommen, während die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern erheblich zugenommen haben. Vier Haupttypen des Schilddrüsenkarzinoms wurden von der WHO (World Health Organization) 2004 definiert: das papilläre, das follikuläre, das anaplastische und das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Das MTC entstammt den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse und ist für ca. 3-8% der Schilddrüsenkarzinome verantwortlich (Davies und Welch 2006).

### **1.2 Die C-Zellen der Schilddrüse: Ein historischer Überblick**

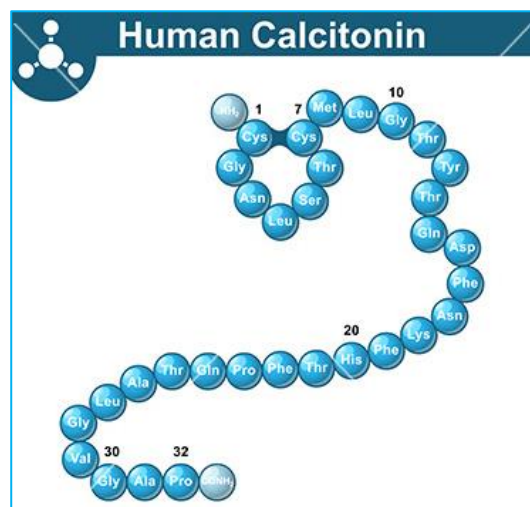
Die erste detaillierte Beschreibung von „parenchymatösen Zellen“ zwischen den thyreoidalen Follikeln beim Hund stammt aus dem Jahr 1875 von dem britischen Arzt Edward Cresswell Baber. Da diese Zellen in den Zwischenräumen neben den Follikeln der Schilddrüse liegen, wurden diese von José Nonidez, einem Anatomen an der Cornell-Universität in New York, erstmals als „parafollikuläre Zellen“ bezeichnet (Nonidez 1932).

1962 wurde erstmals ein Calcium-senkendes Hormon durch Copp et al. beschrieben: Kalzitonin und dessen Quelle wurden fälschlicherweise den Nebenschilddrüsen zugeordnet. Hirsch et al. entdeckten 1963 die erste Verbindung zwischen dem Kalzitonin und der Schilddrüse. 1965 hat Pearse die Herkunft des Kalzitonins aus den parafollikulären Zellen identifiziert und diese als C-Zellen (C für Calcitonin) bezeichnet (Pearse 1966).

---

### 1.3 Das Kalzitinin: Hormon, Tumormarker und Medikament

Das humane Kalzitinin (hCt) ist ein einkettiges Peptid-Hormon mit 32 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 3418 Dalton, das hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird (Abb. 1). Die Plasma-Halbwertszeit des Kalzitinins liegt bei etwa zwölf Minuten. Der Abbau findet vorwiegend in den Nieren, in geringem Ausmaß aber auch im Plasma statt. Daher zeigen Patienten mit Niereninsuffizienz häufig höhere Kalzitinin-Basalwerte (Austin und Heath 1981, Catherwood und Deftos 1983, Stepanas et al. 1979).



**Abbildung 1:** Aminosäure-Sequenz des Kalzitinins : 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-NH<sub>2</sub> (Freissmuth et al. 2016)

Neben dem Parathormon (PTH) und Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) ist Kalzitinin das dritte Calcium-regulierende Hormon beim Menschen. Das Kalzitinin wird physiologischerweise in Gegenregulation zum Parathormon freigesetzt, sodass bei einem akuten Anstieg des Calciums im Plasma die Freisetzung des Kalzitinins gesteigert erfolgt. Das Kalzitinin seinerseits senkt die Calcium-Konzentration über eine hemmende Wirkung auf die Osteoklasten, sodass die Calciumfreisetzung aus den Knochen gestoppt wird. Des Weiteren wird die Calciumresorption durch den Darm reduziert und die Calciumausscheidung über die Nieren gesteigert.

Das Kalzitinin spielt allerdings eine untergeordnete Rolle bei der Calcium-Homöostase im Vergleich zum Parathormon sowie zum Vitamin-D (Calcitriol). Dies

---

konnte durch eine klinische Kohorte bestätigt werden, in welcher Männer, die bereits thyreoidektomiert wurden, kein erhöhtes Fraktur-Risiko aufwiesen. Des Weiteren konnten Daripa et al. zeigen, dass ein früher Kalzitoning-Mangel, wie z.B. bei Patienten mit einer Schilddrüsenagenesie mit fehlendem Kalzitoning, keinen Einfluss auf die Entwicklung der Knochenmasse hat. Ebenso besteht bei Patienten mit einem ausgedehnten medullären Schilddrüsenkarzinom und massiv erhöhten Kalzitoningwerten keine Hypokalzämie. Damit bleibt die physiologische Rolle des Kalzitons beim Menschen 50 Jahre nach der Entdeckung weiterhin in Teilen ungeklärt (Nguyen et al. 1997; Daripa et al. 2004).

Dagegen ist die Rolle des Kalzitons als Tumormarker des MTC weitgehend aufgeklärt. Seit 2004 in Deutschland und seit 2005 in Europa, wird das Kalzitoning routinemäßig zur präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten in Hinblick auf ein zugrundeliegendes MTC eingesetzt. Da weder eine Halssonographie noch eine Feinnadelbiopsie (FNP) bei malignomverdächtigen Schilddrüsenknoten ein MTC ausschließen können, ist die Kenntnis einer Hyperkalzitoningämie, verbunden mit einem stadiengerechten operativen Eingriff von übergeordneter therapeutischer Konsequenz. Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen dem basalen Kalzitoningwert und der MTC-Tumorgroße. Der Kalzitoningwert ist darüber hinaus prädiktiv für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Therapieerfolgs. Die biochemische Heilung eines MTC wird definiert als posttherapeutische Normalisierung des Kalzitons. Daher besitzt das Kalzitoning, neben dem carcinoembryonalen Antigen (CEA) und dem Prokalzitoning (PCT) als weiterer biochemische Parameter eine wichtige Rolle in der präoperativen Entscheidung zum Ausmaß der chirurgischen Intervention, wie auch als postoperativer Prognose- und Follow-up Marker (Karges 2010).

Ziel der Kalzitoningstimulation in der präoperativen Abklärung ist die Differenzierung zwischen einer potenziell benignen C-Zell-Hyperplasie (CCH) und einem medullären Schilddrüsenkarzinom anhand eines Cut-off Wertes der maximal erreichten Kalzitoningkonzentration. Die Differenzierung zwischen CCH und MTC ist relevant für das therapeutische, also das operative Vorgehen, da bei der CCH kontrollierendes Abwarten adäquat sein kann, während beim medullären Schilddrüsenkarzinom eine onkologische Resektion zum Erlangen der Normalisierung des basalen Kalzitons als einzige kurative Therapie erzielt werden soll. Die Kalzitoningstimulation dient dabei auch zum Ausschluss einer extrathyreoidalen Quelle der Hyperkalzitoningämie, zum Beispiel durch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom oder andere neuroendokrine



---

Tumoren, da eine Kalzitoningestimulierbarkeit nur bei einer intrathyreoidalen Hyperkalzitoninämie (CCH und MTC) nachweisbar ist (Machens et al. 2000).

Als Medikament wird Kalzitonin vor allem als synthetisches Kalzitonin vom Lachs zur Prävention des Verlustes an Knochenmasse nach Immobilisation verwendet, z.B. bei Patienten nachfolgend einer osteoporotischen Fraktur. Des Weiteren ist Kalzitonin als Medikament zugelassen für die Behandlung des M. Paget bei Patienten, die auf Behandlungsalternativen (beispielsweise Bisphosphonate wie Alendronat oder Zoledronat) nicht ansprechen oder dafür nicht geeignet sind, so wie auch zur Behandlung der Hyperkalzämie bei Erwachsenen in Folge maligner Erkrankungen. Die Zulassung von Kalzitonin-Nasensprays zur Osteoporose-Behandlung postmenopausaler Frauen wurde deutschlandweit 2013 widerrufen. Als Nebenwirkungen der medikamentösen Kalzitoningabe können Nausea, Flush und Durchfälle auftreten, vergleichbar mit den klassischen Symptomen eines ausgedehnten medullären Schilddrüsenkarzinoms (Rote Liste Service 2014).

#### **1.4 Laboranalyse**

Die analytische Spezifität der Chemilumineszenz Assays für Kalzitonin verschiedener Hersteller ist unterschiedlich. Daher gibt es keine allgemeingültigen Grenzwerte für alle Assays; es müssen die Grenzwerte der jeweiligen Hersteller verwendet werden. Des Weiteren können Blutprobenröhrchen von verschiedenen Herstellern differierende Werte verursachen, was durch unterschiedlichen Materialien und Additive (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulantien) verursacht sein kann (Immulate 2000 Calcitonin (PIL2KCL-11, 2006-08-07) - [www.medical.siemens.com](http://www.medical.siemens.com)).

Anhand von Studien ist belegt, dass Männer eine höhere C-Zell Anzahl haben als Frauen, daher sind die hCt-Normwerte für Männer höher als die für Frauen. Alle kommerziell erhältlichen Kalzitonin-Assays erkennen matures hCt und einige erfassen auch das Prokalzitonin, weshalb eine falsch positive Hyperkalzitoninämie durch eine zugrundeliegende oder begleitende Infektion nachgewiesen werden kann (Bieglmayer C., Vierhapper H., Dudczak R., Niederle B. 2007, Lothar Thomas 2012).

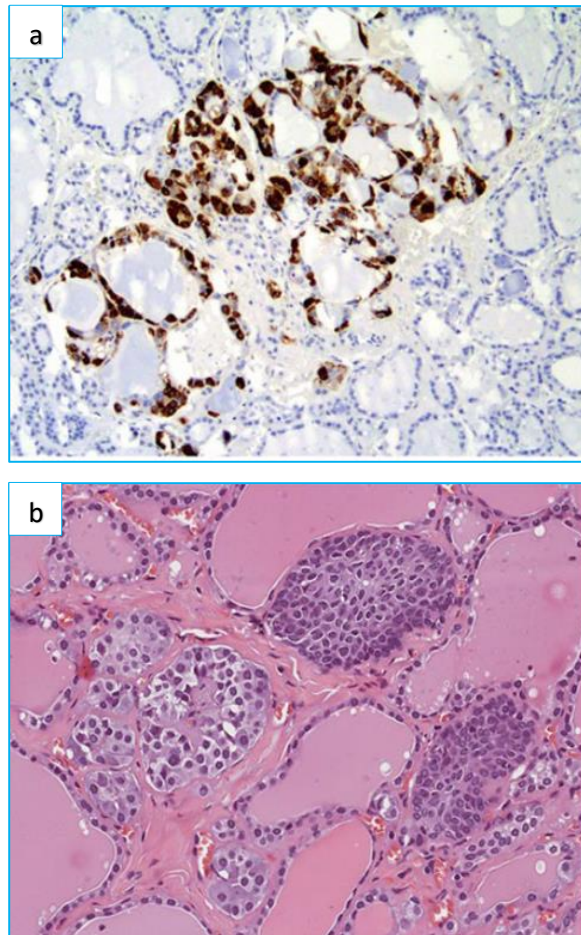
---

## 1.5 Die C-Zell-Hyperplasie (CCH)

Die gesunde menschliche Schilddrüse weist drei Typen epithelialer Zellen auf: Follikelepithelen (99,9%), C-Zellen (0,01–0,1%) und die nur gelegentlich nachweisbaren soliden Zellnester („solid cell nests“); letztere entsprechen Ultimobranchialkörperresten (Schmid 2015, Ting et al. 2015). Eine CCH wird histologisch definiert, wenn bei 100-facher Vergrößerung im Bereich der größten C-Zell-Dichte in einem Gesichtsfeld mindestens 50 C-Zellen zur Darstellung gelangen. Eine morphologisch nachgewiesene CCH kann mit oder ohne Hyperkalzitoninämie (basal sowie nach Stimulation) einhergehen. Morphologische Studien haben gezeigt, dass bei bis zu 50 % der Patienten mit einer nodulären Struma (alters- und geschlechtsunabhängig) eine morphologisch nachweisbare CCH ohne basale/stimulierbare Serum Kalzitonerhöhung besteht (Schmid 2016) (Scheuba et al. 2000).

Es wird zwischen zwei Entitäten unterschieden: der reaktiven und der neoplastischen CCH (Abb. 2). Die neoplastische CCH wird als Präkanzerose des familiären MTC angesehen. Somit ist definitionsgemäß nur bei nachgewiesener Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens eine CCH als „neoplastisch“ zu bezeichnen. Morphologisch ist die neoplastische CCH durch eine Gruppe von atypischen Zellen, die durch eine follikuläre Basalmembran begrenzt sind, charakterisiert. Der Zeitpunkt des Auftretens einer morphologisch nachweisbaren neoplastischen CCH wie auch deren Progressionsgeschwindigkeit bis zum Übergang in ein invasiv wachsendes familiäres MTC, hängen maßgeblich vom ursächlichen Codon ab. Daraus werden nach der American Thyroid Association (ATA) Risikoklassen (Moderate risk, High risk, Highest risk) des familiären MTC definiert (Kloos et al. 2009, Machens et al. 2003, Schmid 2016, Wells, JR et al. 2015).

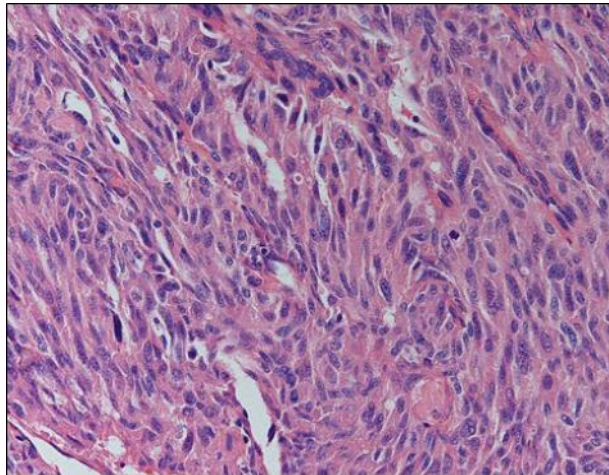
Die Genese und der klinische Wert der reaktiven C-Zell Hyperplasie konnten noch nicht geklärt werden. Diese Form der Hyperplasie entsteht ohne Nachweis einer Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens. Mehrere Studien zeigten eine Prävalenz der reaktiven CCH in Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis, nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen, Niereninsuffizienz und Hyperparathyrinämie. Obwohl diese Form der C-Zell-Hyperplasie auch gemeinsam mit einem sporadischen MTC vorkommen kann, gibt es keine Hinweise für eine direkte Kausalität (Perry et al. 1996, Schmid 2015, Ting et al. 2015).



**Abbildung 2:** a) Reaktive C-Zell-Hyperplasie (CCH) mit mehr als 50 mittels Kalzitoning-Immunhistochemie dargestellten C-Zellen. b) Neoplastische CCH (im Rahmen eines MEN 2A) (Schmid und Sheu-Grabellus 2016).

## 1.6 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein Kalzitoning-produzierender maligner Tumor, der aus den C-Zellen der Schilddrüse hervorgeht. Mit Durchbrechen der follikulären Basalmembran und Invasion in das umgebende Stroma manifestiert sich das MTC (Abb. 3). 20-30% der medullären Schilddrüsenkarzinome sind genetisch bestimmt und treten autosomal-dominant vererbt als isoliertes familiäres MTC (FMTC) oder im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) 2A oder 2B auf. 70-80% der MTC sind sporadisch, dabei tragen 40-60% der Tumoren eine somatische Mutation des RET-Protoonkogenes. Diese Tumorfälle, die diese Mutationen tragen gehen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher (Dralle et al. 2008, Elisei et al. 2008, Schmid 2016).



**Abbildung 3:** Vollständig spindelzellig gebautes MTC mit Kernpleomorphie und auffälliger Mitose. Zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung vom anaplastischen Schilddrüsenkarzinom ist die Kalzitinin-Immunhistochemie unumgänglich (Schmid und Sheu-Grabellus 2016).

### 1.7 Die Evolution der Kalzitoninstimulation

Nachdem der enge Zusammenhang zwischen Calcium und Kalzitinin in zahlreichen Tierversuchen Ende der 60er Jahre nachgewiesen wurde, kam die Hypothese von Cooper et al. 1971 auf, dass die alleinige Aufnahme von Calcium im Darm die Ausschüttung eines gastrointestinalen Hormons verursache. Dieses Hormon würde dementsprechend die Ausschüttung des Kalzitonins aus der Schilddrüse stimulieren. Damals zeigte die i.v.-Gabe von Pancreozymin sowie Secretin in Tierversuchen beim Schwein eine minimale Erhöhung des Kalzitonins. Eine 40-fache Kalzitinin-Erhöhung konnte erreicht werden, nachdem Pentagastrin, ein synthetisch hergestelltes Pentapeptid und Derivat des Gastrins, in kleinen Mengen intravenös gegeben wurde. Damit konnte die Gabe von deutlich höheren intravenösen Calciummengen, um das Kalzitinin detektieren zu können, vermieden werden (Cooper et al. 1971).

Danach erfolgte 1972 durch die gleiche Arbeitsgruppe von Cooper die Kalzitininbestimmung nach i.v. Gabe von Pentagastrin, Tetragastrin, Gastrin, Pancreozymin sowie Glucagon. Beim Nachweis einer erhöhten Kalzitinin-Stimulierbarkeit durch alle getesteten Hormone mit Ausnahme von Glucagon, kam die Arbeitsgruppe zu der Schlussfolgerung, dass diese gastrointestinalen Hormone neben dem Calcium der Schilddrüse signalisieren, das Kalzitinin auszuschütten, um eine postprandiale Hyperkalzämie zu

---

vermeiden. Deftos et al. bestätigten dies durch die kontinuierliche intravenöse Gabe von Calcium über drei Stunden bei fünf MTC Patienten. Dabei wurde eine 20-fache Kalzitonin-Erhöhung detektiert. Des Weiteren wurde eine signifikante Kalzitonin-Suppression nach der Gabe der hypokalzämischen Substanz EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) festgestellt (Deftos et al. 1971).

Hennessy et al. zeigten im Jahre 1973 bei zwei MTC-Patienten, dass eine höhere Stimulierbarkeit durch Pentagastrin (0,5 µg/kg sowie 0,05 µg/kg) erreicht werden konnte im Vergleich zur intravenösen Gabe von Calcium (15 mg/kg Calciumgluconat über 4 Stunden). Dies bestätigte die gleiche Arbeitsgruppe ein Jahr später bei 38 Patienten mit MTC oder mit einer positiven MTC-Familienanamnese (Hennessy et al. 1974).

Cohen et al. konnten 1973 erstmalig eine Kalzitoninstimulation nach enteraler Gabe von Ethanol (45 ml Whiskey) bei einem metastasierten MTC- Patienten nachweisen. Auch Wells et al. zeigten, dass durch eine intravenöse Gabe von Ethanol eine höhere Stimulation des Kalzitonins erreichbar ist als durch eine orale Aufnahme (Wells et al. 1975).

Rude und Singer wiesen erstmals nach, dass eine höhere Stimulierbarkeit des Kalzitonins durch Calcium-Kurzinfusion (10% Calciumgluconat i.v., um das Serumcalcium 2 mg/dl anzuheben) im Vergleich zu Pentagastrin erreicht werden kann. Die gleiche Arbeitsgruppe von Wells zeigte im Jahre 1978, dass die gleichzeitige Gabe von Calciumgluconat (2 mg/kg/1 Minute) und Pentagastrin (0,5 µg/kg/5 Sekunden) höhere stimulierte Kalzitoninwerte erreichte als die alleinige Gabe von Calcium oder Pentagastrin (Rude und Singer 1977).

Erdogan et al. erforschten die Kalzitonin-Stimulationspotenz von Omeprazol (Protonpumpenhemmer) auf Basis der sekundären Hypergastrinämie durch Bestimmung des pH-Anstiegs im Magen. Dabei zeigte sich nach der Gabe von Omeprazol in Tablettenform (20 mg, zweimal täglich für drei Tage) bei neun MTC Patienten sowie drei MEN-2a Familienangehörigen ein stetiger Anstieg des Kalzitonins bis zu einer 8-fachen Erhöhung bei Patienten mit einer basalen Hyperkalzitoninämie. Interessanterweise wies die Kontrollgruppe mit einem normalen basalen Kalzitonin keine signifikante Stimulation auf (Erdogan et al. 1997).

---

Vitale et al. verglichen 2002 Pentagastrin mit Omeprazol bei jeweils 20 gesunden und an einem MTC-erkrankten Probanden und konnten dabei eine stärkere Stimulationspotenz von Pentagastrin im Vergleich zu Omeprazol bei allen Probanden nachweisen (Vitale et al. 2002).

Die Wiederaufnahme der Kalzitoninstimulation durch Calcium wurde durch eine Arbeitsgruppe aus Würzburg im Jahr 2009 erforscht: Doyle et al. zeigten zuerst durch die i.v. Gabe von Pentagastrin (0,5 µg/kg/10 Sekunden) und sechs Monate später durch die i.v. Gabe von Calciumgluconat (2,5 mg/kg mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/Minute) bei 50 gesunden Probanden, dass eine höhere Stimulierbarkeit durch Calcium erreichbar ist. Fazit dieser Arbeit war, dass Calcium bei der Kalzitoninstimulation von gesunden Erwachsenen aussagekräftiger und tolerabler ist als Pentagastrin (Doyle et al. 2009).

Colombo et al. konnten erstmals bei einer heterogenen Population (24 MTC-Patienten in Remission, 18 MTC-Patienten in Persistenz, 14 nicht-operierte RET-Mutationsträger, 69 Patienten mit einer benignen Struma multinodosa und 16 gesunde Probanden) eine geschlechtsspezifische Kalzitoninkonzentration als Cut-off zur Differenzierung zwischen einer CCH und einer MTC nach Calcium-Stimulation definieren: 184,0 pg/ml für Frauen und 1620,0 pg/ml für Männer. Eine zweite Arbeitsgruppe aus Italien zeigte einen Kalzitonin Cut-off nach Calciumgabe bei einer Gruppe von 91,0 Patienten mit diversen Schilddrüsenerkrankungen bei 79,0 pg/ml für Frauen und 544,0 pg/ml für Männer (Mian et al. 2014).

## **1.8 Zelluläre Mechanismus der Kalzitoninstimulation**

Auf molekularer Ebene ist der Freisetzungsmechanismus des Kalzitonins in den C-Zellen im Rahmen des Stimulationsverfahrens noch nicht vollständig geklärt. Der extrazelluläre „Calcium-Sensing-Receptor“ (CaSR) ist ein Plasmamembran-gebundener G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der durch extrazelluläres Calcium aktiviert wird. Es wurde bereits belegt, dass die C-Zellen den gleichen extrazellulären „Calcium-Sensing-Receptor“ exprimieren, der in der Nebenschilddrüse sowie in der Niere bereits bekannt ist. Dieser „Calcium-Sensing-Receptor“ ist wahrscheinlich die primäre molekulare Einheit, durch die die C-Zellen Schwankungen des ionisierten Calciums detektieren und daraufhin die Freisetzung des Kalzitonins regulieren. Simultan hemmt das ionisierte

---

Calcium durch den selben Rezeptor die Sekretion des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen (Garrett et al. 1995).

Beim Pentagastrin wird angenommen, dass die Anbindung an die extrazelluläre Domäne des „Transmembrane Cholecystokin B (CCK-B)/Gastrin Receptor“ die Freisetzung des Kalzitonins induziert. Angesichts der physiologischen Expression von CCK-B in normalen, hyperplastischen (CCH) aber auch malignen (MTC) C-Zellen, wurde durch Blaker et al. angenommen, dass der Pentagastrin Stimulationstest die enorme Zunahme der Anzahl der C-Zellen beim medullären Schilddrüsenkarzinom anstatt einer spezifischen Expression des Rezeptors in den malignen vs. nicht-malignen Zellen widerspiegelt. Daher scheint die Pentagastrin-Stimulation mit der CCK-B Expression beim MTC zu korrelieren. Ein Verlust dieser Rezeptor-Expression kann bei einem fortgeschrittenen Tumor im Rahmen der Dedifferenzierung mit reduzierter bzw. fehlender Pentagastrin-Stimulation assoziiert werden (Behr und Behe 2002, Reubi et al. 1997).

---

## 2. Ziel und Fragestellung

Bis 2012 war Pentagastrin (Pg) das zumeist verwendete Stimulationsagens. Als Folge basieren die meisten Empfehlungen einer Cut-off Kalzitoninkonzentration zur Diskriminierung von CCH vs. MTC in der Literatur auf Daten, die unter Pentagastrin-Stimulation gewonnen wurden. Durch die unregelmäßige Verfügbarkeit von Pentagastrin wurde die Calcium-Stimulation wiederaufgenommen. Diese Ergebnisse von Pentagastrin- und Calcium-Stimulation sind jedoch sehr unterschiedlich, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen, die über ein Ergebnis der Calcium-Stimulation berichten. Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit ist die Klärung, inwieweit sich die Ergebnisse der Kalzitonin-Stimulationskonzentrationen zwischen Calcium und Pentagastrin, in einer Gruppe mit homogener C-Zell-Belastung (CCH oder MTC), vergleichen lassen und ob ein Stimulations-Cut-off zwischen CCH und MTC definierbar ist.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es weitere biochemische Differenzierungspunkte mit dem klassischen Kalzitonin-Cut-off zu vergleichen. Diese sind die maximal erreichten Kalzitoninkonzentrationen und die Kalzitonindynamik. Die maximale stimulierte Kalzitoninkonzentration im Vergleich zum einfachen definierten Cut-off soll hinsichtlich der Überlegenheit der Prädiktion untersucht werden und die Kalzitonindynamik der Calcium-Stimulation soll zeigen, ob die gebräuchlichen Bestimmungszeiten des Kalzitonins sinnvoll sind.



---

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Insgesamt wurden zwischen Januar 2005 und August 2015 in der Klinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale), 640 Patienten mit einer präoperativ gesicherten Hyperkalzitoninämie operiert. Eine basale Kalzitoninbestimmung wurde routinemäßig bei allen Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung präoperativ durchgeführt. Bei einem erhöhten basalen Kalzitoninwert wurde routinemäßig eine Kalzitoninstimulation vorgenommen.

#### **3.2 Pentagastrin-Stimulationstest**

Zwischen Januar 2005 und Juli 2010 wurde bei Patienten mit einer basalen Hyperkalzitoninämie das Kalzitonin über die schnelle Gabe von 0,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht Pentagastrin (Peptavlon; Laboratoires SERB, Paris, France) intravenös stimuliert. Der Pg-Stimulationstest erfolgte wie folgt: Die Zeitpunkte der Kalzitoninbestimmung waren vor der Pentagastrin-Gabe (Kalzitonin basal) sowie zwei und fünf Minuten danach. Zunächst erfolgte die Abnahme eines basalen Kalzitoninwertes, dann die intravenöse Gabe des Pg und weitere Blutabnahmen zur Ct-Bestimmung zu den Zeitpunkten zwei und fünf Minuten nach Pg-Gabe.

#### **3.3 Calcium-Stimulationstest**

Im Rahmen der fehlenden Verfügbarkeit des Pentagastrins wurde das Stimulationsverfahren ab August 2010 auf Calciumgluconat umgestellt (Calcium Braun 10%, Braun Melsungen AG, Germany). Die Calcium-Stimulation wurde intravenös nach dem nach dem Verburg-Protokoll, durch Gabe von 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Infusionsrate von 10 ml/Minute bei Patienten mit einer basalen Hyperkalzitoninämie durchgeführt. Es erfolgte eine Kalzitoninbestimmung vor der Gabe (Kalzitonin basal), sowie zwei, fünf Minuten und 15 Minuten danach (Doyle et al. 2009, Verburg et al. 2013).

---

### 3.4 Kalzitonin Abnahme, Lagerung und Immunoassay

Aufgrund der geringen Stabilität des Kalzitonins wurde auf eine sachgerechte Probenabnahme und -lagerung besonders geachtet. Alle Proben wurden gekühlt innerhalb von 30 Minuten zur Auswertung ins Labor gebracht.

Die Kalzitonin-Analytik der Blutproben erfolgte mittels Immulite 2000® Kalzitonin Immunoassay (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, USA). Dies ist ein Fest-Phasen-Enzymmarkierter-Sandwich-immuonometrischer Chemilumineszenz-Assay. Die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche sind bei Frauen <5,0 pg/ml (95. Perzentile) und bei Männern <8,4 pg/ml (95. Perzentile).

Ab August 2015 erfolgte die Umstellung der Kalzitonin-Bestimmung auf Elecsys® Kalzitonin Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Da die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche des neuen Immunoassays nicht mit dem Immulite 2000® identisch sind, wurde dies als Endpunkt des Studieneinschlusses der Patienten festgelegt.

### 3.5 Einschlusskriterien

Die Patientenauswahl erfolgte anhand folgender Einschlusskriterien:

1. Gesicherte geschlechtsspezifische präoperative basale Hyperkalzitoninämie ( $\geq 5,0$  pg/ml bei Frauen,  $\geq 8,4$  pg/ml bei Männern) im Rahmen der routinemäßigen präoperativen Bestimmung des basalen Kalzitonins bei allen Patienten mit einer zur Operation geplanten Schilddrüsenerkrankung.
2. Bereits durchgeführte standardisierte Kalzitoninstimulation mittels Pentagastrin oder Calcium.
3. Primärer chirurgischer Eingriff zwischen Januar 2005 und August 2015 an der Klinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einem Mindestresektionsausmaß einer totalen Thyreoidektomie. Dies ermöglichte eine vollständige immunhistopathologische Bearbeitung, um die Masse der C-Zell-Erkrankung mit der Hyperkalzitoninämie zu korrelieren.

- 
4. Patienten mit einer immunhistopathologisch gesicherten C-Zell-Erkrankung (C-Zell-Hyperplasie oder medulläres Schilddrüsenkarzinom).
  5. Patienten mit einer biochemischen Heilung nach erfolgter Resektion. Diese wurde definiert als fehlende Messbarkeit und fehlende Stimulierbarkeit des Kalzitons im postoperativen Pentagastrin- bzw. Calciumtest ( $<2,0$  pg/ml).
  6. Medulläres Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit einem pN0 sowie einem cM0 Status. Bei MTC-Patienten, wo neben der totalen Thyreoidektomie keine systematische Lymphknotendissektion durchgeführt wurde und die daher die Tumorformel  $\geq T1$  Nx Mx aufwiesen, diente die postoperative biochemische Heilung als klinischer Nachweis der fehlenden Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, da eine Divergenz der Kalzitoninstimulierbarkeit zwischen biochemisch geheilten und nicht geheilten, also metastasierten und nicht-metastasierten MTC bereits belegt ist (Machens und Dralle 2010).
  7. Patienten mit ausgeschlossenen koexistierenden Schilddrüsenerkrankungen, die ebenso eine Hyperkalzitoninämie verursachen könnten, z.B.: synchrone differenzierte nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome oder autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (Lorenz et al. 2013).
  8. Durch ausführliche Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung sowie, falls vorhanden, relevante präoperative laborchemische Ergebnisse wurden Patienten mit den folgenden Krankheitsentitäten, die den basalen bzw. stimulierten Kalzitoninwert verfälschen könnten, ausgeschlossen: Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Pankreas- sowie Nebennierentumore, Urämie, Hyperkalzämie, aktive bakterielle Infektionen, Pseudohypoparathyreoidismus, Schwangerschaft, laufende Therapie mit Protonen-Pumpen Inhibitoren bzw.  $\beta$ -Blockern oder Glukokortikoiden (Toledo et al. 2009).

---

### 3.6 Gruppenbildung

Nach Definition der Einschlusskriterien wurde von den 640 Patienten eine Gruppe von 295 Patienten selektioniert. Nach vorliegender Histopathologie erfolgte eine Unterteilung nach: C-Zell-Hyperplasie (n= 166 Patienten) und nicht metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom (Tx, N0, M0) (n= 129 Patienten). Eine weitere Stratifizierung nach Stimulationstest und Geschlecht ergab insgesamt acht Subgruppen (Weiblich: CCH-Pg / CCH-Ca / MTC-Pg / MTC-Ca; männlich: CCH-Pg / CCH-Ca / MTC-Pg / MTC-Ca).

### 3.7 Patientenselektion nach Anwendung der Matching-Kriterien

Um zwei verschiedene Stimulationssubstanzen miteinander vergleichen zu können, sollten zum Vergleich bei einem Patienten idealerweise zwei Stimulationstests in einem angemessenen zeitlichen Abstand durchgeführt werden. Hierfür müsste berücksichtigt werden, dass bei einem zu kurzen Zeitabstand eine Erschöpfung der Speicherkapazität des Kalzitonsins entstehen kann, sodass ein zweiter Stimulationstest damit falsch niedrige Werte zeigen würde. Bei einem zu langen Zeitabstand könnte die C-Zell-Erkrankung durch einen Krankheitsprogress die Kalzitoninproduktion erhöhen, damit ergäbe der zweite Test falsch hohe Ergebnisse. Ein zweiter Aspekt wäre, dass die Therapie von Patienten mit MTC sowie neoplastischer CCH (eine bei RET-Protoonkogenträgern einer Präkanzerose entsprechenden Vorstufe des MTC) damit unnötig verzögert würde. Die zusätzlich verursachten Kosten durch die zweifache Stimulation wären ein weiterer Punkt, der zu berücksichtigen wäre.

Als Alternative besteht die Möglichkeit, die zwei Stimulanzen in verschiedenen Patienten mit ähnlichem Profil, die für die Kalzitoninproduktion relevant sind zu vergleichen.

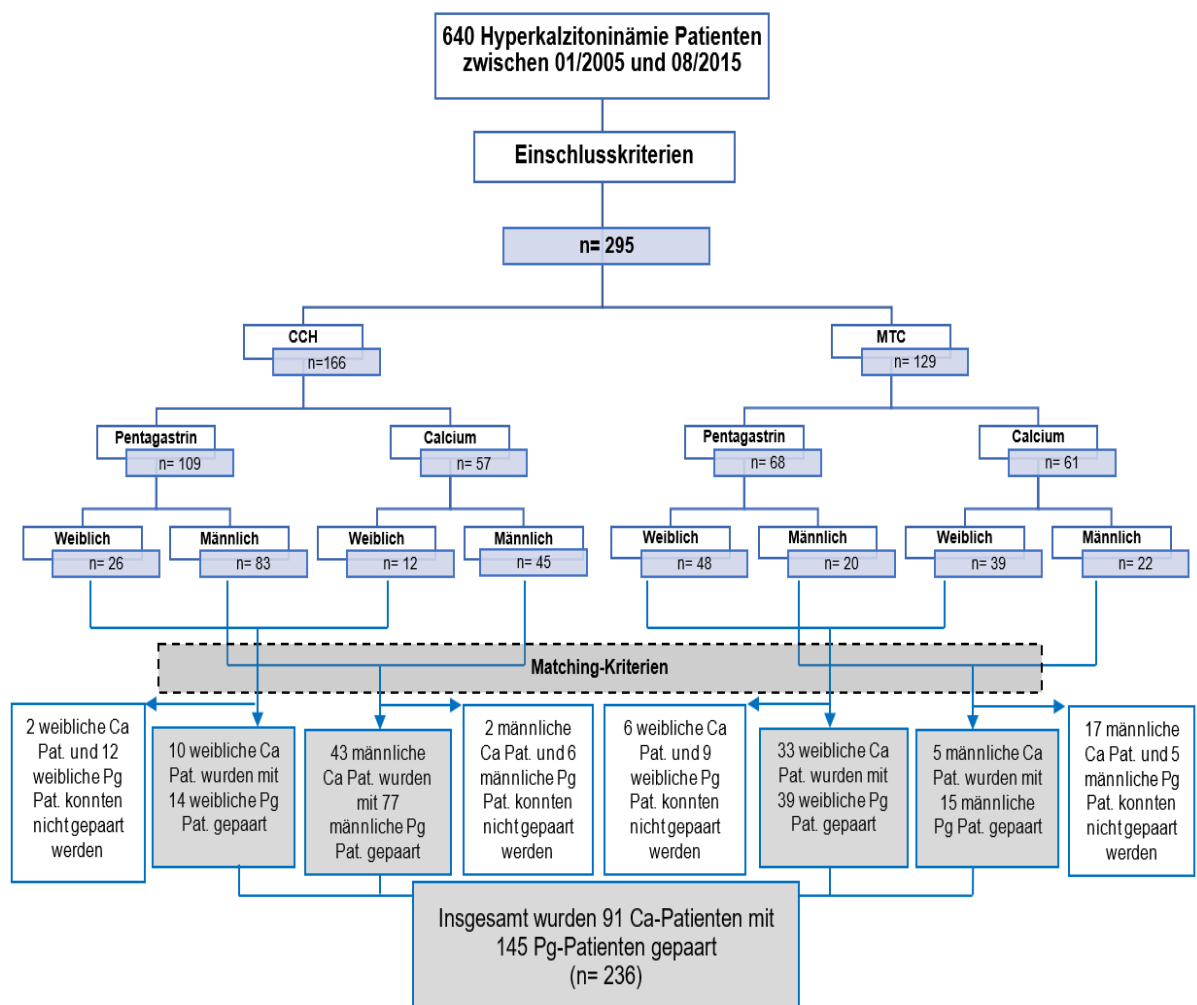
---

Aus diesen Gründen wurden die folgenden Matching-Kriterien festgelegt, um eine direkte Vergleichbarkeit der Kalzitoninkonzentrationen unter beiden Stimulantien der verschiedenen Patienten zu ermöglichen:

1. Die vorhandene C-Zell-Erkrankung: CCH-Patienten wurden nicht mit MTC-Patienten verglichen.
2. Geschlecht: die C-Zell-Masse ist geschlechtsabhängig, da die C-Zell Masse bei Männern höher als die bei Frauen ist. Geschlechtsspezifische Kalzitonin-Cut-offs zeigten eine höhere Prädiktion zur Typisierung der C-Zell-Erkrankung im Vergleich zu Unisex Cut-Offs (Machens et al. 2009).
3. RET-Protoonkogen Status: die spezifische REarranged during Transfection (RET) Mutation beeinflusst die gesamte C-Zell-Masse bei einem betroffenen Individuum. Daher ist die quantitative zelluläre Beteiligung bei RET-Patienten nicht mit Patienten mit sporadischer Erkrankung vergleichbar. Inwieweit dies einen signifikanten Einfluss auf die Stimulierbarkeit bewirkt, ist bisher unbekannt. Daher wurden RET-positive Patienten miteinander gepaart (nicht Codon-spezifisch).
4. Da die quantitative Messung der betroffenen C-Zell-Masse mit dem basalen Kalzitonin korrelierbar ist (Cohen et al. 2000), wurden Patienten bei der C-Zell-Hyperplasie anhand des basalen Kalzitonins gepaart. Hierbei divergierten die basalen Kalzitoninkonzentrationen der gematchten Patienten beider Stimulationsagenzien (Ca und Pg) nicht mehr als  $\pm 2,0$  pg/ml.
5. Die MTC -Patienten wurde anhand des maximalen Tumordurchmessers gepaart, wobei die Differenz des Messungsumfangs der gematchten Patienten mit den zwei Stimulationsagenzien (Ca vs. Pg) nicht mehr als  $\pm 1,0$  mm des gesamten Tumordurchmessers betrug. Bei Multifokalität wurde die Summe der maximalen Tumordurchmesser der Tumore addiert.

### 3.8 Patienten-Matching

Bei den 295 selektionierten Patienten konnten nach Einführung der Matching-Kriterien 236 Patienten anhand der Matching-Kriterien gepaart werden (Abb. 4). Dabei wurden MTC-Patienten, die mit Calcium stimuliert wurden mit gematchten MTC-Patienten, die mit Pentagastrin stimuliert wurden, verglichen. Das gleiche Verfahren wurde bei CCH-Patienten angewendet. Damit wurden zwei homogene Gruppen geformt und somit ein direkter Vergleich zwischen der Calcium- und der Pentagastrin-Stimulation ermöglicht.

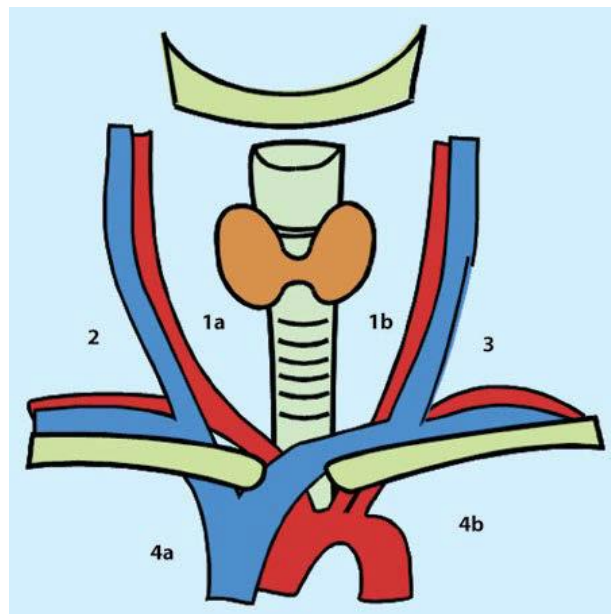


**Abbildung 4:** Selektionsprozess der Patienten anhand von Einschluss- sowie Matching-Kriterien. CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

---

### 3.9 Chirurgische Therapie

Bei der ausgewählten Gesamtpopulation von 295 Patienten wurde jeweils eine Primäroperation durchgeführt. Das Mindesteingriffsausmaß war jeweils die totale Thyreoidektomie. Bei Durchführung einer zervikalen Lymphknotendisektion wurde die Kompartimenteinteilung der lokoregionären Lymphknoten nach Dralle angewendet (Dralle et al. 1994, Dralle 1994, ). Diese Einteilung umfasst die zervikozentralen (K1a - rechts, K1b - links), die zervikolateralen (K2 - rechts, K3 - links) und die mediastinalen (K4) Lymphknotengruppen (Abb. 5). Die Lymphknotendisektionen wurden jeweils systematisch in mikrochirurgischer Technik durchgeführt. Bei allen Eingriffen wurden Lupenbrille, intraoperatives Neuromonitoring, bipolare Pinzette und bipolare Schere eingesetzt.



**Abbildung 5:** Kompartimentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom nach Dralle: (a) zentrales (K1a, rechts; K1b, links), (b) rechts-zervikolaterales (K2), (c) links-zervikolaterales (K3), und (d) infrabrachiocephales Kompartiment des oberen Mediastinums (K4a, rechts; K4b, links) (Bartsch et al. 2013); (Dralle et al. 1994, Dralle 1994).

---

### 3.10 Histopathologische Untersuchung

Insgesamt wurden 295 vollständige Schilddrüsenpräparate an das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg übergeben. Nach der makropathologischen Evaluation wurden die Präparate vertikal in einen rechten sowie einen linken Schilddrüsenlappen geteilt. Nach der Gewebefixierung mit Formalin wurden die Präparate in Paraffin eingebettet und durch Haematoxin-Eosin (HE) konventionell chemisch gefärbt. Des Weiteren wurden alle Gewebeproben immunhistochemisch durch einen Kalzitronin-polyklonalen Antikörper (Immunotech, Marseilles, France) mit der standardisierten Avidin-Biotin-Methode untersucht. Dabei wurden das Weichgewebe sowie die Lymphknoten separat bearbeitet und untersucht.

Morphologisch wurde eine C-Zell-Hyperplasie (CCH) diagnostiziert, wenn bei einer 100-fachen Vergrößerung im Bereich der größten C-Zell-Dichte in einem Gesichtsfeld mindestens 50 C-Zellen zur Darstellung gelangten (Rosai et al. 1994).

Ein MTC wird nach Durchbrechen der follikulären Basalmembran mit Infiltration in das Stroma, bzw. nach Identifikation einer lymphatischen- oder Gefäßinvasion diagnostiziert.

Die Gesamtheit aller entfernten Lymphknoten wurden mit den o. g. Methoden auf eine Metastasierung untersucht. Anschließend erfolgte die Tumorstadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation entsprechend den Empfehlungen der „Union International Contre le Cancer“ (UICC 2010).



---

### 3.11 Statistik

Die Patientendaten wurden mit Microsoft Office Excel 2016® erfasst und verarbeitet. Die daraufhin erfolgten statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS-Software 20.0® durchgeführt.

Es wurden durchgängig die Mediane mit Angaben der Spannweite sowie des Interquartilsabstands (IQR) berechnet. Der Vorteil einer Medianberechnung gegenüber dem Mittelwert ist die Robustheit des Medians gegenüber Ausreißern. Als nicht-parametrische Tests zur Signifikanz-Überprüfung zwischen den Gruppen wurden der Chi-Quadrat-Test sowie der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test verwendet. Für das parametrische Testverfahren wurden der Zweiseitige Exakt Test nach Fisher und der T-Test verwendet. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von  $\leq 0,05$  definiert.

#### 3.11.1 Kalzitonin Cut-off Berechnung

Bei einem Screening-Test korrelieren Sensitivität und Spezifität negativ miteinander. Ein Schwellenwert (Cut-off) bezeichnet einen Kalzitoninwert mit einer erhöhten Sensitivität, wobei oberhalb dessen idealerweise möglichst viele Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom und unterhalb dessen möglichst viele mit einer C-Zell-Hyperplasie liegen.

Ein einfaches Verfahren einen Schwellenwert zur Unterscheidung von zwei Gruppen (CCH vs. MTC) anhand eines externen Kriteriums ( $hCt_{max}$ ) zu ermitteln, ist die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse, kurz ROC-Analyse genannt. In der diagnostischen Anwendung eignet sie sich für Situationen, in denen ein Teil der Fälle ein Kriterium erfüllt ( $>$  Kalzitonin Cut-off) und ein Teil nicht ( $<$  Kalzitonin Cut-off), wobei die Zuordnung der Fälle hinsichtlich dieses Kriteriums anhand eines Testresultats vorgenommen werden soll. In der ROC-Analyse wird nach jenem Schwellenwert (Cut-off) gesucht, der ein optimales Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität herstellt (Moosbrugger 2012).

Das Gesamtkollektiv von 295 Patienten wurde hier anhand der C-Zell-Erkrankung (CCH vs. MTC), des Stimulationsverfahrens (Pg vs. Ca) sowie des Geschlechts (weiblich vs. männlich) analysiert. Der Cut-off, an dem die Summe von Sensitivität und

---

Spezifität am größten ist, entspricht demjenigen Punkt in der ROC-Kurve, an dem das Lot auf der Hauptdiagonale den größten Abstand anzeigt, dem sogenannten Youden-Index (Moosbrugger 2012).

Des Weiteren lässt sich die Güte eines diagnostischen Tests durch die Fläche unter der ROC-Kurve (im Englischen als „Area under the Curve“ oder AUC bezeichnet) quantifizieren. Nur wenn ein Schwellenwert existiert, der exakt die MTC Patienten von den CCH Patienten trennt, erreicht diese Fläche ihren maximalen Wert von 1. Eine AUC von 0,5 besagt dagegen nur, dass der diagnostische Test nicht besser ist als die zufällige Zuweisungen zu MTC oder CCH (Weiß 2013).

---

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv (n= 295) umfasst alle Patienten, die bei einer präoperativ gesicherten Hyperkalzitoninämie eine standardisierte Kalzitoningstimulation (Pentagastrin oder Calcium) erhielten, die als minimales primäres Resektionsausmaß eine totale Thyreoidektomie erhielten, wobei immunhistopathologisch eine C-Zell-Erkrankung (CCH bzw. MTC) diagnostiziert wurde und das postoperativ bestimmte basale sowie stimulierte Kalzitoning laborchemisch nicht mehr nachweisbar war (biochemische Heilung). Alle Patienten erhielten eine standardmäßige Stimulation mittels Pentagastrin (bis Juli 2010) oder Calcium (ab August 2010).

Des Weiteren wurden Patienten mit koexistierenden Faktoren (andere thyreoidale Pathologien bzw. andere körperliche Erkrankungen oder Medikamente), die einen Einfluss auf die Kalzitoningproduktion haben, ausgeschlossen. Lymphonodal metastasierte MTC-Patienten wurden ausgeschlossen, da die Stimulierbarkeit der kalzitoningproduzierenden Tumorzellen in den Lymphknoten nicht mit dem Schilddrüsenparenchym vergleichbar ist (Machens und Dralle 2010). Somit konnte das Ausmaß der intrathyreoidalen C-Zell-Erkrankung mit der basalen sowie stimulierten Kalzitoningproduktion korreliert werden.

Diese stringente Selektion ergab 295 Patienten. Eine Stratifizierung nach C-Zell-Erkrankung (CCH vs. MTC), Kalzitoningstimulationstest (Pg vs. Ca) sowie Geschlecht (weiblich vs. männlich) ergab acht Subgruppen, die weiter analysiert wurden.

Von den 295 Patienten hatten 166 (56,3%) eine CCH und 129 (43,7%) ein nicht-metastasiertes MTC. In der CCH-Patientengruppe (n= 166) wurden 109 (65,7%) Patienten mit Pentagastrin und 57 (34,3%) Patienten mit Calcium stimuliert [CCH-Pg (n=109), CCH-Ca (n= 57)]. Bei der MTC-Patientengruppe wurden 68 (52,7%) Patienten mittels Pentagastrin und 61 (47,3%) Patienten mittels Calcium stimuliert [MTC-Pg (n= 68), MTC-Ca (n= 61)]. Für diese vier Subgruppen (CCH-Pg, CCH-Ca, MTC-Pg, MTC-Ca), erfolgte aufgrund der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Kalzitoning-Normbereiche zudem eine Geschlechtsstratifizierung wie in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Demographie der Gesamtpopulation nach Definition der Einschlusskriterien (n= 295)

|                                        | CCH (n= 166)           |                         |                          |                          | MTC (n= 129)              |                          |                            |                            |
|----------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                        | Pg (n= 109)            |                         | Ca (n= 57)               |                          | Pg (n= 68)                |                          | Ca (n= 61)                 |                            |
|                                        | weiblich<br>(n= 26)    | männlich<br>(n= 83)     | weiblich<br>(n= 12)      | männlich<br>(n= 45)      | weiblich<br>(n= 48)       | männlich<br>(n= 20)      | weiblich<br>(n= 39)        | männlich<br>(n= 22)        |
| Medianalter in Jahre<br>(IQR)          | 6<br>(2 - 38)          | 57<br>(42 - 66)         | 54<br>(33 - 69)          | 59<br>(55 - 66)          | 52<br>(23 - 62)           | 43<br>(15 - 66)          | 55<br>(42 - 70)            | 58<br>(42 - 66)            |
| Sporadisch<br>(%)                      | 11<br>(42,3%)          | 72<br>(86,7%)           | 11<br>(91,6%)            | 38<br>(84,4%)            | 26<br>(54,2%)             | 10<br>(50,0%)            | 30<br>(76,9%)              | 18<br>(81,8%)              |
| $hCt_{\text{basal}}$ in pg/ml<br>(IQR) | 8,8<br>(6,8 - 12,3)    | 15,9<br>(10,9 - 23,9)   | 9,5<br>(6,4 - 16,4)      | 14,6<br>(10,0 - 20,1)    | 42,8<br>(16,5 - 261,3)    | 19,0<br>(11,5 - 71,9)    | 84,5<br>(30,8 - 294,0)     | 116,5<br>(82,2 - 276,8)    |
| $hCt_{\text{max}}$ in pg/ml<br>(IQR)   | 66,1<br>(22,9 - 114,0) | 102,0<br>(61,6 - 174,5) | 184,0<br>(143,3 - 296,5) | 248,0<br>(160,0 - 425,0) | 743,0<br>(112,5 - 3723,3) | 186,7<br>(110,9 - 630,3) | 1673,0<br>(435,5 - 7941,5) | 2253,0<br>(601,0 - 7436,3) |
| Tumordurchmesser in mm<br>(IQR)        | -                      | -                       | -                        | -                        | 7,3<br>(3,9 - 11,8)       | 3,0<br>(2,0 - 6,1)       | 8,0<br>(6,0 - 13,5)        | 10,1<br>(8,0 - 15,8)       |

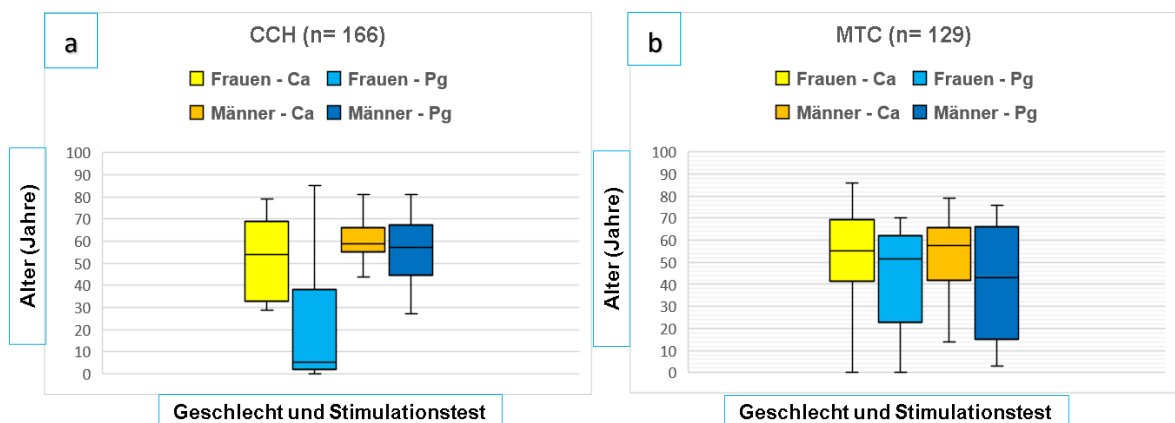
$hCt_{\text{basal}}$ : medianer Kalzitininwert (pg/ml) vor der Stimulation,  $hCt_{\text{max}}$ : medianer Höchstwert des Kalzitons (pg/ml) nach der Stimulation, CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin, IQR: Interquartilsabstand

#### 4.1.1 Altersverteilung für die CCH und MTC Gruppen des Gesamtkollektivs

Das Medianalter bei den CCH-Patienten lag in drei von vier Subgruppen zwischen 54 und 59 Jahren (Tab. 1; Abb. 6a) mit Ausnahme von den 26 mittels Pg-stimulierten weiblichen Patienten (Medianalter von 6 Jahre). Bei dieser Subgruppe, war der Anteil der RET-Trägerschaft mit 15 (57,7%) am höchsten.

Das Medianalter der MTC-Patienten lag bei allen Subgruppen zwischen 43 und 58 Jahren (Tab. 1; Abb. 6b). Bei den 20 männlichen Pg-stimulierten MTC-Patienten mit dem jüngsten Medianalter (43 Jahre; Interquartilsabstand 15 - 66 Jahre), war die Inzidenz der RET-Trägerschaft mit 10 Patienten (50,0%) am höchsten.

Die Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs ist dem Zufallsprinzip geschuldet. Der mediane Alter in sieben von acht Subgruppen lag in der fünften bzw. sechsten Dekade. Bei den weiblichen CCH-Patientinnen, die mit Pg stimuliert wurden war die Inzidenz der RET-Mutationsträgern mit 57,7% am höchsten, dies erklärt das deutlich niedrigere mediane Alter (sechs Jahre). Die Inzidenz der hereditären C-Zell-Erkrankung lag zwischen 8,4% und 57,7% und war somit diskrepant zu der in der Literatur beschriebenen Inzidenz von 25-30%. Dies wurde als Stichprobenverzerrung („Selection bias“) bewertet, da die Universitätsklinik in Halle als Referenzexpertise für endokrin-chirurgische Therapie gilt.



**Abbildung 6:** Darstellung des Medianalters (n=295). a) C-Zell-Hyperplasie (n=166), b) medulläres Schilddrüsenkarzinom (n=129), Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

---

#### 4.1.2 Kalzitoninwerte und Tumordurchmesser des Gesamtkollektivs

In der CCH Gruppe lag der mediane basale Kalzitoninwert ( $hCt_{\text{basal}}$ ) niedriger bei den weiblichen im Vergleich zu den männlichen Patienten (8,8 vs. 15,9 pg/ml bei Pg; 9,5 vs. 14,6 pg/ml bei Ca) (Tab. 1; Abb. 7a). Analog dazu waren die medianen Höchstwerte des Kalzitonins ( $hCt_{\text{max}}$ ), Stimulanzien-spezifisch, niedriger bei den weiblichen im Vergleich zu den männlichen Patienten (66,1 vs. 102,0 pg/ml bei Pg; 184,0 vs. 248,0 bei Ca) (Tab. 1; Abb. 7c).

Bei den weiblichen CCH-Patienten war der mediane Basalwert des Kalzitonins bei den Ca-stimulierten mit nur 0,7 pg/ml höher im Vergleich zu den Pg-stimulierten (8,8 pg/ml bei Pg vs. 9,5 pg/ml bei Ca) und zeigte nahezu einen dreifachen maximalen Stimulationswert (66,1 pg/ml bei Pg vs. 184,0 pg/ml bei Ca) (Tab. 1; Abb. 7a und Abb. 7c).

Bei den männlichen CCH-Patienten ( $n=128$ ) betrug der mediane Basalwert des Kalzitonins bei den Pg-stimulierten Patienten 15,9 pg/ml und war auf maximal 102,0 pg/ml stimulierbar. Der mediane Basalwert des Kalzitonins bei den Ca-stimulierten Männern mit CCH war niedriger (14,6 pg/ml) und zeigte mit 248,0 pg/ml einen deutlich höheren maximalen Stimulationswert (Tab. 1; Abb. 7a und Abb. 7c).

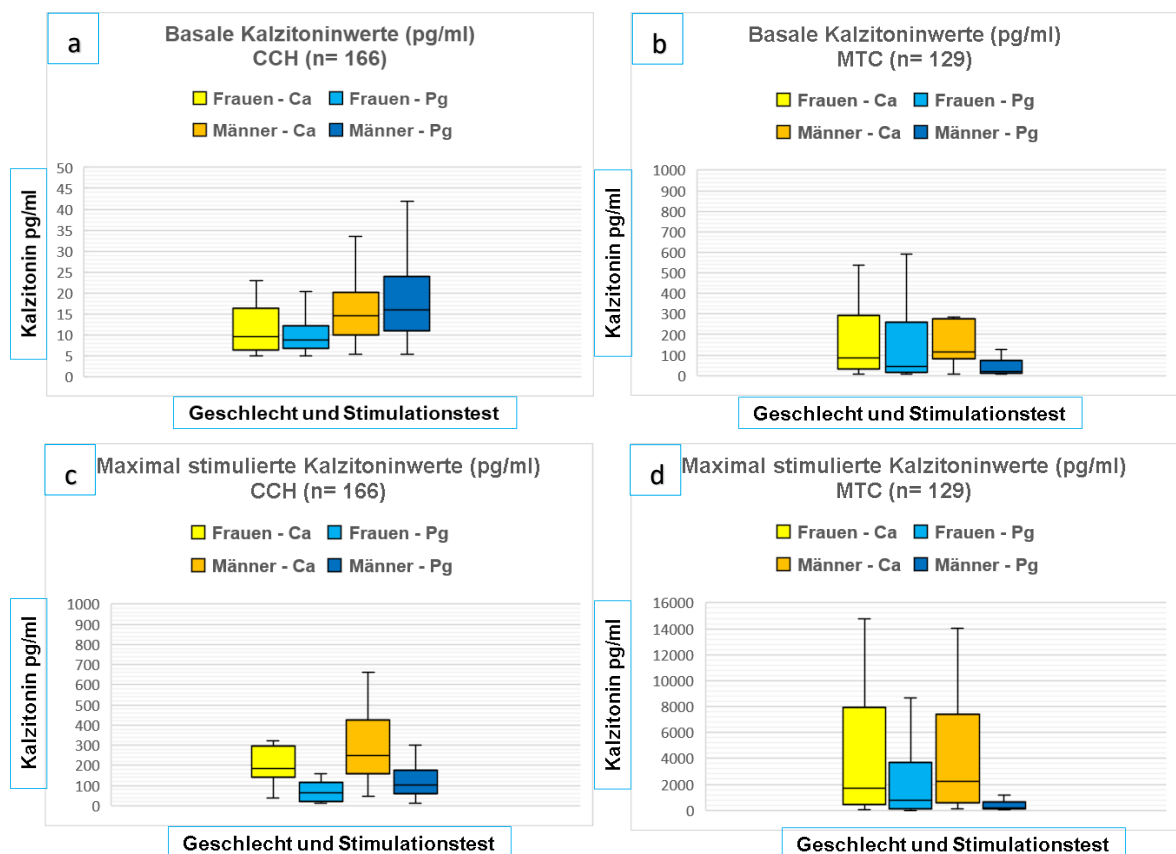
In der MTC Gruppe war der mediane basale ( $hCt_{\text{basal}}$ ) und stimulierte ( $hCt_{\text{max}}$ ) Kalzitoninwert bei den weiblichen Pg-Patienten höher im Vergleich zu den männlichen Pg-Patienten (42,8 pg/ml bis auf maximal 743,0 pg/ml stimulierbar (Frauen) vs. 19,0 pg/ml auf maximal 186,7 pg/ml stimulierbar (Männer)). Bei den weiblichen Ca-Patienten war der basale und stimulierte Kalzitoninwert niedriger im Vergleich zu den männlichen Ca-Patienten (84,5 pg/ml bis auf maximal 1673,0 pg/ml stimulierbar (Frauen) vs. 116,5 pg/ml auf maximal 2253,0 pg/ml stimulierbar (Männer)) (Tab. 1; Abb. 7b und Abb. 7d).

Bei den männlichen MTC-Patienten, die mit Calcium stimuliert wurden ( $n=22$ ) war der mediane basale und stimulierte Kalzitoninwert im Vergleich zu den männlichen Pg-Patienten ( $n=20$ ) höher; 19,0 bis auf maximal 186,7 pg/ml für Pg vs. 116,5 pg/ml bis auf maximal 2253,0 pg/ml für Ca. Analog dazu wiesen die weiblichen MTC-Patienten, die mit Calcium stimuliert wurden ( $n=39$ ), einen höheren medianen basalen sowie stimulierten Kalzitoninwert auf im Vergleich zu Pg-stimulierten weiblichen MTC

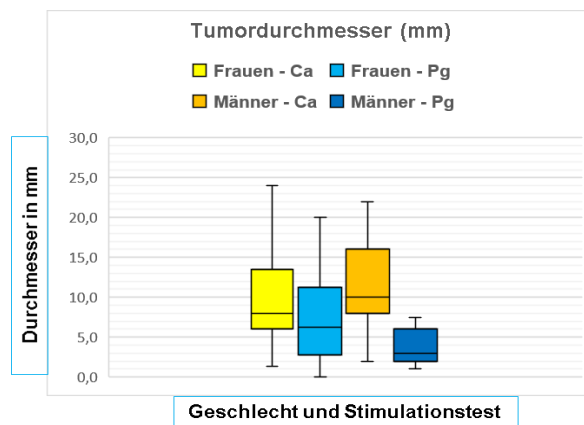
Patienten (n= 48); 84,5 pg/ml bis auf maximal 1673,0 pg/ml bei Ca vs. 42,8 pg/ml bis auf maximal 743,0 pg/ml bei Pg (Tab. 1; Abb. 7b und Abb. 7d).

Die weiblichen Pg-Patienten mit MTC (n= 48) zeigten einen größeren medianen Tumordurchmesser im Vergleich zu den 20 männlichen Pg-Patienten (7,3 mm vs. 3,0 mm). Im Gegensatz dazu war der mediane Tumordurchmesser bei den weiblichen Patienten, die mit Calcium stimuliert wurden (n= 39) kleiner im Vergleich zu den 22 Ca stimulierten Männern (8,0 mm vs. 10,1 mm) (Tab. 1; Abb. 8).

Der mediane Tumordurchmesser war geschlechtsspezifisch kleiner in der Pentagastrin stimulierten Gruppe als in der Calcium stimulierten Gruppe (Frauen: 7,3 mm bei Pg vs. 8,0 mm bei Ca; Männer: 3,0 mm bei Pg vs. 10,1 mm bei Ca) (Tab. 1; Abb. 8).



**Abbildung 7:** Darstellung der basalen sowie maximal stimulierten Kalzitininwerte (pg/ml) nach histologischer sowie Geschlechtseinteilung bei der Gesamtpopulation (n=295). Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin



**Abbildung 8:** Darstellung des Tumordurchmessers bei MTC-Patienten ( $n=129$ ) in mm. Bei Multifokalität wurde die Summe aller Tumore als maximaler Tumordurchmesser angenommen. Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin



## 4.2 Demographische Daten der Matching-Gruppe

Mit dem Ziel, die C-Zell-Belastung der verschiedenen Patienten durch Matching-Homogenisierung vergleichbar zu machen, wurden die bereits oben genannten Matching-Kriterien angewandt, so dass von den 295 Patienten des Gesamtkollektivs, 236 (80,0%) mit einem korrespondierenden Matching-Partner verglichen werden konnten. Die nach Geschlecht und C-Zell-Erkrankung stratifizierten Patienten im Gesamtkollektiv (n= 295) und in der Matching-Gruppe (n= 236), wurden in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Darstellung des Gesamtkollektivs (n= 295) und der Matching-Gruppe (n= 236) nach C-Zell-Erkrankung und Geschlecht

| CCD | Geschlecht | Gesamtzahl Ca<br>stimulierte Patienten | davon gepaart<br>(n; %) | Gesamtzahl Pg<br>stimulierte Patienten | davon gepaart<br>(n; %) |
|-----|------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| CCH | weiblich   | 12                                     | 10 (83,3%)              | 26                                     | 14 (53,8%)              |
|     | männlich   | 45                                     | 43 (95,6%)              | 83                                     | 77 (92,8%)              |
|     |            | <b>57</b>                              | <b>53 (93,0%)</b>       | <b>109</b>                             | <b>91 (83,5%)</b>       |
| MTC | weiblich   | 39                                     | 33 (84,6%)              | 48                                     | 39 (81,3%)              |
|     | männlich   | 22                                     | 5 (22,7%)               | 20                                     | 15 (75,0%)              |
|     |            | <b>61</b>                              | <b>38 (62,3%)</b>       | <b>68</b>                              | <b>54 (79,4%)</b>       |

CCD: C-Zell-Erkrankung, CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

Wie in Tabelle 3 aufgeführt, zeigten von den 236 gepaarten Patienten, 144 (61,0%) eine CCH [(125 sporadisch (86,8%), 19 familiär (13,2%); 24 weiblich (16,7%), 120 männlich (83,3%)] und 92 (39,0%) ein MTC [(62 sporadisch (67,4%), 30 familiär (32,6%); 72 weiblich (78,3%), 20 männlich (21,7%)].

**Tabelle 3:** Demographie der Studienpopulation nach Anwendung der Einschluss- und Matching-Kriterien (n=236)

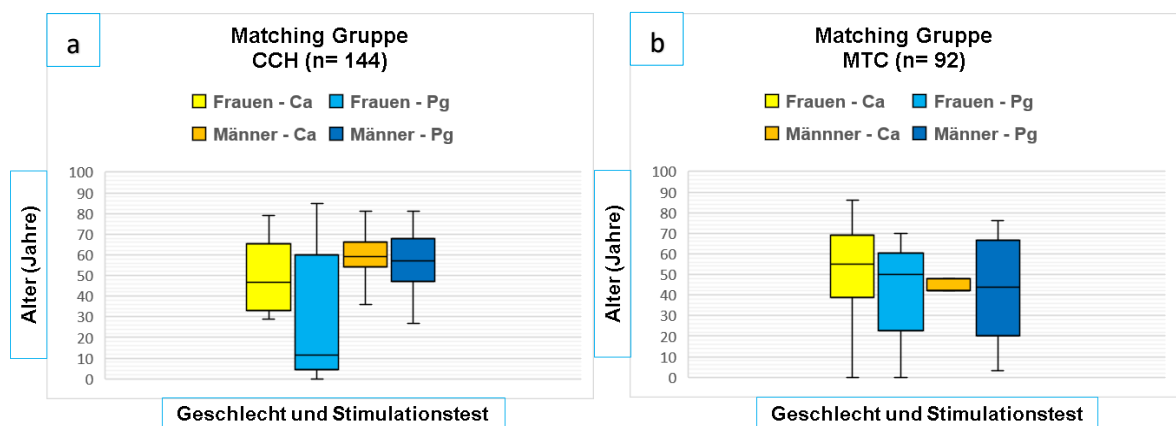
|                                        | CCH (n= 144)          |                        |                          |                          | MTC (n= 92)               |                         |                            |                           |
|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                        | Pg (n= 91)            |                        | Ca (n= 53)               |                          | Pg (n= 54)                |                         | Ca (n= 38)                 |                           |
|                                        | weiblich<br>(n= 14)   | männlich<br>(n= 77)    | weiblich<br>(n= 10)      | männlich<br>(n= 43)      | weiblich<br>(n= 39)       | männlich<br>(n= 15)     | weiblich<br>(n= 33)        | männlich<br>(n= 5)        |
| Medianalter in Jahre<br>(IQR)          | 12<br>(4 - 60)        | 57<br>(47 - 68)        | 47<br>(33 - 66)          | 59<br>(54 - 66)          | 50<br>(23 - 61)           | 44<br>(20 - 67)         | 55<br>(39 - 69)            | 42<br>(42 - 48)           |
| Sporadisch<br>(%)                      | 9<br>(64,3%)          | 70<br>(90,9%)          | 9<br>(90,0%)             | 37<br>(86,0%)            | 25<br>(64,1%)             | 9<br>(60,0%)            | 24<br>(72,7%)              | 4<br>(80,0%)              |
| hCt <sub>basal</sub> in pg/ml<br>(IQR) | 7,0<br>(6,0 - 9,6)    | 15,1<br>(10,6 - 22,9)  | 7,9<br>(6,3 - 10,9)      | 14,5<br>(9,9 - 18,8)     | 42,1<br>(16,0 - 261,5)    | 18,0<br>(10,6 - 78,3)   | 84,2<br>(13,2 - 274,0)     | 30,9<br>(9,7 - 103,0)     |
| hCt <sub>max</sub> in pg/ml<br>(IQR)   | 49,3<br>(27,5 - 75,7) | 95,9<br>(59,1 - 173,0) | 184,0<br>(153,8 - 280,0) | 246,0<br>(155,5 - 415,5) | 898,0<br>(136,3 - 3685,0) | 204,4<br>(99,5 - 690,5) | 1558,0<br>(418,0 - 5540,0) | 358,0<br>(175,0 - 3339,0) |
| Tumordurchmesser in mm<br>(IQR)        | -                     | -                      | -                        | -                        | 7,1<br>(4,3 - 10,0)       | 3,0<br>(1,8 - 3,5)      | 8,0<br>(6,0 - 10,0)        | 3,0<br>(2,0 - 7,0)        |

*hCt<sub>basal</sub>: Medianer Kalzitininwert (pg/ml) vor Stimulation; hCt<sub>max</sub>: Medianer Maximalwert des Kalzitons (pg/ml) nach Stimulation; CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin, IQR: Interquartilsabstands*

#### 4.2.1 Altersverteilung für die CCH und MTC Gruppen der Matching-Gruppe

Das Medianalter bei der CCH Matching-Gruppe lag zwischen 12 und 59 Jahren (Abb.9; größte Spannweite 0–85 Jahre). Die Pg-stimulierten weiblichen CCH Matching-Patienten (n= 14) zeigten die höchste Inzidenz positiver RET-Protoonkogen-Trägerschaft (n= 5; 35,7%) bei den CCH Patienten.

Das Medianalter bei allen Subgruppen des MTC-Matching Kollektivs lag zwischen 42 und 55 Jahren (Abb.9; größte Spannweite 0–86 Jahre). Die Pg-stimulierten männlichen Matching-Patienten (n= 15) zeigten die höchste Inzidenz der RET-Protoonkogen-Trägerschaft (n= 6; 40,0%) bei den MTC Patienten.



**Abbildung 9:** Medianalter der Matching-Gruppe (n= 236). a) C-Zell-Hyperplasie (n=144), b) medulläres Schilddrüsenkarzinom (n=92), Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

---

#### 4.2.2 Kalzitininwerte und Tumordurchmesser der Matching-Gruppe

Die C-Zell-Belastung wurde durch Einführung der Matching-Kriterien in allen Gruppen geschlechtsspezifisch vergleichbar. Der mediane basale Kalzitininwert (Abb. 10a) bei den zehn Ca-stimulierten CCH weiblichen Matching-Patienten war höher (7,9 pg/ml) im Vergleich zu den 14 Pg-stimulierten (7,0 pg/ml). Die Differenz des medianen basalen Kalzitininwertes betrug 0,9 pg/ml. Bei den CCH-Männern lag die Differenz bei 0,6 pg/ml (15,1 pg/ml Pentagastrin – 14,5 pg/ml Calcium), somit lag die geschlechtsspezifische C-Zellbelastung bei den CCH Matching-Patienten (repräsentiert durch den medianen basalen Kalzitininwert) in den bereits angegebenen Reichweiten ( $\pm 2,0$  pg/ml  $hCt_{\text{basal}}$ ).

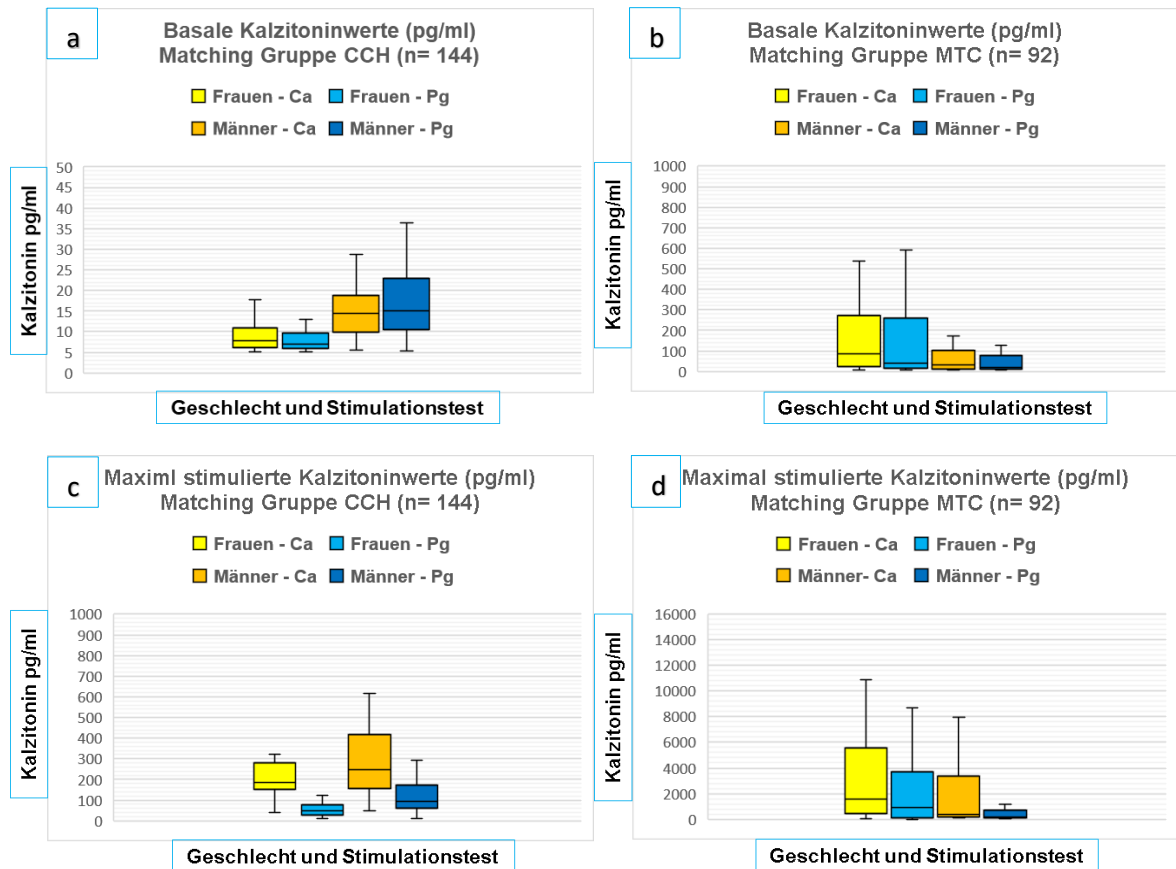
In Anbetracht der Kalzitoinstimulierbarkeit der CCH-Gruppe war der maximale Kalzitininwert nach Kalzitoinstimulation ( $hCt_{\text{max}}$ ) bei allen Calcium-stimulierten Patienten, unabhängig vom Geschlecht höher im Vergleich zu den Pentagastrin-stimulierten Patienten. (Abb. 10c; 184,0 pg/ml vs. 49,3 pg/ml bei den weiblichen Matching-Patienten; 246,0 pg/ml vs. 95,9 pg/ml bei den männlichen Matching-Patienten).

Bei den MTC-Patienten wurde die C-Zell-Belastung anhand des maximalen Tumordurchmessers in mm definiert und bei Multifokalität wurde die Summe der max. Tumordurchmesser der Tumore addiert. Für das Matching-Verfahren wurde die maximale Reichweite auf  $\pm 1,0$  mm festgesetzt.

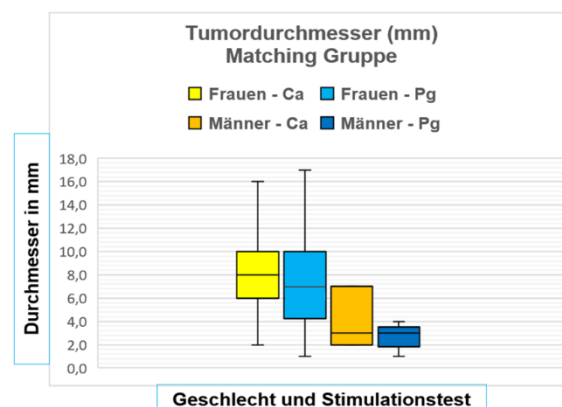
Bei der Matching-Gruppe betrug der mediane Tumordurchmesser bei den 15 Männern mit MTC und Pentagastrin-Stimulation 3,0 mm und war damit größenident mit der korrespondierenden MTC Calcium-stimulierten Männergruppe (n= 5), die maximale Kalzitoinstimulierbarkeit war allerdings höher bei der Calcium-stimulierten Gruppe (358,0 pg/ml vs. 204,4 pg/ml).

Bei den 39 MTC Pentagastrin-stimulierten Frauen betrug der Tumordurchmesser 7,1 mm, vs. 8,0 mm bei den Frauen mit MTC und Calcium-Stimulation (n= 33). Somit betrug die Differenz des maximalen Tumordurchmessers bei den Frauen 0,9 mm (Abb. 11). Die Kalzitoinstimulierbarkeit nach Calciumgabe war nahezu doppelt so hochverglichen mit Pentagastrin (1558,0 pg/ml vs. 898,0 pg/ml). Somit konnte gezeigt werden, dass nach einer Homogenisierung der C-Zell-Belastung, die Kalzitoinstimulierbarkeit durch Calcium unabhängig vom Geschlecht oder der

zugrundeliegenden C-Zell-Erkrankung, höhere Kalzitinin-Konzentrationswerte im Vergleich zu Pentagastrin erreichen konnte.



**Abbildung 10:** Darstellung der basalen sowie maximal stimulierten Kalzitininwerte (pg/ml) nach histologischer und Geschlechtseinteilung bei der Matching-Gruppe (n= 236), Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin



**Abbildung 11:** Tumordurchmesser bei MTC-Patienten in der Matching-Gruppe (n= 92) in mm. Bei Multifokalität wurde die Summe aller Tumore angenommen. Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

---

### 4.3 Vergleichbarkeit der Stimulationspotenziale; Calcium vs. Pentagastrin

Für die direkte Vergleichbarkeit zwischen Calcium und Pentagastrin, wurde ein 1:x Matchingverfahren eingesetzt, wobei jeder Ca-Patient ggf. einzeln oder mehrfach mit allen Pg-Patienten, anhand der jeweils zu betrachtenden Matching-Kriterien gepaart wurde. Daher war die Gesamtzahl der so gebildeten Paare nach dem Matching deutlich höher als die Anzahl der vorhandenen einzelnen Ca- oder Pg-stimulierten Patienten.

In der CCH Matching-Gruppe (n= 144) wurden 91 Pg-stimulierte Patienten (Tab. 3; 14 weiblich, 77 männlich) mit 53 Ca-stimulierten Patienten gepaart (Tab. 3; 10 weiblich, 43 männlich). Damit wurden 468 CCH-Paare gebildet. In der MTC Matching-Gruppe (n= 92) wurden 54 Pg-stimulierte Patienten (Tab. 3; 39 weiblich, 15 männlich) mit 38 Ca-stimulierten Patienten gepaart (Tab. 3; 33 weiblich, 5 männlich). Hier wurden 181 MTC-Paare gebildet. Somit betrug die Gesamtzahl der geformten Paare bei CCH und MTC 649 Patienten.

Insgesamt wurden in der Patientengruppe mit C-Zell-Hyperplasie bei 417 von 468 Paaren (89,1%) nach der Calciumgabe höhere stimulierte Kalzitoninwerte erreicht als nach Pentagastringabe (Tab. 4). Bei den CCH-Patienten wurde mittels Calcium ein medianer Höchstwert nach Stimulation ( $hCt_{max}$ ) von 184,0 pg/ml bei Frauen und 246,0 pg/ml bei Männern erreicht (Tab. 5). Im Vergleich dazu war der mediane Stimulationswert bei den CCH-Patienten mit Pentagastrin-Stimulation deutlich geringer: 49,3 pg/ml bei Pg-Frauen (vs. 184,0 pg/ml bei Ca-Frauen) und 95,9 pg/ml bei Pg-Männern (vs. 246,0 pg/ml bei Ca-Männern) (Tab. 5).

Anders verhielt es sich bei der MTC-Patientengruppe: Nur 77 von 181 Patienten (42,5%) erreichten einen höheren maximal stimulierten Kalzitoninwert nach der Calciumgabe (Tab. 4). Trotzdem war der mediane  $hCt_{max}$  Wert bei der Calcium-Stimulation deutlich höher als nach Pentagastrin-Stimulation: Bei Männern 358,0 pg/ml vs. 204,0 pg/ml und bei Frauen 1558,0 pg/ml vs. 898,0 pg/ml (Tab. 5).

Unabhängig von der Art der C-Zell-Erkrankung wurden durch die Calciumgabe höhere geschlechtsspezifische stimulierte Kalzitoninwerte als nach der Pentagastringabe erreicht (Tab. 5). Frauen mit C-Zell-Hyperplasie zeigten ungeachtet des Stimulationsagens zwar niedrigere stimulierte Kalzitoninwerte als Männer (49,3 pg/ml vs. 95,9 pg/ml bei Pg; 184,0 pg/ml vs. 246,0 pg/ml bei Ca), dagegen wiesen die Frauen beim medullären Schilddrüsenkarzinom deutlich höhere Werte auf als Männer (898,0 pg/ml vs. 204,0 pg/ml bei Pentagastringabe; 1558,0 pg/ml vs. 358,0 pg/ml bei

---

Calciumgabe). Dies spiegelt die divergente C-Zell-Belastung zwischen Frauen und Männern in der Population (Tab. 5).

**Tabelle 4:** Darstellung der maximal erreichten Stimulationskonzentrationen

| CCD | Geschlecht | Gesamte Paaranzahl | hCt <sub>max</sub> Ca>Pg (n; %) |
|-----|------------|--------------------|---------------------------------|
| CCH | weiblich   | 33                 | 30 (90,9%)                      |
|     | männlich   | 435                | 387 (89,0%)                     |
|     |            | <b>468</b>         | <b>417 (89,1%)</b>              |
| MTC | weiblich   | 164                | 68 (41,5%)                      |
|     | männlich   | 17                 | 9 (52,9%)                       |
|     |            | <b>181</b>         | <b>77 (42,5%)</b>               |

CCD: C-Zell-Erkrankung, CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin, hCt<sub>max</sub>: medianer Höchstwert des Kalzitons (pg/ml) nach der Stimulation

**Tabelle 5:** Darstellung der geschlechtsspezifischen Mediane des stimulierten Kalzitons (pg/ml) nach Pentagastrin- bzw. Calciumgabe

| CCH          |                                   |         |                                   |
|--------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|
| Pentagastrin | hCt <sub>max</sub> in pg/ml (IQR) | Calcium | hCt <sub>max</sub> in pg/ml (IQR) |
| w            | 49,3<br>(27,5 - 75,7)             | w       | 184,0<br>(153,8 - 280,0)          |
| m            | 95,9<br>(59,1 - 173,0)            | m       | 246,0<br>(155,5 - 415,5)          |
| MTC          |                                   |         |                                   |
| Pentagastrin | hCt <sub>max</sub> in pg/ml (IQR) | Calcium | hCt <sub>max</sub> in pg/ml (IQR) |
| w            | 898,0<br>(136,3 - 3685,0)         | w       | 1558,0<br>(418,0 - 5540,0)        |
| m            | 204,0<br>(99,5 - 690,5)           | m       | 358,0<br>(175,0 - 3339,0)         |

w: weiblich, m: männlich, CCH: C-Zell-Hyperplasie, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, hCt<sub>max</sub>: medianer Maximalwert des Kalzitons (pg/ml) nach der Stimulation, IQR: Interquartilsabstands



---

#### 4.4 Die Dynamik der Kalzitoninstimulation

Die Stimulationsdynamik des Kalzitonins als Reaktion auf die Stimulanzen (Calcium oder Pentagastrin) beeinflusst die Stimulationsmethode und die Interpretation der Ergebnisse. Für die Analyse der Stimulationsdynamik wurden gemäß der Einschlusskriterien 295 Patienten aus dem Gesamtkollektiv betrachtet (CCH: n=166; MTC: n=129).

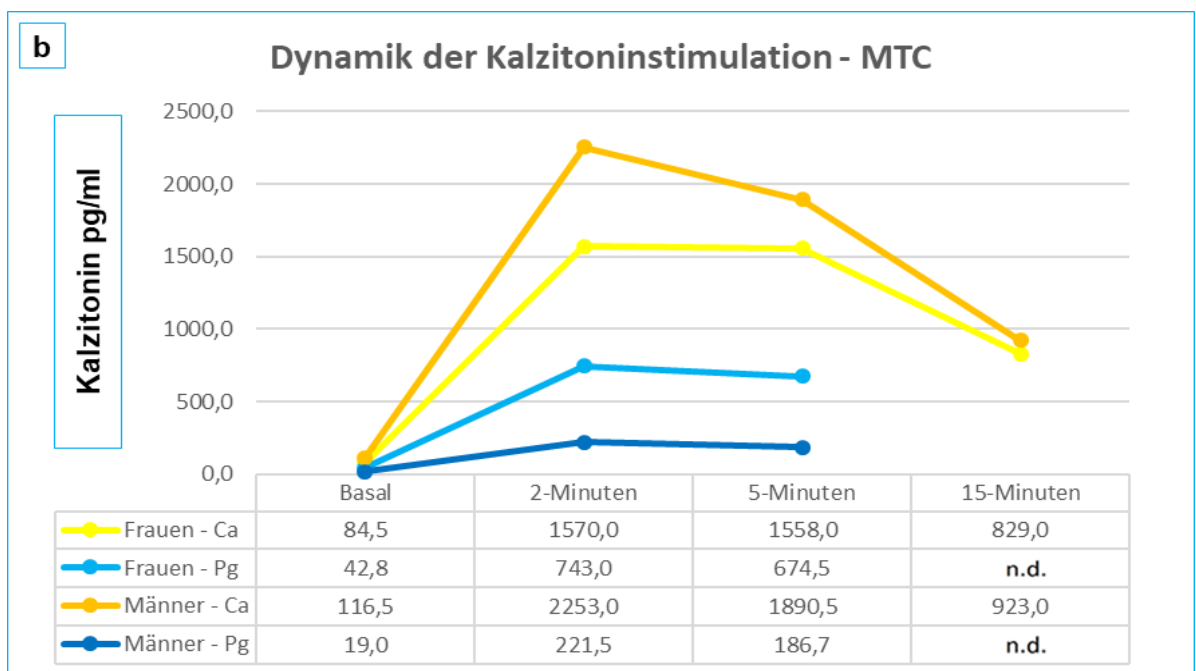
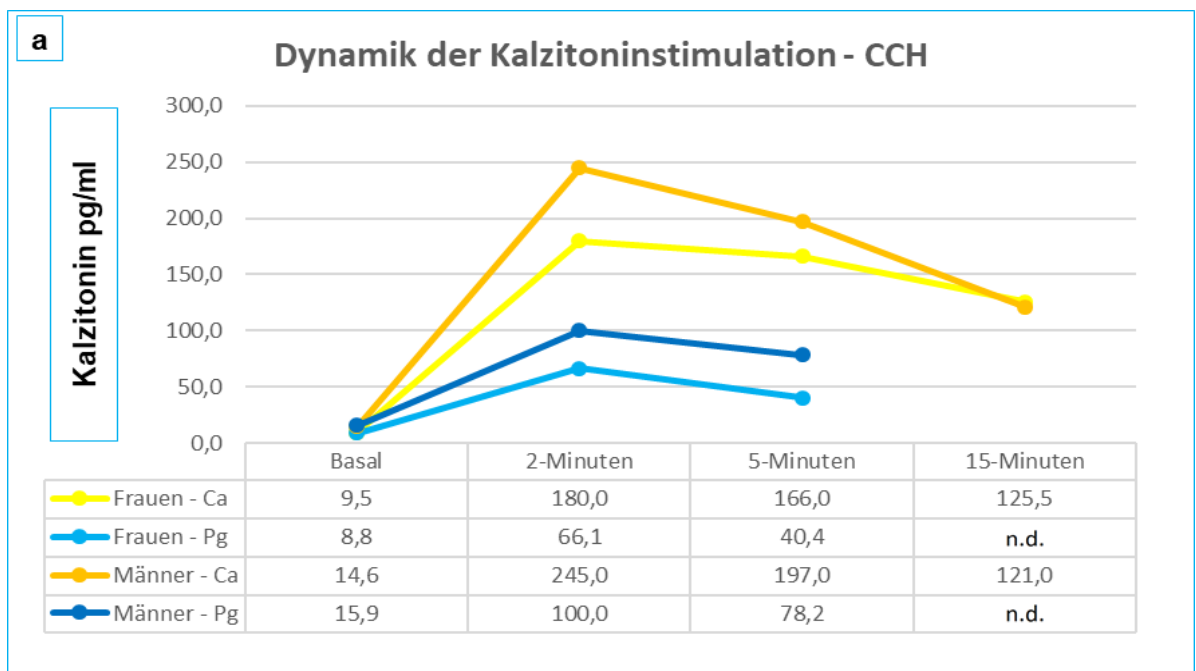
Anhand der bereits beschriebenen standardisierten Durchführung der Ct-Stimulation wurden bei Pentagastrin eine basale sowie zwei und fünf Minuten nach intravenöser Gabe, Kalzitonin Bestimmungen durchgeführt. Bei der Calcium-Stimulation erfolgte dies vor (Kalzitonin basal) sowie zwei, fünf und 15 Minuten nach der intravenösen Gabe des Calciums.

Von den 166 CCH-Patienten (109 CCH-Pg, 57 CCH-Ca) war die fünfminütige Kalzitoninbestimmung bei 149 Personen (89,8%) vorhanden (fehlende fünfminütige Blutentnahme bei 17 CCH-Patienten). Der maximale Stimulationswert wurde nach zwei Minuten in 92,6% der Fälle erreicht (138 Patienten, davon: 84 mit Pg- und 54 mit Ca-Stimulation), dagegen zeigten lediglich 7,4% der Fälle (elf Patienten, davon: acht mit Pg- und drei mit Ca-Stimulation) den maximalen Stimulationswert nach fünf Minuten. erreicht.

Von den 129 MTC-Patienten (68 MTC-Pg, 61 MTC-Ca) war der fünfminütige Wert bei 119 Patienten (92,2%) vorhanden (fehlende fünfminütige Blutentnahme bei 10 Patienten). Der maximale Stimulationswert wurde nach zwei Minuten in 79,8% der Fälle erreicht (95 Patienten, davon: 49 mit Pg- und 46 mit Ca-Stimulation), dagegen bei 20,2% der Fälle erst nach 5 Minuten erreicht (24 Patienten, davon neun mit Pg und 15 mit Ca-Stimulation).

Der 15-minütige Kalzitoninwert wurde nur bei mit Calcium-stimulierten Patienten abgenommen und war in 114 von 118 Fällen (96,6%) vorhanden. Dieser Wert war bei allen Patienten (CCH und MTC) deutlich geringer als der zwei- und der fünfminütige Wert.

Wie in Abb. 12 dargestellt, lag der maximale mediane Kalzitoninwert unabhängig von der Art der C-Zell-Erkrankung, des Geschlechts oder der verwendeten Stimulanzen bei zwei Minuten.



**Abbildung 12:** Darstellung der basalen und stimulierten Kalzitoinwerte der Gesamtpopulation (n=295) a) C-Zell-Hyperplasie (n=166), b) medulläres (Medianwerte in pg/ml) nach Histologie und Geschlecht Schilddrüsenkarzinom (n=129). Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin, n.d.= nicht durchgeführt

---

#### 4.5 Kalzitonin Cut-off Berechnung

Ein geschlechtsspezifischer Cut-off der Kalzitoninkonzentration nach Pentagastrin- und nach Calcium-Stimulation für die präoperative biochemische Prädiktion des medullären Schilddrüsenkarzinoms konnte in dieser Arbeit berechnet werden (Tab. 6). Die korrespondierenden Werte der Sensitivität, Spezifität, des positiven prädiktiven Wertes (PPV) und des negativen prädiktiven Wertes (NPV) mit den entsprechenden Konfidenzintervallen (CI) wurden kalkuliert (Tab. 6) und die stratifizierten Cut-off Werte auf der korrespondierenden ROC-Kurve markiert (Abb. 13).

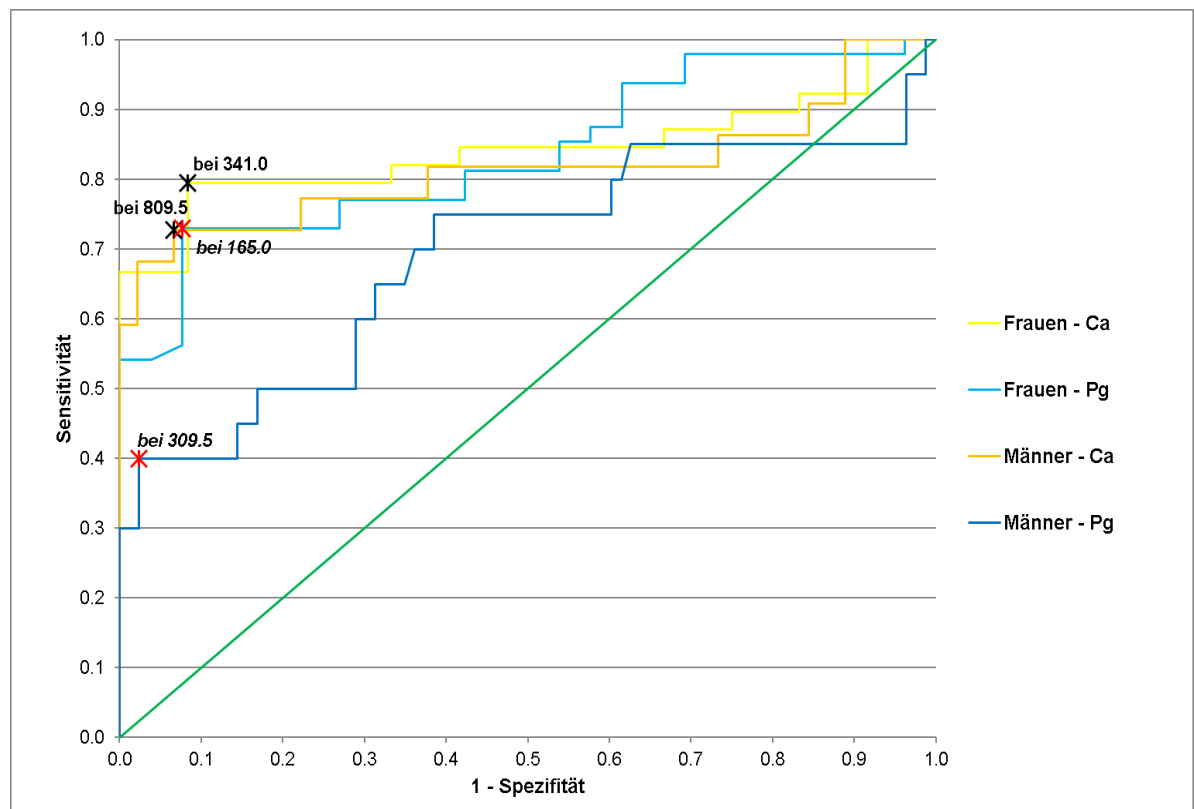
Korrespondierend zur der höheren Kalzitoninstimulierbarkeit nach Calciumgabe unabhängig vom Geschlecht oder der vorliegenden C-Zell-Erkrankung, war der geschlechtsspezifische stimulierte Cut-off höher als das Pentagastrin. Für die weiblichen Patienten lag der Cut-off bei 341,0 pg/ml für Calcium vs. 165,0 pg/ml für Pentagastrin. Für die männlichen Patienten bei 809,5 pg/ml für Calcium vs. 309,5 pg/ml für Pentagastrin.

Anhand des „Area under the Curve (AUC)“ Parameters, waren die Cut-off Werte bei den weiblichen Patienten für beide Stimulantien, nach Calcium und Pentagastrin-Stimulation, identisch: weiblich Ca sowie weiblich Pg bei 0,84 (Tab. 6). Im Gegensatz dazu wiesen die Calcium-stimulierten Männer einen höheren AUC-Wert im Vergleich zum Pentagastrin-stimulierten (0,82 vs. 0,69) auf (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Statistische Kennwerte des Geschlechts- sowie Testspezifischen Cut-offs

| Parameter                                   | Frauen - Ca | Frauen - Pg | Männer - Ca | Männer - Pg |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Kalzitinin Cut-off (pg/ml)</b>           | 341,0       | 165,0       | 809,5       | 309,5       |
| <b>AUC</b>                                  | 0,84        | 0,84        | 0,82        | 0,69        |
| <b>Sensitivität (%)</b>                     | 79,5        | 72,9        | 72,7        | 40,0        |
| <b>CI %</b>                                 | 67; 92      | 10; 85      | 54; 91      | 19; 61      |
| <b>Spezifität (%)</b>                       | 91,7        | 92,3        | 93,3        | 97,6        |
| <b>CI %</b>                                 | 76; 107     | 81; 103     | 86; 101     | 94; 101     |
| <b>Positiver prädiktiver Wert (PPV) (%)</b> | 96,9        | 94,6        | 84,2        | 80,0        |
| <b>CI %</b>                                 | 91; 103     | 87; 102     | 68; 101     | 55; 105     |
| <b>Negativer prädiktiver Wert (NPV) (%)</b> | 57,9        | 64,9        | 87,5        | 87,1        |
| <b>CI %</b>                                 | 36; 80      | 49; 80      | 78; 97      | 80; 94      |

AUC: Area under the Curve, CI: Konfidenzintervall mit Konfidenzniveau von 95%, Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin



**Abbildung 13:** ROC-Kurve der maximalen Stimulierbarkeit nach Geschlechts- und Testsstratifizierung. Cut-off Frauen – Ca: 341,0 pg/ml; Cut-off Frauen – Pg: 165,0 pg/ml; Cut-off Männer – Ca: 809,5 pg/ml; Cut-off Männer – Pg: 309,5 pg/ml; Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin

---

## 4.6 Weitere biochemische Kriterien zur präoperativen Differenzierung der C-Zell-Erkrankungen

Neben dem stimulierten Kalzitinin Cut-off wurden weitere biochemische Aspekte des basalen Kalzitonsins sowie der Stimulationsdynamik analysiert, um deren Einfluss auf die präoperativen Differenzierung zwischen den beiden C-Zell-Erkrankungsentitäten zu vergleichen (Tab. 7):

1. Der basale Kalzitinin( $hCt_{basal}$ ) Cut-off
2. Die prozentuale Stimulierbarkeit, definiert als der maximal erreichte Kalzitininwert ( $hCt_{max}$ ) geteilt durch den basalen Wert ( $hCt_{basal}$ ): ( $hCt_{max} / hCt_{basal} \times 100\%$ )
3. Ein erst nach fünf Minuten erreichte maximale Kalzitininwert im Vergleich zum einem niedrigeren zweiminütigen Wert: ( $hCt$  nach 5-Min. >  $hCt$  nach 2-Min.)

Der Cut-off des basalen Kalzitonsins wurde mit 23,1 pg/ml für die weiblichen (AUC bei 0,9) und 43,3 pg/ml für die männlichen (AUC bei 0,77) Patienten errechnet. Gemäß der höheren C-Zell-Masse der Männer war der basale Cut-off erwartungsgemäß bei den männlichen Patienten höher als bei den weiblichen Patienten (43,3 pg/ml vs. 23,1 pg/ml).

Der AUC-Wert bei den Frauen betrug, bei einem kalkulierten basalen Kalzitininwert von 23,1 pg/ml den Höchstwert von 0,9. Im Vergleich dazu lag der AUC-Wert bei der Calcium- und Pentagastrin-Stimulation bei den Frauen bei 0,84. Somit erwies sich der basale Cut-off Wert des Kalzitonsins bei den Frauen als bester biochemischer Differenzierungsparameter zwischen CCH und MTC (Tab. 7).

Der AUC-Wert bei den Männer, bei einem kalkulierten basalen Kalzitininwert von 43,3 pg/ml, betrug 0,77 und war höher als der Pg-stimulierte Cut-off mit einem AUC-Wert von 0,69. Die männlichen Calcium-stimulierten Patienten wiesen im Gegensatz dazu einen höheren AUC-Wert nach der Stimulation im Vergleich zu den basalen Cut-off (AUC bei 0,82 nach Ca-Stimulation vs. 0,77 basal). Bei dieser Subgruppe zeigte sich die Calcium-Stimulation mit einem maximal stimulierten Kalzitininwert von 809.5 pg/ml als bestes Differenzierungsparameter zwischen CCH und MTC (Tab. 7).

---

Bei der prozentualen Stimulierbarkeit ( $\text{hCt}_{\text{max}} / \text{hCt}_{\text{basal}} \times 100\%$ ) zeigte sich der höchste AUC-Wert mit 0,69 bei den weiblichen Pentagastrin-stimulierten Patienten. Die männlichen Pentagastrin-stimulierten Patienten wiesen ebenso einen höheren AUC-Wert im Vergleich zu den männlichen Calcium-stimulierten Patienten auf (0,61 vs. 0,49). Allerdings lagen alle AUC-Werte in der prozentualen Stimulierbarkeit deutlich niedriger als die korrespondierenden AUC Werte des stimulierten Cut-offs.

Wie bereits in Kapitel 4.4 (Die Dynamik der Kalzitoinstimulation) beschrieben, wiesen 7,4% der CCH-Patienten einen maximalen Kalzitoinwert fünf Minuten nach der Stimulation auf (11 von 149); bei der MTC- Patientengruppe waren es 20,2% (24 von 119). Da mehr MTC-Patienten einen höheren fünf Minuten Kalzitoinwert zeigten, wurde dies als ein weiteres Kriterium zur CCH/MTC Differenzierung angenommen (Tab. 7). Bei den weiblichen Patienten, ungeachtet des Stimulationsagens, lag der positive prädiktive Wert (PPV) für das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei 100%. Bei den männlichen Patienten mit Calcium Stimulation war der PPV Wert höher als bei Pentagastrin-stimulierten (93,3% vs. 88,0%). Ein AUC-Parameter war bei diesem binären Parameter (Ja-Nein Frage) nicht kalkulierbar.

Zusammenfassend können die folgenden Kriterien zur präoperativen Differenzierung zwischen C-Zell Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom auf Basis der vorliegenden Untersuchungen definiert werden:

1. Für weibliche Patienten und mit Pentagastrin-stimulierte männliche Patienten ist der basale Kalzitoinwert mit einem Cut-off von 23,1 pg/ml für Frauen und 43,3 pg/ml für Männer dem maximal stimulierten Kalzitoinwert ( $\text{hCt}_{\text{max}}$ ) überlegen.
2. Für männliche Patienten, die mit Calcium stimuliert wurden ist der Cut-off mit einem  $\text{hCt}_{\text{max}}$  von 809,5 pg/ml am präzisesten.
3. Weibliche Patienten, die mit Calcium oder Pentagastrin stimuliert wurden und den maximalen Kalzitoinwert erst nach fünf Minuten aufwiesen, haben einen 100% positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen eines MTC.
4. Die prozentuale Stimulierbarkeit erbringt keine zusätzliche Verbesserung der präoperativen biochemischen Differenzierung.

**Tabelle 7:** Weitere Geschlechts- sowie testspezifische Anhaltspunkte zur Differenzierung der C-Zell-Erkrankungsentität

| Cut-off Parameter                                                                     | Frauen - Ca | Frauen - Pg | Männer - Ca | Männer - Pg |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Kalzitonin basal (pg/ml)</b>                                                       | 23,1        | 23,1        | 43,3        | 43,3        |
| <i>Sn. (%)</i>                                                                        | 72,4        | 72,4        | 59,5        | 59,5        |
| <i>Sp. (%)</i>                                                                        | 94,7        | 94,7        | 97,7        | 97,7        |
| <i>PPV (%)</i>                                                                        | 96,9        | 96,9        | 89,3        | 89,3        |
| <i>NPV (%)</i>                                                                        | 60,0        | 60,0        | 88,0        | 88,0        |
| <i>AUC</i>                                                                            | 0,90        | 0,90        | 0,77        | 0,77        |
| <b>sCT<sub>max</sub> (pg/ml)</b>                                                      | 341,0       | 165,0       | 809,5       | 309,5       |
| <i>Sn. (%)</i>                                                                        | 79,5        | 72,9        | 72,7        | 40,0        |
| <i>Sp. (%)</i>                                                                        | 91,7        | 92,3        | 93,3        | 97,6        |
| <i>PPV (%)</i>                                                                        | 96,9        | 94,6        | 84,2        | 80,0        |
| <i>NPV (%)</i>                                                                        | 57,9        | 64,9        | 87,5        | 87,1        |
| <i>AUC</i>                                                                            | 0,84        | 0,84        | 0,82        | 0,69        |
| <b>Prozentuale Stimulierbarkeit</b>                                                   | 3175,2%     | 1190,0%     | 4036,0%     | 1715,0%     |
| <i>Sn. (%)</i>                                                                        | 28,2        | 50,0        | 31,8        | 30,0        |
| <i>Sp. (%)</i>                                                                        | 91,7        | 80,8        | 96,5        | 98,0        |
| <i>PPV (%)</i>                                                                        | 91,7        | 82,8        | 77,8        | 75,0        |
| <i>NPV (%)</i>                                                                        | 28,2        | 46,7        | 78,6        | 88,0        |
| <i>AUC</i>                                                                            | 0,53        | 0,69        | 0,49        | 0,61        |
| <b>Im Falle von: sCT<sub>max</sub> nach 5-Min. &gt; sCT<sub>max</sub> nach 2-Min.</b> | Ja          | Ja          | Ja          | Ja          |
| <i>Sn. (%)</i>                                                                        | 23,1        | 11,4        | 27,3        | 28,6        |
| <i>Sp. (%)</i>                                                                        | 100,0       | 100,0       | 93,3        | 88,1        |
| <i>PPV (%)</i>                                                                        | 100,0       | 100,0       | 66,7        | 33,3        |
| <i>NPV (%)</i>                                                                        | 28,6        | 39,1        | 72,4        | 85,5        |

Ca: Calcium, Pg: Pentagastrin, hCt<sub>max</sub>: maximaler Kalzitininwert nach Stimulation (pg/ml), prozentuale Stimulierbarkeit: maximaler Kalzitininwert (hCt<sub>max</sub>) geteilt durch den basalen Kalzitininwert (hCt<sub>basal</sub>), hCt<sub>max</sub> nach 5-Min > hCt<sub>max</sub> nach 2-Min: der maximal erreichte Kalzitininwert nach Stimulation ist nach 5 Minuten höher als nach 2 Minuten. Sn.: Sensitivität, Sp.: Spezifität, PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area Under the Curve. Die höchsten AUC-Werte pro Geschlechts- und Stimulationsgruppe wurden markiert.

---

## 5. Diskussion

Das Kalzitonin ist ein hoch spezifischer und sensibler Marker für die C-Zell-Erkrankung (CCD). Ein Kalzitonin-Stimulationsverfahren würde bei einer Hyperkalzitoninämie idealerweise zur Differenzierung zwischen einer C-Zell-Hyperplasie (CCH) und einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) dienen. Das Ergebnis dieser Differenzierung hat einen direkten Einfluss auf die geplante Therapie bei einer C-Zell-Erkrankung, indem die operative Therapie erweitert, eingeschränkt oder verschoben werden kann.

Das Kalzitonin-Stimulationsverfahren ist für das Management der familiären C-Zell-Erkrankung und als Tumormarker in der Nachsorge des therapierten MTC im klinischen Alltag bereits fest implementiert. Dagegen ist die Bedeutung der Kalzitonin-Stimulation bei der sporadischen C-Zell-Erkrankung ungeklärt und in Diskussion. Die in der Literatur beschriebenen Erfahrungen der letzten 50 Jahre haben sich hauptsächlich auf die Stimulation mit Pentagastrin konzentriert. Durch die irreguläre Verfügbarkeit des Pentagastrins wegen der in den letzten Jahren fehlenden Produktion, wurde die Calcium-Stimulation vermehrt wiedereingesetzt. Eine direkte Vergleichbarkeit zwischen Pentagastrin- und Calcium-Stimulation bei Patienten mit vergleichbaren klinischen Charakteristika ist daher von erheblicher Bedeutung für die alltägliche Praxis.

### 5.1 Vergleichbarkeit der Stimulationspotentiale zwischen Calcium und Pentagastrin bei CCH und MTC

Unabhängig vom Geschlecht und C-Zell-Erkrankung wurden durch die Calciumgabe höhere geschlechtsspezifische stimulierte Kalzitoninwerte als nach der Pentagastringabe erreicht.

Das höhere Stimulationspotential des Calciums im Vergleich zum Pentagastrin in dieser Arbeit war konkordant zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnisse von Doyle (Doyle et al. 2009) und Niederle (Niederle et al. 2018). Doyle et al. haben die Stimulationspotentiale zwischen Calcium und Pentagastrin in 50 gesunden Probanden mit normalen Kalzitoninkonzentrationen verglichen. Die Probanden wurden initial mit Pentagastrin und sechs Monate später mit Calcium stimuliert. Bei Männern konnten Maximalwerte bis zu 131,1 pg/ml nach Calciumgabe erreicht im Vergleich zu 37,8 pg/ml



---

nach Pentagastrin in derselben Population. Bei Frauen lag der Maximalwert bei 90,2 pg/ml nach Calcium-Stimulation vs. 26,2 pg/ml nach Pentagastringabe.

In der Arbeit von Niederle et al. wurden 62 Hyperkalzitoninämie Patienten mit CCH und thyreoidal-begrenztem sowie metastasiertem (Lymphonodal, Leber, Lunge, Knochen) MTC, initial mit Pentagastrin und eine Woche später mit Calcium, stimuliert. Unabhängig vom Geschlecht und C-Zell-Erkrankung waren die Calciumwerte in dieser auswärtigen Arbeit höher im Vergleich zum Pentagastrin (Ca-Stimulation: 738 pg/ml [IQR: 372 - 3563] vs. Pg-Stimulation: 275 pg/ml [IQR: 105 - 3008]).

## **5.2 Die Stimulationsdynamik des Kalzitonins bei CCH und MTC**

Durch die Analyse der Dynamik der Kalzitoninstimulation wurde eine Tendenz, in dem der maximale Stimulationswert bei MTC-Patienten im Vergleich zu CCH-Patienten häufiger später erreicht wurde ( $hCT_{max}$  nach fünf Minuten in 20,2% beim MTC versus 7,4% bei CCH), gekennzeichnet. Dies war unabhängig vom verwendeten Stimulationsagens. Ein maximaler Kalzitoninwert nach fünf Minuten bei Frauen war 100% prädiktiv für das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms in dieser Arbeit (Tab. 7). Somit kann die Dynamik der Stimulierbarkeit, ausschließlich bei Frauen, als ein weiteres biochemisches Differenzierungskriterium betrachtet werden.

Diese Tendenz wurde von Niederle et al (Niederle et al. 2018) ebenso beschrieben. Hier wurde gezeigt, dass bei Patienten (geschlechtunabhängig) mit einer CCH sowie MTC mit einer geringeren Tumorlast, der Maximalwert in 60% innerhalb von den ersten drei Minuten nach Stimulation erreicht wurde. Im Vergleich dazu wurde der Maximalwert des Kalzitonins nach erfolgter Stimulation beim fortgeschrittenen MTC später erreicht.

---

### 5.3 Literaturvergleich der Kalzitonin Cut-off Werte nach Calcium-Stimulation

Die Strategie in der Anfangsphase des Kalzitonin-Stimulationsverfahrens Ende der sechziger Jahre war es, Kalzitoninwerte zu erzielen, die durch die damals verfügbaren Assays detektiert werden konnten. Mit der steigenden Sensitivität der Kalzitoninassays danach, wurde einen absoluten Wert des stimulierten Kalzitonins zu definieren, der bereits präoperativ zwischen einer C-Zell-Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom unterscheidet, zum Ziel des präoperativen Kalzitonin-Stimulationsverfahrens.

Colombo et al. (Colombo et al. 2012) untersuchten eine Gruppe von 141 Patienten um einen Kalzitonin Cut-off nach Calcium-Stimulation zu definieren. Der Cut-off lag bei 184 pg/ml bei den Frauen, und 1620 pg/ml bei den Männern. Die Diskrepanz der Cut-off Werte von Colombo zu dieser Arbeit ist durch die heterogene Population (Patienten mit Hyperparathyreoidismus, Autoimmunthyreopathie, differenzierte Schilddrüsenkarzinome) erklärbar. Des Weiteren wurde in der Arbeit von Colombo et al eine niedrigere Calciumdosierung von 2,3 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zum standardisierten Stimulationsprotokoll nach Verburg (Verburg et al. 2013) verwendet.

Mian et al (Mian et al. 2014) untersuchten 91 Patienten mit und ohne Hyperkalzitoninämie um einen Kalzitonin Cut-off nach Calcium-Stimulation zu definieren. Diese Arbeitsgruppe verwendete ein eignes Stimulationsprotokoll, durch Gabe von 2,3 mg/Kg angepasstes Körpergewicht („Adjusted body weight“) mit einer Infusionsrate von 5 ml/Minute über eine Mindestlaufzeit von 3 Minuten. Der Cut-off lag bei 79 pg/ml für Frauen und 544 pg/ml für Männer.

Der Calciumdefinierte Cut-off Wert von Niederle et al (Niederle et al. 2018) in 62 Patienten mit gesicherter basaler Hyperkalzitoninämie und ausgeschlossenen koexistierenden Erkrankungen/Medikamente die einen Einfluss auf die Kalzitoninkonzentration haben, ergab einen Cut-off Wert von 780 pg/ml bei den Frauen und 1500 pg/ml bei den Männern. Die Divergenz der Cut-off Werte von Niederle et al zu dieser Arbeit (Calcium Cut-off: 341,0 pg/ml bei Frauen und 809,5 pg/ml bei Männer) ist durch die Modifizierung des Stimulationsprotokolls von Verburg schlüssig. Die Calciumgabe erfolgte als Kurzinfusion über 30-Sekunden und die Kalzitoninbestimmung wurde zusätzlich nach drei und vier Minuten abgenommen (versus 10ml/Minute Infusionsrate und Kalzitoninbestimmung nach zwei, fünf und 15

---

Minuten im Protokoll nach Verburg). 27,4% der Maximalwerte des stimulierten Kalzitons nach Calciumgabe wurden in der Arbeit von Niederle et al nach drei Minuten, und 19,4% nach vier Minuten erreicht. Dies übte einen direkten Einfluss auf die kalkulierten Cut-off Werte des maximal stimulierten Kalzitons.

Zusammenfassend ist zu sehen, dass die fehlende Standardisierung der Calcium-basierten Stimulationsverfahren durch verschiedene Protokolle, die Etablierung eines übertragbaren Cut-off für Kalzitoninstimulation deutlich erschwerte.

#### **5.4 Stimulationstestdurchführung: Basalwert, 2-Minutenwert, 5- bzw. 15-Minutenwerte. Sind alle Blutentnahmen bei Calcium- und Pentagastrin-Stimulation sinnvoll?**

In dieser Arbeit war bei 6,6% der CCH und 20,2% der MTC Patienten der fünfminütige Wert um 15,1% bzw. 13,4% höher als der zweiminütige. Des Weiteren war ein maximaler Kalzitoninwert nach fünf Minuten bei einer Frau, 100% prädiktiv für das MTC. Somit wäre zwecks der zeitlichen und wirtschaftlichen Optimierung des Kalzitoninstimulationsverfahrens, die Beschränkung der Kalzitoninbestimmung auf basale sowie zweiminütige Entnahmen mit einer erhöhten Fehlerquote des Cut-offs assoziiert.

Anders verhält es sich mit der 15-Minutenbestimmung beim Calcium-Stimulationstest. Der hieraus resultierende Kalzitoninwert bei den CCH und MTC Patienten war mit einem medianen Unterschied von über 50% bei beiden C-Zell-Erkrankungen deutlich geringer. Damit ergibt sich für den Calcium-Stimulationstest die 15-Minuten Kalzitoninbestimmung als überflüssig und ist mit einer Kostenerhöhung des Stimulationsverfahrens von ca. 25% verbunden. Daher ist es empfehlenswert, die 15-minütige Kalzitoninbestimmung zu unterlassen.

---

## **5.5 Vergleichbarkeit zwischen des basalen und stimulierten Kalzitonin für die Differenzierung der C-Zell-Erkrankung**

Die aktuellen ultrasensitiven Kalzitonin-Assays haben die zuvor falsch negativen Detektionsraten bereits deutlich reduziert und damit die Validität der basalen Kalzitoninbestimmung verbessert.

Die Analyse aller vier Kriterien zur präoperativen Differenzierung zwischen CCH und MTC (Tab. 7) erbrachte, dass der basale Kalzitoninwert mit 23,1 pg/ml bei beiden weiblichen Gruppen (Ca sowie Pg) den höchsten AUC-Wert überhaupt zeigte (AUC bei 0,90) und höher war als der geschlechts-korrespondierende stimulierte Cut-off Wert (AUC bei Ca sowie bei Pg: 0,84). Der basale Kalzitoninwert von 43,3 pg/ml bei Männern war Aussagekräftiger im Vergleich zum Pentagastrin, allerdings weniger so im Vergleich zum Calcium (Tab. 7).

Diese geschlechtsspezifischen Cut-off Werte des basalen Kalzitonins von 23,1 pg/ml bei Frauen und 43,3 pg/ml bei Männer sind nahezu identisch zu den beschriebenen Cut-off Werte von Niederle et al. (Niederle et al. 2018). Dort lag der Cut-off Wert des basalen Kalzitonins bei Frauen bei 23,0 pg/ml vs. 43,0 pg/ml bei den Männern; die PPV-Werte betrugen jeweils 100%.

Allelein et al (Allelein et al. 2018) untersuchten 114 Hyperkalzitoninämie Patienten und beschrieben einen Cut-off Wert von 35 pg/ml bei Frauen (PPV: 98%) und 46 pg/ml bei Männern (PPV: 97%). Die Verwendung von vier verschiedenen Kalzitoninassays mit geschlechtsspezifischen Normwerte bis zu 30 pg/ml bei Männern war eine große Limitation für die Cut-off Definition in dieser retrospektiven Studie.

## **5.6 Soll auf die Kalzitoninstimulation verzichtet werden?**

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Calcium-Stimulation bei Männern die C-Zell-Erkrankung am besten präoperativ differenzieren konnte. Eine generelle Empfehlung zum Verzicht auf den Kalzitonin-Stimulationstest bei Frauen kann derzeit nicht gegeben werden, da weiterhin eine extrathyreoidale Quelle einer Hyperkalzitoninämie, wie zum Beispiel durch ein Lungenkarzinom oder neuroendokrinen Tumoren) mit der vielfach belegten fehlenden Kalzitoninstimulierbarkeit (Pg oder Ca) auszuschließen ist (Machens et al. 2000).

---

Des Weiteren wäre ein nach fünf Minuten maximal erreichter Kalzitininwert ( $hCt_{max}$  nach 5-Min) bei Frauen nahezu diagnostisch (PPV von 100%, Stimulantien-unabhängig) für das Vorhandensein eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, und somit ein sehr wichtiger präoperativer biochemischer Differenzierungspunkt.

---

## 5.7 Limitationen

Die Daten der vorliegenden Arbeit analysieren die Vergleichbarkeit von Patientengruppen mit zwei verschiedenen Stimulationsverfahren anhand eines Matched-Pair Models. Dies ist selbstverständlich mit einem Risiko verbunden, weil bisher nicht bekannte Eigenschaften, die einen Einfluss auf die C-Zell-Masse und dessen Stimulierbarkeit haben könnten, dementsprechend nicht berücksichtigt werden können. Die bereits belegten Eigenschaften, die die C-Zell-Masse sowie ihre Stimulierbarkeit beeinflussen, wurden in den Matching-Kriterien (Geschlecht, basaler Kalzitininwert bei CCH, gesamte Tumormasse beim MTC, histologischer Ausschluss von weiteren Thyreopathien) beschrieben, neben Eigenschaften, die mit einem noch ungeklärten Einfluss verbunden sind (RET-Protoonkogen Status).

Ein weiterer diesbezüglich relevanter Anhaltspunkt wäre das Patientenalter, da die C-Zell-Masse bei Neugeborenen und Kleinkindern (<3 Jahre), sowie bei älteren Menschen ab der 7. Lebensdekade höher ist. Allerdings würde diese zusätzliche Berücksichtigung eine erhebliche Einschränkung auf die Gesamtzahl der gebildeten Paare ausüben und damit die Vergleichbarkeit der beiden Stimulationsverfahren wiederum beschränken (Basuyau et al. 2004, O'toole et al. 1985).

Auch kann die Prävalenz der „low-secretory“ Variante des medullären Schilddrüsenkarzinoms in dieser Population nicht exakt kalkuliert werden. Diese Variante ist durch die Entdifferenzierung der C-Zellen mit einer erheblich eingeschränkten Kalzitoningproduktion sowie deren Stimulierbarkeit verbunden. Die Prävalenz der „non-secretory“ Variante des MTC wurde in Literatur mit <1% beschrieben (Frank-Raue et al. 2013).

Weitere Faktoren mit einem auf die Kalzitoningstimulation eingeschränkten Einfluss, die bei der Gegenüberstellung nicht berücksichtigt werden konnten, waren der Raucher-Status sowie der Body-Mass-Index (BMI). Der Nikotinabusus hat einen Wachstumseffekt auf die neuroendokrinen Zellen allgemein, in der Schilddrüse (C-Zellen) wie auch in der Lunge und resultiert in einer basalen Hyperkalzitoniämie. Ebenfalls wiesen Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index, insbesondere Männer, erhöhte Kalzitininwerte auf (d'Herbomez et al. 2007).

---

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Matched-Pair Analyse ist nach bestem Wissen die erste Arbeit, in welcher Patienten mit vergleichbarem klinischen Profil anhand des spezifischen Kalzitonin-Stimulationsverfahrens (Calcium vs. Pentagastrin) direkt miteinander verglichen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Kalzitonin-Stimulierbarkeit unabhängig vom Geschlecht oder der vorliegenden Form der C-Zell-Erkrankung nach Calciumgabe höher ist im Vergleich zu Pentagastrin. Daher kann die direkte Übernahme der in der Literatur etablierten Pentagastrin Cut-off Werte auf eine Calcium-stimulierte Population zu erheblichen Fehlern führen, die in der klinisch relevanten Interpretation auch zu klinischen Folgefehlern führen können.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass die nicht mehr verfügbare Pentagastrin-Stimulation für Frauen durch den basalen Kalzitonin Cut-off von 23,1 pg/ml und für Männer durch den Calcium-stimulierten Cut-off von 809,5 pg/ml ersetzt werden kann.

Bei männlichen Patienten zeigt die Calcium-Stimulation eine höhere Präzision zur weiteren Differenzierung der C-Zell-Erkrankung im Vergleich zu Pentagastrin und zum Cut-off des Kalzitonin Basalwertes (Tab. 7). Demgegenüber weisen die Calcium-stimulierten Kalzitoninwerte bei weiblichen Patienten gegenüber der basalen Kalzitoninwerte eine untergeordnete Rolle auf. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Stimulationsdynamik des Kalzitonins als zusätzliches Kriterium zur biochemischen Differenzierung zwischen CCH und MTC bei Frauen hinzugezogen werden kann (100% PPV für MTC bei  $hCt_{max}$  nach 5-Min).

Weitere Studien, die einen mit Calcium-stimulierten Cut-off zum Nachweis der Lymphknotenmetastasierung beim MTC erzielten, wären von großer Relevanz und ein wichtiger Bestandteil des präoperativen Tumor-Stagings mit Hilfe dessen das chirurgische Resektionsausmaß patientenindividuell und stadiengerecht maßgeschneidert werden könnte.

---

## 7. Literaturverzeichnis

- Allelein S, Ehlers M, Morneau C, Schwartz K, Goretzki PE, Seppel T, Feldkamp J, Krieg A, Knoefel WT, Kuebart A, Haase M, Dringenberg T, Schmid C, Schott M. 2018. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Hormone and metabolic research*, 50 (1): 23–28.
- Austin LA, Heath H3. 1981. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *The New England journal of medicine*, 304 (5): 269–278.
- Bartsch et al. 2013. *Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie*.
- Basuyau J-P, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. 2004. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clinical chemistry*, 50 (10): 1828–1830.
- Behr T, Behe M. 2002. Cholecystokinin-B/Gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholecystokinin-B receptor-expressing malignancies. *Seminars in nuclear medicine*, 32 (2): 97–109.
- Bieglmayer C., Vierhapper H., Dudczak R., Niederle B. 2007. Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*
- Catherwood B, Deftos L. 1983. General Principles, Problems, and Interpretation in the Radioimmunoassay of Calcitonin and Parathyroid Hormone. In: Bikle D, Hrsg. *Assay of Calcium-regulating Hormones*. New York, NY: Springer New York, 151–168.
- Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E. 2000. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85 (2): 919–922.
- Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, Dazzi D, Opocher G, Pelizzo MR, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. 2012. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97 (3): 905–913.
- Davies L, Welch HG. 2006. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, 295 (18): 2164–2167.
- Deftos L, Goodman AD, Engelman K, Potts JT. 1971. Suppression and stimulation of calcitonin secretion in medullary thyroid carcinoma. *Metabolism*, 20 (4): 428–431.
- d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger J-L, Sapin R, Baldet L, Carnaille B, Wemeau J-L. 2007. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 157 (6): 749–755.
- Doyle P, Duren C, Nerlich K, Verburg FA, Grelle I, Jahn H, Fassnacht M, Mader U, Reiners C, Luster M. 2009. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose



---

calcium versus pentagastrin in normal adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94 (8): 2970–2974.

Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R. 1994. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery today*, 24 (2): 112–121.

Dralle H, Machens A, Lorenz K. 2008. Hereditary thyroid cancer. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 79 (11): 1017–1028.

Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, Agate L, Vivaldi A, Faviana P, Basolo F, Miccoli P, Berti P, Pacini F, Pinchera A. 2008. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93 (3): 682–687.

Erdogan MF, Gullu S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G. 1997. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (3): 897–899.

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*, 23 (3): 294–300.

Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. 2016. *Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Zweite., aktualisierte u. erw. Aufl. Zwanzigste Sechzehnte.* Berlin: Springer Berlin; Springer.

Garrett JE, Tamir H, Kifor O, Simin RT, Rogers KV, Mithal A, Gagel RF, Brown EM. 1995. Calcitonin-secreting cells of the thyroid express an extracellular calcium receptor gene. *Endocrinology*, 136 (11): 5202–5211.

Hennessy JF, Wells SA, JR, Ontjes DA, Cooper CW. 1974. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 39 (3): 487–495.

Immulite 2000 Calcitonin (PIL2KCL-11, 2006-08-07) - [www.medical.siemens.com](http://www.medical.siemens.com).

Karges W. 2010. Kalzitininbestimmung zur Frühdiagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. *Der Chirurg*, 81 (7): 620, 622-6.

Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA, JR. 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19 (6): 565–612.

Lorenz K, Elwerr M, Machens A, Abuazab M, Holzhausen H-J, Dralle H. 2013. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*, 398 (3): 403–409.

---

Lothar Thomas. 2012. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.

Machens A, Dralle H. 2010. Parenchymal versus nonparenchymal target lesion response in clinical trials for metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (28): e534: author reply e535-6.

Machens A, Haedecke J, Holzhausen H-J, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H. 2000. Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385 (6): 398–401.

Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H. 2009. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*, 16 (4): 1291–1298.

Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer H-D, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H. 2003. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *The New England journal of medicine*, 349 (16): 1517–1525.

Mian C, Perrino M, Colombo C, Cavedon E, Pennelli G, Ferrero S, Leo S de, Sarais C, Cacciatore C, Manfredi GI, Verga U, Iacobone M, Pasquale L de, Pelizzo MR, Vicentini L, Persani L, Fugazzola L. 2014. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99 (5): 1656–1664.

Moosbrugger H. 2012. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Zweite., aktual. und überarb. Aufl. Berlin: Springer, 439 S.

Niederle MB, Scheuba C, Gessl A, Li S, Koperek O, Bieglmayer C, Riss P, Selberherr A, Niederle B. 2018. Calcium-stimulated calcitonin - The "new standard" in the diagnosis of thyroid C-cell disease - clinically relevant gender-specific cut-off levels for an "old test". *Biochimica medica*, 28 (3): 30710.

Nonidez JF. 1932. The origin of the Parafollicular cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *American Journal of Anatomy*, 49 (3): 479–505.

O'toole K, Fenoglio-Preiser C, Pushparaj N. 1985. Endocrine changes associated with the human aging process. III. Effect of age on the number of calcitonin immunoreactive cells in the thyroid gland. *Human Pathology*, 16 (10): 991–1000.

Pearse AGE. 1966. The Cytochemistry of the Thyroid C Cells and their Relationship to Calcitonin. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 164 (996): 478–487.

Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. 1996. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid. Separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer*, 77 (4): 750–756.

Reubi JC, Schaer JC, Waser B. 1997. Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer research*, 57 (7): 1377–1386.

---

Rosai J, Carcangiu M, DeLellis R. 1994. Tumors of the thyroid gland. Electronic fasc. version Erste.0Erste. Washington, D.C.: Published by the Armed Forces Institute of Pathology, under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology.

Rote Liste Service. 2014. Rote Liste - 2016 // Rote Liste 2014. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland.Ausg. Frankfurt/Main: Verl. Rote Liste Service, 2045.

Rude RK, Singer FR. 1977. Comparison of serum calcitonin levels after a 1-minute calcium injection and after pentagastrin injection in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 44 (5): 980–983.

Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H. 2000. Prevalence of C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 10 (5): 413–416.

Schmid KW. 2015. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer, 204: 41–60.

Schmid KW, Sheu-Grabellus S-Y. 2016. Schilddrüse. In: Amann K, Hrsg. Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett. Dritte., Neubearb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 631–712.

Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS, Hickey RC. 1979. Medullary thyroid carcinoma.Importance of serial serum calcitonin measurement. Cancer, 43 (3): 825–837.

Ting S, Synoracki S, Schmid KW. 2015. Die C-Zellen der Schilddrüse und ihre Pathologie. Teil 1: Normale C-Zellen - Hyperplasie der C-Zellen - Präkanzerose des familiären medullären Karzinoms. Der Pathologe, 36 (3): 246–253 (Zugriff 20.11.2017).

Toledo SPA, Lourenco DM, JR, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur J. 2009. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 64 (7): 699–706.

Verburg FA, Reiners C, Grelle I, Barth H, Fassnacht M, Luster M. 2013. Calcium stimulated calcitonin measurement: a procedural proposal. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 121 (5): 318–320.

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. Clinical chemistry, 48 (9): 1505–1510.

Weiß C. 2013. Basiswissen Medizinische Statistik. Sechste., überarb. Aufl. Berlin: Springer, 336.

Wells SA, Cooper CW, Ontjes DA. 1975. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma—An effect apparently not mediated by gastrin. Metabolism, 24 (11): 1215–1219.

---

Wells SA, JR, Asa S, 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. 2015. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*.

---

## 8. Thesen

1. Die Pentagastrin-basierten Kalzitonin-Cut-off Werte zur präoperativen Differenzierung zwischen einer C-Zell-Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom können nicht direkt auf die Calcium-Stimulation übertragen werden um
2. Die geschlechtsspezifischen Kalzitonin-Cut-off Werte nach einer Calcium-Stimulation waren für alle untersuchten C-Zell-Erkrankungsformen im Vergleich zu der Pentagastrin Stimulation höher.
3. Die Aussagekraft des maximalen Kalzitoninwertes nach der Calcium-Stimulation zur Differenzierung zwischen einer C-Zell-Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist geschlechtsunabhängig der Pentagastrin Stimulation überlegen.
4. Die Aussagekraft des maximalen Kalzitoninwertes nach der Calcium-Stimulation zur Differenzierung zwischen einer C-Zell-Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist bei männlichen Patienten größer als bei weiblichen Patienten.
5. Der basale Kalzitoninwert bei Frauen ist zur Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und einem medullären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zum stimulierten Kalzitonin, überlegen.
6. Die Pentagastrin-Stimulation ist für Männer durch die Calcium-Stimulation und für Frauen mit dem basalen Kalzitoninwert ersetzbar.
7. Der 15-minütige Kalzitoninwert bei der Calcium-Stimulation bringt keine zusätzliche diagnostische Sicherheit und ist damit verzichtbar. Damit kann eine Kostenersparnis von 25% erreicht werden.

---

## 9. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine andere Arbeit zu einem anderen Thema an einer medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Halle, den 01.12.2019



Malik Elwerr

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Elwerr  
Vorname: Malik  
Geburtsdatum: 03.01.1985  
Geburtsort: Amman, Jordanien  
Staatsangehörigkeit: Deutsch, Kroatisch  
Anschrift: Fingerhutweg 21a, 06120, Halle (Saale)  
Tel.: +49 176 70 35 1292  
E-Mail: malikelwerr@hotmail.com  
Familienstand: verheiratet, vier Kinder

### Beruflicher Werdegang

Seit Mai 2019 Fellow of the European Board of Surgery – EBSQ (Endocrine Surgery)

Seit April 2016 Facharzt für Viszeralchirurgie, Universitätsklinik und Poliklinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Halle

Nov 09 – Apr 16 Assistenzarzt, Universitätsklinik und Poliklinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Halle

Jul 09 – Okt 09 Hospitation, Universitätsklinik und Poliklinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Halle

Jul 08 – Jun 09 Arzt im Praktikum (Rotating Internship), University of Jordan Hospital (Amman, Jordanien); Abteilung für Innere Medizin, Allgemeine Chirurgie, Kinderheilkunde, Gynäkologie und Obstetrik, Notfallmedizin und Radiologie

### Ausbildung

Sep 02 – Jun 08 Studium der Medizin, Faculty of Medicine (M.B.B.S), University of Jordan, Amman, Jordanien  
Studiumabschluss mit Gesamtnote „Sehr gut“.

Sep 99 – Mai 02 Amman Baptist School, Gymnasium  
Abiturabschluss „IGCSE“ mit Abiturnoten „A“ in allen 9 Fächern

### Zusätzliche Prüfungen und Kurse

März 2009 USMLE (United States Medical License Examination) Prüfung, Stufe 2 klinische Kenntnisse, mit folgendem Resultat:  
2-Digit Score: 99  
3-Digit Score: 240

April 2009

TestDaf (Test Deutsch als Fremdsprache = von deutschen Hochschulen verlangte Prüfung zum Nachweis deutscher Sprachkenntnisse) mit Noten:

Leseverstehen: TDN 5/5

Hörverstehen: TDN 5/5

Mündlicher Ausdruck: TDN 5/5

Schriftlicher Ausdruck: TDN 4/5

(Die TDN Stufen 4 und 5 entsprechen den Stufen B2,2, C1,1 und C1,2 des Europäischen Referenzrahmens für Sprachen)

### Zusätzliche Berufspraktika

Juni 2007

Klinisches Praktikum an der Abteilung für Plastische  
und Rekonstruktive Chirurgie, Jordan Hospital,  
Amman, Jordanien

Oktober 2007

Famulatur Gastroenterologie,  
Heidelberg, Deutschland

Universitätsklinik

September 2007

Famulatur      Viszeralchirurgie,  
Heidelberg, Deutschland

Universitätsklinik

## Besondere Kenntnisse und Qualifizierungen

## Sprachen

Deutsch: fließend in Wort und Schrift

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Arabisch: fließend in Wort und Schrift

Halle (S.), Dezember 2019

*Tracy*

Malik Elwerr