

# Chirurgický manažment pacientov s hyperkalcitonínemiou

Peter Budaváry  
(všeobecné lekárstvo, 6. ročník)

Školiteľ: MUDr. Róbert Králik, PhD.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Klinika onkologickej chirurgie OÚSA a LF UK

## Úvod

Hyperkalcitonínemia predstavuje abnormálne zvýšenú hladinu kalcitonínu v krvi nad fyziologickú hodnotu, a to 10 pg/ml, pričom existuje široké spektrum etiologických faktorov, ktoré sa môžu podieľať na jej vzniku (1). Medzi najčastejšie z nich patria malígne nádory štítnej žľazy (ŠŽ), konkrétne medulárny karcinóm (MTC). Jedná sa o zriedkavo sa vyskytujúci zhubný nádor ŠŽ (3 – 8 % zo všetkých zhubných nádorov ŠŽ), ktorý predstavuje samostatnú biologickú entitu so značne odlišnou histologickou charakteristikou, dostupnými terapeutickými možnosťami a prognózou. MTC po prvýkrát popísal Hazard a jeho kolektív v roku 1959 (2). Odvtedy prešiel chirurgický terapeutický manažment MTC mnohými inováciami, a to najmä vďaka objasneniu etiológie objavením mutácie RET (rearranged during transfection) protoonkogénu zodpovednej za syndrómy mnohopočetnej neoplázie, ďalej zlepšeni diagnostiky a samotných terapeutických alternatív. Od agresívnych chirurgických zákrokov znižujúcich kvalitu života pacientov sa prešlo k menej radikálnym výkonom vyznačujúcim sa rovnakou efektivitou a vplyvom na celkovú prognózu ochorenia. Jedinou kuratívnu liečebnou modalitou naďalej zostáva chirurgická terapia v podobe totálnej tyroidektómie, či už za profylaktickým alebo terapeutickým účelom, prípadne spojená s disekciou krčných lymfatických uzlín. Ako adjuvantná terapia MTC sa v súčasnosti, vďaka pokrokom v oblasti klinickej imunológie, využíva cieľená terapia za použitia tyrozín-kinázových inhibítorov a rôznych iných špecifických protilátok, ďalej imunoterapia, protinádorové vakcíny (3) a v neposlednom rade aj externá rádioterapia (4).

Cieľom mojej práce je vytvoriť komplexný náhľad na diferenciálnu diagnostiku hyperkalcitonínemie, s prednostným zameraním sa na tyroidálnu etiológiu, a najnovšie diagnostické a terapeutické metódy vedúce k zlepšeniu prežívania pacientov. V práci analyzujeme súbor 43 pacientov operovaných pre nezhubné nádory a iné nešpecifické ochorenia ŠŽ, u ktorých boli predoperačne zistené zvýšené sérové hladiny kalcitonínu v krvi s cieľom zistiť koreláciu medzi zvýšenou hladinou kalcitonínu v krvi a histologickým nálezom v biopsických vzorkách odobratých z nádorového tkaniva ŠŽ.

## Materiál a metódy

Údaje boli získané z elektronickej zdravotnej dokumentácie pacientov. Ako metodiku práce sme si zvolili retrospektívnu štúdiu, v ktorej sme analyzovali súbor pacientov operovaných na Klinike onkologickej chirurgie Onkologického ústavu sv. Alžbety, v časovom horizonte od 1. januára 2007 do 31. decembra 2017, pre nezhubné nádory a iné nešpecifické choroby štítnej žľazy. Z tohto súboru sme ďalej vyčlenili pacientov, u ktorých boli predoperačne zistené zvýšené hladiny kalcitonínu v krvi a pacientov s rodinnou anamnézou medulárneho karcinómu štítnej žľazy, resp. genetickou predispozíciou, u ktorých bola vykonaná profylaktická tyroidektómia. Finálny súbor obsahuje 43 pacientov. Údaje boli následne štatisticky spracované podľa nasledovných kritérií.

Kalcitonín – koncentrácia kalcitonínu v krvi (v pg/ml) pred operáciou, pričom sme si tieto hodnoty rozdelili do štyroch skupín, a to 0 – 10 pg/ml, 10,1 – 20 pg/ml, 20,1 – 40 pg/ml a 40 a viac pg/ml. Kalciový stimulačný test – výsledok predoperačne uskutočneného kalciového stimulačného testu. Operácia štítnej žľazy – druh vykonanej operácie v zmysle lobektómie alebo totálnej tyreoidektómie. Definitívna histológia – výsledok definitívneho pooperačného histologického vyšetrenia tkaniva štítnej žľazy so zameraním na prítomnosť negatívneho nálezu, nálezu hyperplázie C-buniek alebo nálezu medulárneho karcinómu. Kontrolné hladiny kalcitonínu – koncentrácia kalcitonínu v krvi u pacientov po 3 mesiacoch od operácie.

V ďalšom kroku sme si pacientov podľa výsledku definitívnej histológie rozdelili na tri skupiny, a to na skupinu s negatívnym histologickým nálezom, skupinu s prítomnou hyperpláziou C-buniek a skupinu s prítomným medulárnym karcinómom. V každej skupine sme sa následne zamerali na hladiny kalcitonínu pred operáciou, z ktorých sme určili mediány, a výsledok kalciového stimulačného testu.

## Výsledky

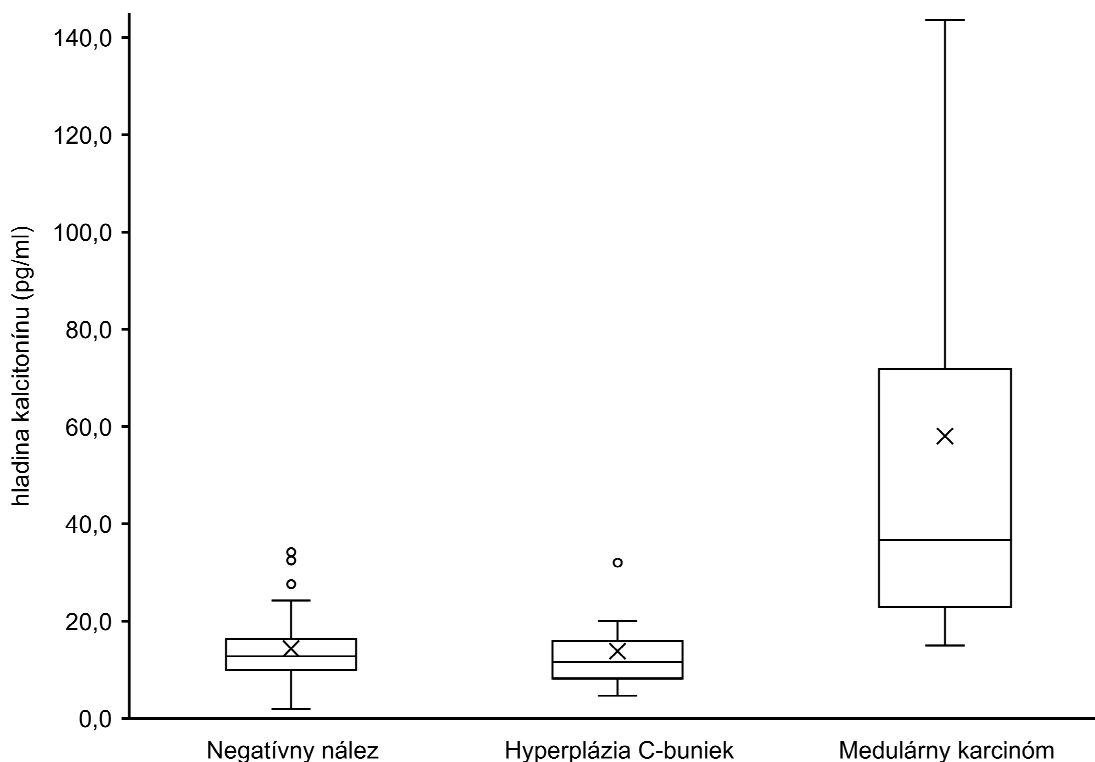
V období od 1. januára 2007 do 31. decembra 2017 bolo na KOCH OÚSA operovaných pre nezhubné nádory a iné nešpecifické choroby ŠŽ spolu 2891 pacientov, pričom u 43 z nich boli zistené zvýšené hladiny kalcitonínu v krvi, resp. podozrenie na prítomnosť medulárneho karcinómu ŠŽ.

Súbor pacientov	Počet	Priemerný vek	Definitívna histológia		
			Negatívny nález	Hyperplázia C-buniek	Medulárny karcinóm
Spolu	43	55,3 r.	29	9	5
Ženy	18	53,8 r.	13	4	1
Muži	25	55,6 r.	16	5	4

Tab. 1: Základná charakteristika súboru pacientov

Kalcitonín predoperačne (pg/ml)	Definitívna histológia		
	Negatívny nález	Hyperplázia C-bb.	Medulárny karcinóm
0 – 10	8	4	0
10,1 – 20	16	4	1
20,1 – 40	5	1	1
> 40	0	0	3

Tab. 2: Hladiny kalcitonínu v krvi pred operáciou



Graf 1: Predoperačné hladiny kalcitonínu vzhľadom na výsledky definitívnej histológie; pre účely grafického zobrazenia bola maximálna hodnota hladiny kalcitonínu (932,0 pg/ml) v kategórii medulárny karcinóm z údajov vylúčená

Definitívna histológia	Kalcitonín predop. (medián)	Kalciový stimulačný test		
		Nevyšetrený	Negatívny	Pozitívny
Negat. Nález	12,8 pg/ml	21	1	7
CCH	11,6 pg/ml	2	1	6
MTC	48,0 pg/ml	5	0	0

Tab. 3: Výsledky predoperačného vyšetrenia kalcitonínu a kalciového stimulačného testu

Zo súboru 43 pacientov bola u 21 vykonaná lobektómia a u zvyšných 22 totálna tyreoidektómia, pričom v prípade 10 pacientov sa jednalo o profylaktickú totálnu tyreoidektómiu indikovanú pri hereditárnom type medulárneho karcinómu ŠŽ.

Kontrolná hladina kalcitonínu bola vyšetrená u 19 pacientov z celkového počtu 43, pričom signifikantne zvýšená koncentrácia bola zistená len u jedného z pacientov. V ostatných prípadoch sa koncentrácia kalcitonínu pohybovala vo fyziologickom rozmedzí.

## Diskusia

Prvým kritériom, ktoré sme hodnotili u pacientov s hyperkalcitonínemiou, bolo pohlavie. Z celkového počtu 43 pacientov tvorili muži 58% a ženy 42%. Podobné zastúpenie oboch pohlaví zaznamenal vo svojej štúdiu z roku 2008 aj Scheuba (5), v ktorej z celkového počtu 260 pacientov predstavovali muži 67% a ženy 36%. Zvýšené hodnoty koncentrácie kalcitonínu v krvi boli zistené celkovo u 33 pacientov s podozrením na prítomnosť medulárneho karcinómu ŠŽ, pričom v 23 (69,7%) prípadoch bol výsledok definitívnej histológie negatívny, v piatich (15,2%) prípadoch bola prítomná hyperplázia C-buniek ŠŽ a v rovnako piatich (15,2%) prípadoch medulárny karcinóm ŠŽ.

V skupine pacientov s negatívnym histologickým nálezom varíovali hodnoty bazálnej koncentrácie kalcitonínu v rozpätí 2,0 – 34,2 pg/ml, čo zhruba koreluje s rozpätím hodnôt Rosariovej štúdie realizovanej v roku 2016, v ktorej sa v skupine 30 žien a mužov bez C-bunkovej patológie nachádzali hladiny bazálneho kalcitonínu v intervale hodnôt 11 – 32 pg/ml (6). CCH sa spolu vyskytla v 9 prípadoch, pričom bazálne hladiny kalcitonínu sa pohybovali v rozmedzí hodnôt 4,2 – 32 pg/ml, čo približne zodpovedá rozpätiu hodnôt uvedených v Niederleho štúdiu z roku 2018, v ktorej sa tieto pohybovali medzi 8 – 43 pg/ml u mužov a 6 – 24 pg/ml u žien (7). Na základe týchto výsledkov môžeme konštatovať, že interval hodnôt bazálnych hladín kalcitonínu v skupine negatívnych histologických nálezov a CCH je takmer identický.

V rámci diferenciálnej diagnostiky hyperkalcitonínemie sa preto vyšetrenie hladiny bazálneho kalcitonínu dopĺňa kalciovým stimulačným testom, ktorý bol realizovaný aj v našej skupine pacientov. U 7 z nich bol test pozitívny napriek negatívnemu výsledku definitívnej histológie. Tento paradox mohol byť spôsobený prítomnosťou diskkrétnej CCH, ktorá pri definitívnom histopatologickom vyšetrení peroperačne odobratého materiálu nebola zachytená. Podľa týchto výsledkov môže byť senzitivita kalciového stimulačného uskutočneného pre diferenciáciu medzi negatívnym nálezom a CCH v skúmanom súbore pacientov stanovená na 85,7%, čiže porovnateľná s Niederleho štúdiou z roku 2018, v ktorej sa senzitivita rovnakého testu pohybovala medzi 54 až 67% v závislosti od pohlavia. Avšak špecificita testu bola v tomto prípade podstatne nižšia, iba 12,5%, na rozdiel od 100% stanovených v Niederleho štúdiu (7).

Pri porovnaní výsledkov definitívnej histológie v skupine pacientov s predoperačnými hladinami kalcitonínu v rozmedzí 20,1 – 40 pg/ml sme zistili, že zo 6 pacientov bol u 5 prítomný negatívny nález, u 1 CCH a rovnako u 1 MTC. Analogicky by pri takýchto hladinách kalcitonínu mal byť výskyt CCH a MTC vyšší ako prítomnosť negatívneho nálezu. Tieto výsledky mohli byť ovplyvnené širokým spektrom iných procesov a stavov, ktoré sú spojené hyperkalcitonínemiou, napr. fyzická aktivita, starnutie, niektoré lieky ako omeprazol a iné inhibítory protónovej pumpy, glukokortikoidy, beta-blokátory, ďalej hyperkalcémia, chronická renálna insuficiencia, zápalové ochorenia spojené so zvýšenými hladinami prokalcitonínu, tak isto niektoré malignity, vrátane papilárneho a folikulárneho karcinómu štítnej žľazy (1) a v neposlednom rade aj v dôsledku náhodnej chyby pri laboratórnej analýze zapríčinennej nesprávnym transportom alebo skladovaním vzoriek krvi.

Ďalej stojí za pozornosť fakt, že v našej štúdii sme zaznamenali výskyt MTC aj pri nízkych bazálnych sérových koncentráciách kalcitonínu, čiže v tzv. sivej zóne, konkrétne v rozmedzí 10,1 – 20 pg/ml 1 prípad a v rozmedzí 20,1 – 40 pg/ml rovnako 1 prípad. V týchto dvoch prípadoch by mohlo ísť o zriedkavo sa vyskytujúcu formu MTC, a to kalcitonín-negatívny medulárny karcinóm. Rozsah hladín bazálneho kalcitonínu približne zodpovedá prehľadovej štúdii uskutočnenej Gambardellom v roku 2019, ktorý prostredníctvom databázy webového portálu PubMed analyzoval súčasnú literatúru zaoberajúcu sa uvedenou problematikou, pričom zistil, že histologicky potvrdený MTC pri nízkych alebo nedetekovateľných hladinách bazálneho kalcitonínu sa do februára 2018 vyskytol iba u 49 pacientov (8).

Z celkového počtu 43 pacientov bol pri definitívnej histológii zachytený MTC v 5 prípadoch. U týchto pacientov bola vykonaná TTE, pričom kontrolné hladiny kalcitonínu pooperačne boli u všetkých 5 vo fyziologickom rozmedzí.

Zo zistených výsledkov vyplýva, že pri hladinách kalcitonínu nižších ako 10 pg/ml sa MTC nevyskytuje, ďalej pri hladinách v rozmedzí 10 – 40 pg/ml je prítomnosť MTC pravdepodobná, preto sa v rámci diferenciálnej diagnostiky využíva kalciový stimulačný test, ktorý je pre stanovenie definitívnej diagnózy jednoznačne prínosom, a nakoniec, hladiny kalcitonínu vyššie ako 40 pg/ml s určitosťou svedčia pre prítomnosť MTC.

## Zoznam použitej literatúry

1. TOLEDO, Sergio PA, Delmar M LOURENÇO JR, Marcelo Augusto SANTOS, Marcos R TAVARES, Rodrigo A TOLEDO a Joya Emilie de Menezes CORREIA-DEUR. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics*. 2009, 64(7)
2. RAUE, Friedhelm a Karin FRANK-RAUE. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. RAUE, Friedhelm, ed. *Medullary Thyroid Carcinoma*. Cham: Springer International Publishing, 2015, 2015-10-23, s. 61-90. *Recent Results in Cancer Research*
3. FAREAU, Gilbert G. Management of Patients with Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: The Role for Systemic Therapy. WANG, Tracy S. a Douglas B. EVANS, ed. *Medullary Thyroid Cancer*. Cham: Springer International Publishing, 2016, 2016-07-21, s. 157-164
4. GIULIANI, Meredith Elana a James BRIERLEY. Medullary Thyroid Cancer: The Role of External Beam Therapy. WANG, Tracy S. a Douglas B. EVANS, ed. *Medullary Thyroid Cancer*. Cham: Springer International Publishing, 2016, 2016-07-21, s. 151-155.
5. SCHEUBA, C, K KASERER, A MORITZ, R DROSTEN, H VIERHAPPER, C BIEGLMAYER, O A HAAS a B NIEDERLE. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocrine-Related Cancer*. 2009, 16(1), 243-253
6. ROSARIO, P. a M. CALSOLARI. Basal Serum Calcitonin, After Calcium Stimulation, and in the Needle Washout of Patients with Thyroid Nodules and Mild or Moderate Basal Hypercalcitoninemia. *Hormone and Metabolic Research*. 2017, 49(02), 129-134.
7. NIEDERLE, Martin B., Christian SCHEUBA, Alois GESSL, et al. 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”. *Biochemia Medica*. 2018, 28(3).
8. GAMBARDELLA, Claudio, Chiara OFFI, Renato PATRONE, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma?. *BMC Endocrine Disorders*. 2019, 19(S1)
9. WELLS, Samuel A., Sylvia L. ASA, Henning DRALLE, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015, 25(6), 567-610