


Calcitonine en PCT als tumormerker


Marlies Oostendorp

Symposium "Genetische endocriene ziekten 2"
SKML Sectie Endocrinologie
10 december 2014

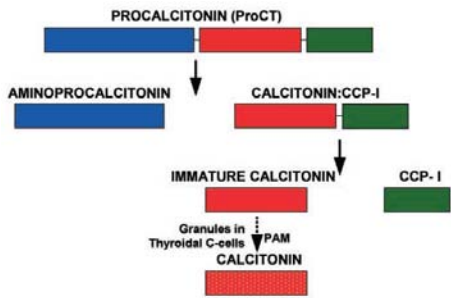



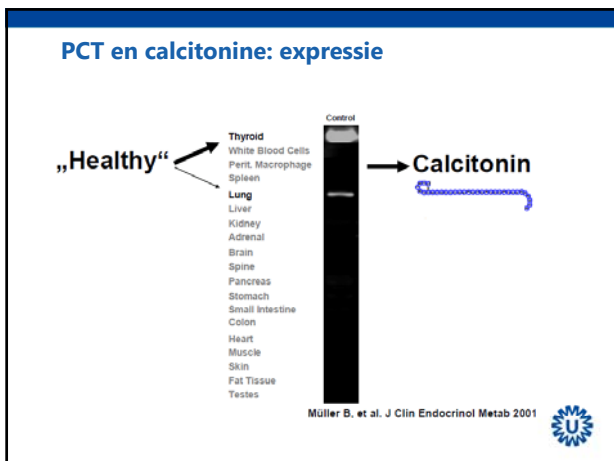
PCT en calcitonine: fysiologie

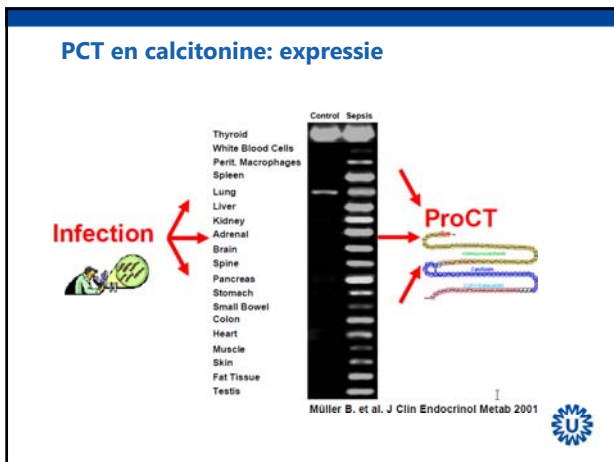
- Calcitonine
 - 32 aminozuren
 - Productie in C-cellen schildklier
 - Rol bij Ca-huishouding, verlaagt botresorptie en vermindert renale terugresorptie Ca^{2+} , PO_4 , Na^+ , K^+ en Mg^{2+}
 - Bij mens fysiologisch van weinig betekenis
- Procalcitonine
 - 116 aminozuren
 - Prohormoon van calcitonine
 - Gemaakt uit preprocalcitonine
 - Sterk verhoogd bij bacteriële infecties en sepsis
 - Fysiologische rol nog onduidelijk

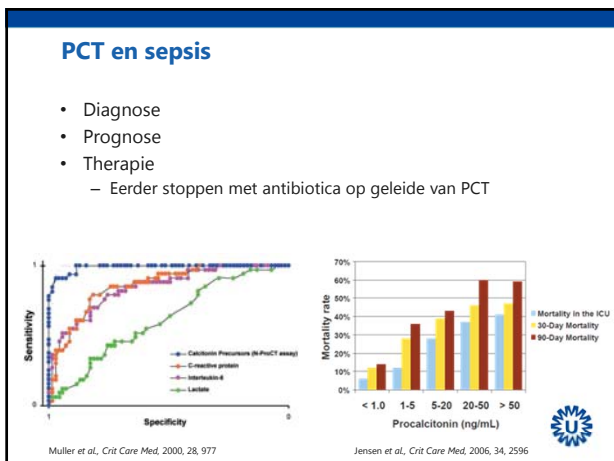


PCT en calcitonine: synthese

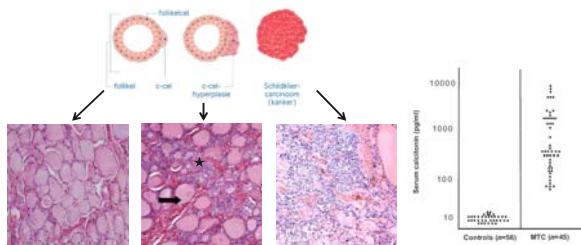






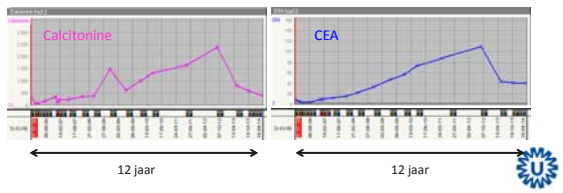
Calcitonine als tumormerker

- Afkomstig uit C-cellen schildklier
- Medullair schildklier carcinoom, correlatie tumorload
- Ongeveer 5% van de schildklier carcinoomen
- Incidentie +/- 20 per jaar



Calcitonine als tumormerker

- Follow-up bewezen MTC (calcitonine en CEA)
- Verdubbelingstijd heeft prognostische waarde
- Screening alleen bij hoog risicopatiënten (MEN2)
- Bepaling calcitonine in algemene work-up schildkliernodus is punt van de discussie



Richtlijn schildklier carcinoom

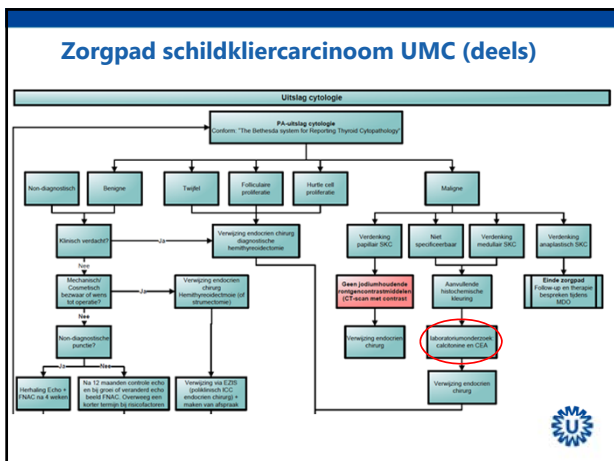
- NL richtlijn is in principe niet voor MTC
- Bij patiënt met nodus is calcitonine superieur aan FNAC voor diagnose MTC
- Calcitonine leidt mogelijk tot eerdere diagnose
- In literatuur geen consensus over afkapwaarde calcitonine
- Lage prevalentie MTC → PPV calcitonine slechts 10%

Aanbevelingen

Calcitonine
 Het routinematig bepalen van een calcitoninespiegel bij patiënten met een solitaire schildkliernodus wordt niet aanbevolen gezien de lage positief voorspellende waarde en onvoldoende bewijs voor kosteneffectiviteit.

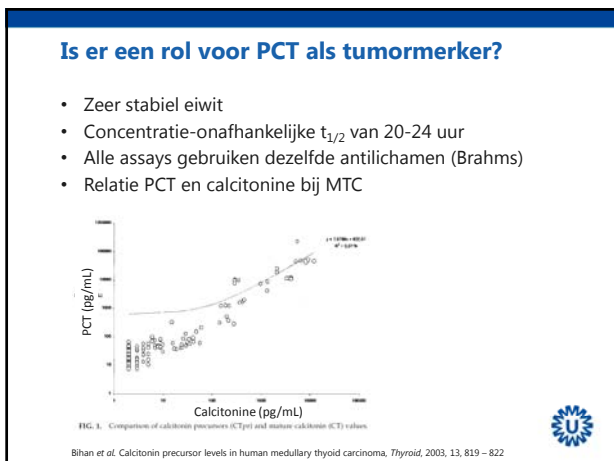
Indien er cytologisch verdenking is op een medullair schildklier carcinoom moet laagdrempelig immunocytochemisch onderzoek naar calcitonine plaats te vinden op het FNAC preparaat/ingeblokt materiaal naast een serum calcitoninebepaling.

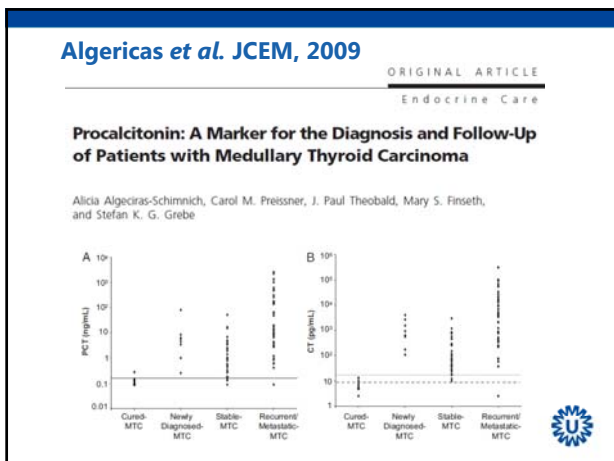
Bron: Definitieve concept richtlijn schildklier carcinoom 2014

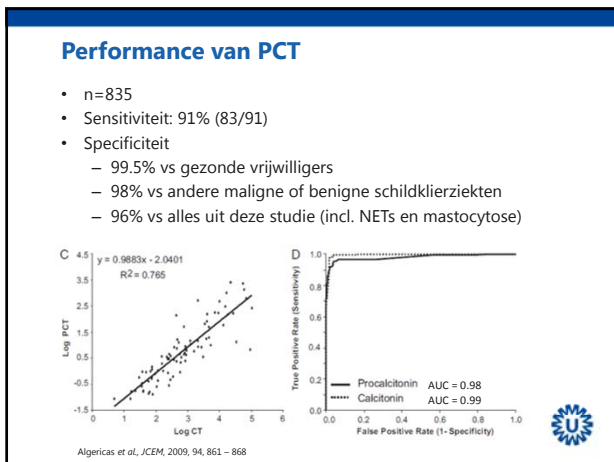


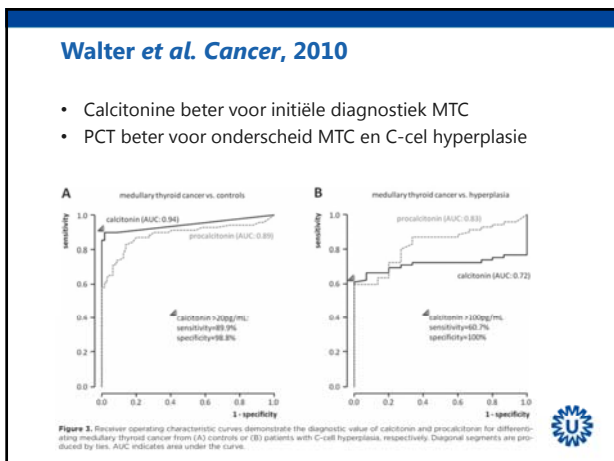
Nadelen calcitonine

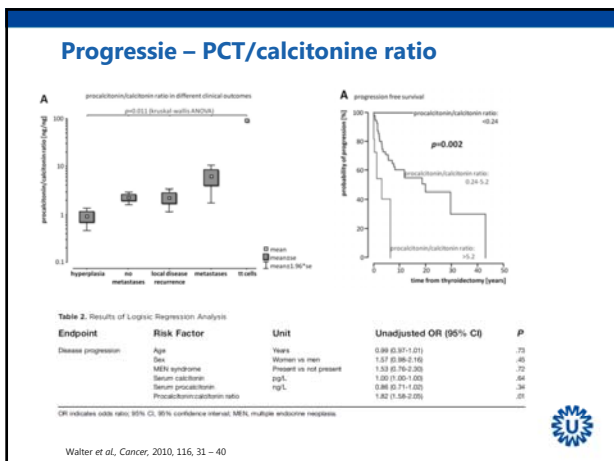
- Matig verhoogde uitslagen ook bij
 - C-cel hyperplasie
 - Andere maligniteiten (NETs, sommige leukemieën, mastocytose, kleincellig long-, mamma-, pancreascarcinoom)
 - Gebruik protonpomp inhibitors
 - Nierfalen
 - Hyperparathyreoïdie
 - Autoimmuun thyreoiditis
 - Zwangerschap en lactatie
 - Neonaten
- Concentratie-afhankelijke bifasische $t_{1/2}$
- Analytische uitdagingen
 - Enigszins instabiel
 - Wisselende gevoeligheid assays voor monomeren, dimeren en/of multimeren
 - Non-lineaire verdunningen (tgv isovormen en fragmenten)

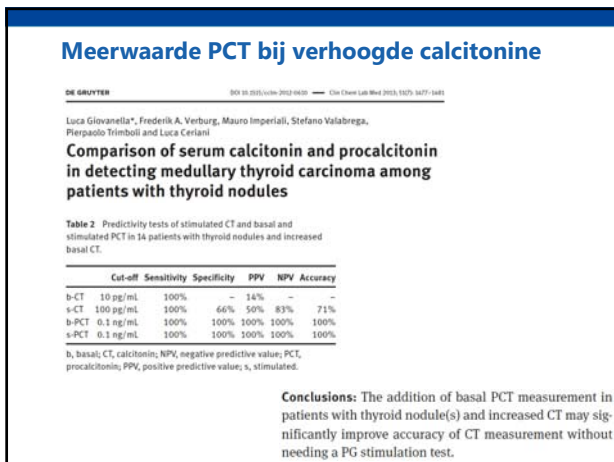


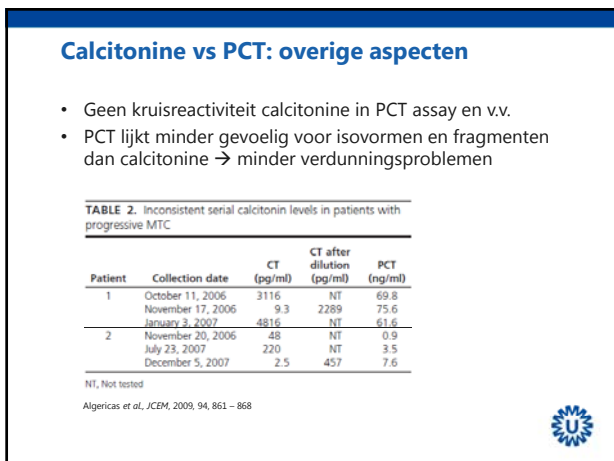






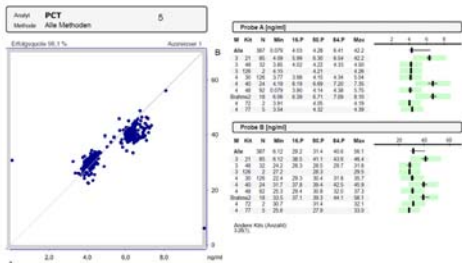






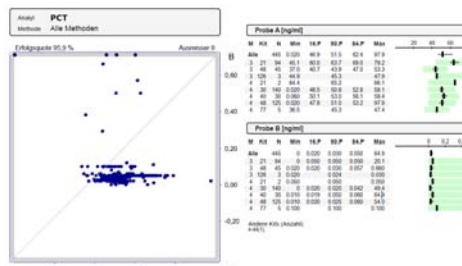
Externe QC – PCT

- SKML: wordt opgestart, nu 3 labs in WDW database
- RfB: Referenzinstitut für Bioanalytik
- +/- 400 deelnemers



Externe QC – PCT

- Negatieve uitslagen goed vergelijkbaar
- Meetbare uitslagen → 2 populaties
- Siemens Advia en bioMerieux hoger



Externe QC – Calcitonine

- In NL 9 labs in WDW database
- 5x in ng/L, 4x in pmol/L (1 ng/L = 0.29 pmol/L)
- Referentiewaarden wat wisselend
 - 2 labs alleen refs na thyreoidectomie
 - 4 labs aparte refs voor mannen en vrouwen

Assay	# labs	Referentiewaarden	Bijzonderheden
DiaSorin Liaison	2	< 12 ng/L ♂ < 5 ng/L ♀	
Roche Cobas	1	< 0.5 ng/L	na thyreoidectomie
Siemens Immulite	3	< 10.5 ng/L ♂ < 7.3 ng/L ♀	< 12 ng/L
IRMA Biosource	1	< 17 ng/L	na thyreoidectomie
LIEMA (niet nader gespecificeerd)	2	< 8.6 ng/L ♂ < 5.1 ng/L ♀	< 12 ng/L

Externe QC- Calcitonine

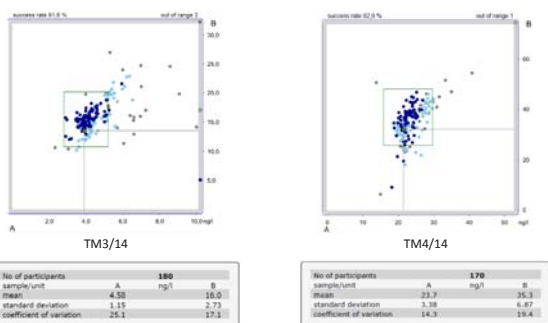
- RfB: Referenzinstituut für Bioanalytik
- 170 deelnemers
 - 14 radioactief, rest luminescentie
- Meest gebruikt
 - Siemens Immulite (n=79)
 - DiaSorin Liaison (n=46)
 - Roche Cobas (n=22)

Sample A [ng/l]							
M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle	170	13.9	21.0	23.1	27.1	78.6	
1	41	4	26.0		29.8	31.6	
1	48	3	26.3		27.8	27.9	
1	71	4	15.0		21.3	23.3	
1	155	3	21.1		21.8	27.5	
4	30	22	25.9	26.9	27.8	29.2	30.0
4	44	79	18.2	21.0	22.8	24.6	26.9
4	77	46	19.5	20.1	21.9	24.3	28.6



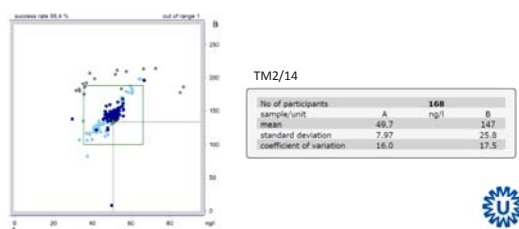
Externe QC- Calcitonine

- Lage tot matig verhoogde gebied



Externe QC- Calcitonine

- Matig tot sterk verhoogde gebied
- Echter, onbekend wat wordt toegevoegd
 - WHO standaard humaan (synthetisch)?
 - WHO standaard ander dier (zalm, paling)?
 - Effect fragmenten en isovormen hierdoor onderschat?



Sepsis bij MTC – heb je nog wat aan PCT?

Procalcitonin Can Be Used for Monitoring Sepsis in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma

Alexander R. Novotny¹, Peter Lippa², Robert Rosenberg¹, H. Schneider², Matthias Maak¹, Holger Bartels¹, Bernhard Holzmann¹, and Helmut Friesl¹

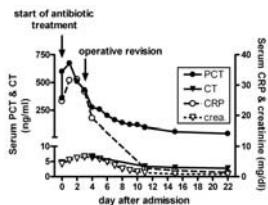


FIG. 1. Course of plasma procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and plasma creatinine during hospital stay.

Novotny et al., *Thyroid*, 2009, 19, 1287 – 1289