



BLAGA BAZALNA HIPERKALCITONINEMIJA- DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Marija Šinik¹, Vladimir Samardžić¹, Zoran Gluvić^{1,2}

1. Služba endokrinologije, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

2. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Marija Šinik, Vukova 9, Beograd, Srbija

Tel: +381643086101, Email: marijasinikbg@gmail.com

MILD EXCESS OF SERUM BASAL CALCITONIN – A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Marija Šinik¹, Vladimir Samardžić¹, Zoran Gluvić^{1,2}

1. Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

2. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Corresponding author: Marija Šinik, Vukova 9, Belgrade, Serbia

Tel: +381643086101, Email: marijasinikbg@gmail.com

SAŽETAK

U dijagnostičkoj evaluaciji tiroidne nodozne bolesti često se detektuju lako povišene vrednosti bazalnog kalcitonina (bCT). Ukoliko se prilikom ponavljanog merenja vrednosti bCT održavaju iznad referentnog opsega, ali su <100 pg/ml, neophodna je dodatna evaluacija. Pored uobičajene dijagnostičke procedure za tiroidnu nodoznu bolest (anamnestički podaci, porodična anamneza o prisustvu malignoma tiroidne žlezde, klinički pregled, tiroidni funkcionalni testovi i ultrasonografija tiroidne regije), sprovodi se stimulacioni, najčešće kalcijumski test, kojim se ocenjuje odgovor merenjem nivoa stimulisanog kalcitonina (sCT). Precizan dijagnostički prag, tzv. cut-off za klinički značajne patološke vrednosti bCT i sCT koje ukazuju na medularni tiroidni karcinom (MTC), još uvek nedostaje. Međutim, postoje studije koje preporučuju odgovarajuće cut-off vrednosti za bCT i sCT koje omogućavaju jasnu i bezbednu distinkciju zdravih i osoba sa hiperplazijom C-ćelija (HCC) od onih osoba sa MTC-om.

Cilj ovog preglednog članka je prikaz najnovijih literaturnih podataka o postojećim cut-off vrednostima za bCT i sCT u krvi, koje svakako mogu biti od koristi kliničarima u svakodnevnoj praksi.

Cljučne reči: kalcitonin, medularni tiroidni karcinom

ABSTRACT

During the diagnostic evaluation of thyroid nodular disease, mildly elevated bCT values are frequently encountered. If bCT values remain above the reference range but are <100 pg/ml on repeated measurements, further evaluation is warranted. In addition to the

usual diagnostic procedure for thyroid nodular disease (medical history, family history of thyroid malignancy, clinical examination, thyroid function tests, and thyroid ultrasonography), a stimulation test, most often a calcium test, is performed to assess the response by measuring the sCT levels. A precise diagnostic threshold, the so-called cut-off for clinically significant pathological values of bCT and sCT that indicate medullary thyroid carcinoma (MTC), is still lacking. However, there are studies that recommend appropriate cut-off values for bCT and sCT that allow a clear and safe distinction between healthy individuals and individuals with C-cell hyperplasia (CCH) from those with MTC.

The aim of this review article is to present the latest literature data on existing cut-off values for bCT and sCT in blood, which can certainly be useful to clinicians in everyday practice.

Key words: *calcitonin, medullary thyroid cancer*

MTC: EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOSTIKA

Medularni tiroidni karcinom je redak tiroidni karcinom (do 5%), koji se javlja u hereditarnoj (25%) i sporadačnoj (75%) formi (1). Evropska tiroidna asocijacija (ETA) predlaže rutinsko merenje nivoa bCT u evaluaciji tiroidne nodozne bolesti, ali danas postoje brojna druga tiroidna udruženja koja to ne preporučuju, ali nemaju ni negativan stav prema rutinskom merenju bCT (2-4). Razlozi za ovakvo postupanje su niska učestalost MTC u populaciji obolelih sa malignom tiroidnom bolešću (do 5%), kao i podatak da se kod maksimalno 1 od 200 skriningovanih ispitanika detektuje MTC (5, 6). Takođe, argumenti protiv rutinskog merenja bCT su i ekonomske i epidemiološke prirode (razlike u vrednostima po polu i godinama života), nepoznata evolucija mikroMTC koji se najčešće i otkrivaju rutinskim merenjem bCT, lažno pozitivni rezultati [interferencija eseja, upotreba lekova (inhibitori protonske pumpe, betablokatori, kortikosteroidi, glukagon), sekundarna HCC u sklopu drugih tiroidnih (autoimunske tiroidne bolesti, benigni i maligni ne-MTC nodusi) i netiroidnih bolesti (bubrežna i hepatična slabost, hiperparatiroidizam, humoralna hiperkalcemija, hipergastrinemija, neuroendokrini tumori, pušenje)](7, 8). Međutim, merenje nivoa bCT je indikovano kod osoba sa pozitivnom ličnom ili porodičnom anamnezom za MTC ili nasledni kancerski sindrom (MEN 2), kod obolelih sa tiroidnom nodoznom bolešću u sklopu pripreme za tiroidnu hirurgiju ili pre izvođenja minimalno invazivnih procedura, kao i kod tiroidnih nodusa sa suspektnim ultrasonografskim karakteristikama ili su neodređene citologije po biopsiji tankom iglom (engl. Fine-needle aspiration biopsy, FNAB)(6, 9, 10).

VREDNOSTI BCT

Postoje brojni faktori koji utiču na precizno definisanje cut-off vrednosti za bCT i sCT (11). Najznačajniji su primena različitih eseja u različitim centrima, kao i nepostojanje epidemioloških studija koje bi preciznije definisale cut-off vrednosti za dečji uzrast (šireg referentnog opsega i bez razlike među polovima), posebno za uzrast ispod 3 godine (još veće vrednosti), odnosno za odrasle uzimajući u obzir godine života i pol (u normalnim uslovima muškarci imaju više nivoe bCT zbog najmanje dvostruko većeg broja C-ćelija u odnosu na žene)(8, 12-14).

Okvirno gledano, vrednosti bCT >100 pg/ml ukazuju na visok rizik (gotovo 100%) za MTC, vrednosti između 50 i 100 pg/ml ukazuju na umeren rizik (25%), dok vrednosti između 20 i 50 pg/ml ukazuju na nizak rizik (8.3%)(8, 15, 16). U literaturi se navode cut-off vrednosti bCT kojima se mogu razlikovati MTC od ne-MTC uzroka (>30 pg/ml za žene, odnosno >34 pg/ml za muškarce)(17), odnosno cut-off bCT-a za razlikovanje zdravih kontrola i HCC od MTC (15 tj. 18.7 pg/ml za žene, odnosno 80 tj. 68 pg/ml za muškarce)(18, 19) ili za decu (<0.2-11.7 pg/ml za devojčice, odnosno <0.2-17 pg/ml za dečake)(12).

Iz razloga šireg raspona cut-off vrednosti i nedostatka jasnih epidemioloških pokazatelja preporučuje sprovođenje stimulacionog kalcijumskog testa u uslovima blagog porasta bCT u cilju poboljšanja dijagnostičke senzitivnosti za MTC (14).

STIMULACIONI TESTOVI – PROTOKOL

Stimulacioni testovi poboljšavaju dijagnostičku specifičnost sa minimalnim uticajem na senzitivnost kod pacijenata sa blagom bazalnom hiperkalcitoninemijom i visokom kliničkom sumnjom na MTC (20). Iako se sCT vrednosti ne razlikuju značajno među stimulacionim testovima, kalcijumski stimulacioni test je danas, gotovo u potpunosti zamenio pentagastrinski test, kako zbog dostupnosti, tako i zbog ekonomskih razloga (19). Kalcijum veoma potentno stimuliše oslobađanje kalcitonina, sa veoma brzim dostizanjem maksimalnih vrednosti (2 minuta nakon započinjanja testa), koje se razlikuju među polovima i veće su kod muškaraca nego kod žena (21, 24).

Kalcijumski stimulacioni test je jedno vreme bio zabranjen za primenu, ali je ponovo uveden u kliničku praksu 2009. godine. Test se sprovodi merenjem bCT u 0min., a potom određivanjem sCT u 2, 5 i 10 min. nakon primene kalcijum glukonata u dozi 25mg/kg TM, brzinom 10 ml/min. (11, 19, 22, 23). Test je bezbedan, te se osim osećaja toplote drugi neželjeni efekti, poput hipertenzije ili reverzibilne sinus bradikardije veoma retko javljaju, čak i kod osoba sa hiperparatiroidizmom (11, 17, 19).

VREDNOSTI SCT

Dijagnostički nivoi sCT za MTC se razlikuju među različitim kliničkim studijama. U studiji Colombo i aut. u raznovrsnoj populaciji obolelih sa polinodoznom strumom, familijarnim ili sporadičnim MTC-om u fazi remisije ili perzistencije bolesti, kao i zdravim kontrolama, definisan je cut-off za nivo sCT za jasnu distinkciju zdravih kontrola i HHC od MTC: 184 pg/ml za žene, odnosno 1620 pg/ml za muškarce (19), dok su u studiji Fugazzola i aut. te vrednosti za sCT >79 pg/ml za žene, odnosno >466 pg/ml za muškarce (17). U meta-analizi Sesti i aut. definisan je globalni cut-off sCT za žene od 162 pg/ml (senzitivnost 90%, specifičnost 66%), odnosno 562 pg/ml za muškarce (senzitivnost 79%, specifičnost 89%) (24). Vrednosti sCT po stimulaciji kalcijum glukonom kod obolelih sa neuroendokrinim tumorima se ne povećavaju jer ovi tumori proizvode manje kalcitonina po gramu tkiva u odnosu na MTC (11, 25).

ZAKLJUČAK

Kombinovano određivanje bCT i sCT obezbeđuje najprecizniju identifikaciju MTC, čak i u slučajevima da su serumske bCT vrednosti ispod predloženog cut-off-a, ali iznad referentnih vrednosti za primenjen esej (17). Kalcijumski stimulacioni test je jednostavan i bezbedan za primenu i značajno doprinosi poboljšanju dijagnostike MTC i u ranim fazama bolesti. Vrednosti sCT kod obolelih sa ektopičnom sekrecijom nemaju rastući trend u stimulacionom testu (11, 25).

Sprovođenje longitudinalnih epidemioloških studija u cilju definisanja preciznih cut-off vrednosti za bCT i sCT se nameće kao obaveza u cilju poboljšanja rane dijagnostike MTC. Primena inovativnih biomarkera [prokalcitonin i napredne genetičke/molekularne metode (detekcija RET i RAS mutacija, miRNK)] može doprineti značajnom unapređenju dijagnostike MTC i u ranim fazama, a značajno smanjiti uticaj interferišućih faktora.

SUKOB INTERESA I FINANSIRANJE

Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

Ovaj rad nije finansiran od strane nijedne institucije, organizacije ili fonda. Istraživanje i priprema rukopisa sprovedeni su isključivo u okviru redovnih profesionalnih aktivnosti autora.

REFERENCE:

1. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 1(4): 216-31. doi: 10.1159/000346174.
2. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES-2016 UPDATE. *Endocr Pract* 2016; 22(5): 622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
3. Censi S, Carducci S, Zoppini G, Toffalini A, Tonelli V, Manso J et al. Calcitonin levels in autoimmune atrophic gastritis-related hypergastrinemia. *J Endocrinol Invest* 2024; 47(2): 357-65. doi: 10.1007/s40618-023-02152-x.
4. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023; 12(5): e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067.
5. Yan KL, Li S, Tseng CH, Kim J, Nguyen DT, Dawood NB et al. Rising Incidence and Incidence-Based Mortality of Thyroid Cancer in California, 2000-2017. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(6): dgaa121. doi: 10.1210/clinem/dgaa121.
6. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(1): 35-44. doi: 10.1038/ncpendmet1023.
7. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid* 2011;

21(11): 1199-207. doi: 10.1089/thy.2010.0297.

8. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(7): 699-706. doi: 10.1590/S1807-59322009000700015.

9. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020; 9(4): 172-85. doi: 10.1159/000508484.

10. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82(2): 280-5. doi: 10.1111/cen.12563.

11. Fugazzola L. Stimulated calcitonin cut-offs by different tests. *Eur Thyroid J* 2013; 2(1): 49-56. doi: 10.1159/000346020.

12. Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O et al. Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 42-7. doi: 10.1210/jcem.82.1.3684.

13. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R et al; French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 749-55. doi: 10.1530/EJE-07-0566.

14. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

15. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 941-53. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.008.

16. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(2): 213-20. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.505292.x.

17. Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S, Repaci A, Colombo C, Grimaldi F et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(3): 587-97. doi: 10.1007/s40618-020-013-9.

18. Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4): 1291-8. doi: 10.1677/ERC-09-013.

19. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 905-13. doi: 10.1210/jc.2011-2033.

20. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JT et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3(3): CD010159. doi: 10.1002/14651858.CD010159.pub2.

21. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 450-5. doi: 10.1210/jc.2006-1590.
22. Doyle P, Düren C, Nerlich K, Verburg FA, Grelle I, Jahn H et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2970-4. doi: 10.1210/jc.2008-2403.
23. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R et al; French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 749-55. doi: 10.1530/EJE-07-056.
24. Sesti F, Feola T, Dolce P, Guarnotta V, Veresani A, Guadagno E et al; NIKE group. Role of the calcium stimulation test in diagnosing medullary thyroid cancer: is it adequate to achieve a diagnosis in both sexes? An individual patient data meta-analysis. *Eur Thyroid J* 2025; 14(3): e240347. doi: 10.1530/ETJ-24-0347.
25. Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, Sciammarella C, Guadagno E, Malandrino P et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(6): R197-R215. doi: 10.1530/EJE-20-0506.