

LA PROCALCITONINA COME MARCATORE ALTERNATIVO DI CARCINOMA MIDOLLARE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La **calcitonina** (Ct) è il marcatore biochimico di riferimento per la diagnosi e il *follow-up* del carcinoma midollare della tiroide (MTC). Nonostante ciò, la sua **accuratezza** può essere **influenzata da svariate condizioni**, la cui conoscenza è fondamentale per evitare diagnosi errate:

- **limiti analitici intrinseci**: la Ct è instabile a temperatura ambiente, da cui la necessità di conservare il campione in ghiaccio subito dopo il prelievo, per evitarne la rapida degradazione; inoltre, ha un'emivita di 15-40 minuti, bifasica e concentrazione-dipendente;
- in commercio esistono **numerosi kit**, che producono risultati non confrontabili tra diversi laboratori;
- esistono **differenze genere-specifiche** nei valori di Ct, come riflesso di una maggiore quantità di cellule-C nei maschi rispetto alle femmine;
- **rialzi aspecifici** della Ct possono essere riscontrati anche in numerose **patologie extra-tiroidee** (altri tumori neuroendocrini, alcune leucemie, mastocitosi sistemica, carcinoma polmonare a piccole cellule, carcinoma pancreatico o mammario, insufficienza renale, iperparatiroidismo), nonché in seguito all'uso di farmaci (es. inibitori di pompa protonica) o come effetto del fumo di sigaretta (1).

Infine, esiste il problema del **cut-off dei livelli basali di Ct diagnostico di MTC**: mentre il 100% dei pazienti con Ct pre-operatoria > 100 pg/mL ha un MTC, questo valore cala fino al 5% nei pazienti con valori tra 10 e 20 pg/mL (2).

Per superare le criticità della Ct, è stato, quindi, suggerito l'utilizzo del suo precursore **procalcitonina** (ProCt), come marcatore alternativo di MTC.

- **Vantaggi**: è estremamente stabile a temperatura ambiente, senza necessità di conservazione in ghiaccio dopo il prelievo; l'emivita è concentrazione-indipendente di 20-24 ore; non è influenzata da patologie o farmaci che ne elevino i valori in modo aspecifico; tutti i *kit* presenti in commercio utilizzano gli stessi tipi di anticorpi per la misurazione, rendendo quindi i risultati confrontabili tra diversi laboratori.
- **Svantaggi**: la ProCt è anche un marcatore diagnostico e prognostico di sepsi, ma in assenza di infezioni in corso è prodotta quasi esclusivamente dalle cellule-C.

La metanalisi

È stata recentemente pubblicata una metanalisi della letteratura disponibile (3), per ottenere dati più robusti sul possibile impiego della ProCt come marcatore di MTC, allo scopo di rispondere a due quesiti:

1. i livelli sierici di ProCt sono predittivi di MTC nei soggetti portatori di nodo tiroideo?
2. i livelli post-operatori di ProCt sono indicativi di risposta al trattamento nei pazienti con MTC?

Sono stati analizzati 11 studi, comprendenti un totale di **5817 pazienti** con patologia nodulare della tiroide, di cui **335 con MTC**, con una prevalenza di MTC negli studi considerati dallo 0.16% al 60.36%.

Dall'analisi complessiva dei dati, la **proCt** a un *cut-off* compreso tra 0.06 e 0.50 ng/mL è risultata un **marcatore molto accurato sia per la diagnosi sia per il monitoraggio post-operatorio dell'MTC**:

- sensibilità 0.90 (IC 95% 0.71-0.97);
- specificità 1.00 (IC 95% 0.85-1.00);
- rapporto di verosimiglianza (*likelihood ratio*, LR) positivo 288 (IC 95% 5.6-14923) e LR negativo 0.10 (IC 95% 0.03-0.33);
- HSROC (*Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic*) per tutti gli studi considerati ha prodotto un'area sotto la curva di 0.97 (IC 95% 0.95-0.98).

Considerando solo gli studi che hanno analizzato l'accuratezza della ProCt nel *follow-up* post-operatorio (4 studi, 364 pazienti, con prevalenza di MTC del 48.6%), la sensibilità era 0.93 (IC 95% 0.85-0.97), la specificità 0.91 (IC 95% 0.20-1.00), il LR+ e il LR- erano rispettivamente di 10.8 (IC 95% 0.3-337.4) e 0.08 (IC 95% 0.04-0.15). Non si registravano significative variazioni di sensibilità e di specificità al variare del *kit* di laboratorio impiegato per la misura della ProCt.



Commento

Questa metanalisi ha documentato un'elevata sensibilità e specificità della ProCt, sia nella diagnosi che nel *follow-up* post-operatorio dell'MTC, comparabile a quella della Ct. Inoltre, ha dimostrato un **impatto minimo sull'accuratezza della ProCt al variare del kit** utilizzato per misurarla. Infatti, contrariamente alla scarsa comparabilità della Ct ottenuta con *kit* di laboratorio diversi, è stata dimostrata recentemente un'eccellente sovrapposizione tra 3 diversi *kit* di ProCt in una serie di 158 MTC (4), dato confermato anche da un altro studio che utilizzava 10 *kit* differenti di ProCt su soggetti senza MTC (5). Inoltre, **non** sono state finora documentate significative **differenze genere-specifiche** nei livelli di ProCt, anche perché nei soggetti sani è solitamente indosabile.

Tuttavia, questa metanalisi presenta diversi **limiti**:

- eterogeneità nei criteri di inclusione tra i diversi studi;
- in tutti gli studi considerati il *work-up* diagnostico per l'MTC era guidato dai valori di Ct, che quindi subiscono un *bias* di sensibilità verso il 100%; la miglior *performance* di ProCt come marcatore di MTC, pertanto, può essere equivalente alla Ct, ma non superiore, dati i *bias* di partenza;
- i diversi *cut-off* di ProCt adottati nei vari studi rappresentano un problema nel calcolare l'accuratezza. Nonostante ciò, la ProCt mantiene un **elevato valore predittivo negativo**, che va dal 98 al 100% in caso di aumento falsamente positivo della Ct. Ad esempio, in uno studio su 226 pazienti (16 con MTC in progressione, 23 con recidiva di MTC, 125 con patologia tiroidea benigna e 62 con patologia maligna non a cellule-C), sia Ct che ProCt avevano un'elevata sensibilità e specificità come marcatore di MTC, ma nei pochi casi di Ct falsamente positiva, la ProCt negativa ha correttamente escluso l'MTC (6). Inoltre, non si era osservato alcun caso di ProCt falsamente positiva e Ct falsamente negativa;
- la ProCt è finora approvata solo come marcatore di sepsi: in considerazione della rarità dell'MTC, i produttori potrebbero continuare a favorirne l'uso *off-label* nella diagnosi e monitoraggio dell'MTC, invece di avviare estesi studi costosi di validazione in questo ambito.

Conclusioni

La metanalisi ha dimostrato come la ProCt possa avere un'utilità clinica nella diagnosi e nel monitoraggio dell'MTC. Questa evidenza, combinata con le migliori caratteristiche pre-analitiche e analitiche rispetto alla Ct, conferisce alla ProCt un notevole potenziale per poter rimpiazzare la Ct come marcatore di riferimento nella gestione dell'MTC. Prima che ciò possa diventare attuale, tuttavia, sono necessari solidi studi prospettici in pazienti con noduli tiroidei, che impieghino come *standard* di riferimento per valutare l'accuratezza della ProCt la diagnosi istologica, la citologia o la Ct da liquido di lavaggio da ago-aspirato. Per ora sembra ragionevole impiegare la ProCt come marcatore di MTC complementare alla Ct, specialmente in pazienti con nodi tiroidei e livelli di Ct positivi (per escludere la diagnosi) o in pazienti con MTC e livelli post-operatori di Ct non conclusivi.

Bibliografia

1. Censi S, Cavedon E, Fernando SW, et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med* [2016, 54: 1861-70](#).
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2015, 25: 567-610](#).
3. Giovanella L, Garo ML, Ceriani L, et al. Procalcitonin as an alternative marker of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 3634-43](#).
4. Kratzsch J, Willenberg A, Frank-Raue K, et al. Procalcitonin measured by three different assays is an excellent tumor marker for the follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* [2021, 59: 1861-8](#).
5. Lippi G, Salvagno GL, Gelati M, et al. Two-center comparison of 10 fully-automated commercial procalcitonin (PCT) immunoassays. *Clin Chem Lab Med* [2019, 58: 77-84](#).
6. Giovanella L, Fontana M, Keller F, et al. Clinical performance of calcitonin and procalcitonin Elecsys® immunoassays in patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* [2020, 59: 743-7](#).