

IL DOSAGGIO DELLA CALCITONINA NELLA PRATICA CLINICA

Le Linee Guida sul carcinoma midollare della tiroide (CMT), redatte dalla American Thyroid Association (Thyroid, June 2009)(1), sono articolate in 122 raccomandazioni comprendenti:

- diagnosi e terapia della malattia preclinica (raccomandazioni 1-50)
- diagnosi e terapia della malattia clinicamente evidente (raccomandazioni 52-68)
- valutazione iniziale e trattamento dei pazienti dopo la terapia chirurgica (raccomandazioni 69-86)
- gestione del carcinoma midollare tiroideo residuo o recidivo (raccomandazioni 87-113)
- follow-up e gestione a lungo termine (raccomandazioni 114-122)
- indicazioni per ricerche future.

Data la corposità delle Linee Guida, come primo approccio abbiamo voluto riportare le raccomandazioni inerenti le problematiche del dosaggio della calcitonina (CT) e trattare in modo più ampio tale aspetto.

Ruolo del Laboratorio

Anche se ci sono altre cellule di origine neuroendocrina all'interno della ghiandola tiroidea che contengono e secernono CT, le cellule parafollicolari C della tiroide sono la sorgente principale di CT circolante matura, un polipeptide di 32 aminoacidi con un ponte disolfuro e una amide prolinica carbossiterminale che riveste un ruolo importante. La molecola matura deriva per successivi clivaggi da precursori di maggiori dimensioni tra cui una molecola, la procalcitonina, che sta suscitando interesse per le applicazioni cliniche ed è stata recentemente proposta come possibile sostituto della stessa CT (2).

Fino al 1988, i metodi per il dosaggio della CT erano fondamentalmente dei RIA che impiegavano anticorpi policlonali in grado di riconoscere il monomero maturo e altre forme circolanti (precursori e prodotti di degradazione). Tali metodi mancavano di specificità e di sensibilità.

Con l'introduzione di metodi immunoradiometrici basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali (uno dei quali riconosceva la regione N terminale e l'altro la C terminale) si sono registrati consistenti progressi che oggi, con i metodi immunometrici a 2 siti, rilevano CT nel plasma dell'83% dei maschi sani e nel 46% delle femmine sane, a digiuno.

Sussiste un serio problema di standardizzazione, dato che metodi diversi possono dare risultati molto differenti, provocando confusioni interpretative. È essenziale che il Clinico sappia che esistono differenze inter-metodo che possono impattare sulla diagnosi e la gestione dei pazienti con CMT e pertanto è importante che la risposta del laboratorio includa la descrizione del metodo utilizzato. I metodi in chemiluminescenza (ICMA) sono in grado di minimizzare le cross-reattività e le interferenze maggiori, dovute a procalcitonina, iperparatiroidismo, gravidanza o allattamento, fenomeni flogistici, sepsi, bilirubina, emolisi, iperlipemia.

È noto fin dal 1968 che il valore basale di CT svolge un ruolo di marcatore per il CMT, e il dosaggio della CT rappresenta il punto critico nella valutazione iniziale e nel follow-up a lungo termine dei pazienti con CMT.

Attualmente gli ICMA a 2 siti, specifici per la CT matura, sono in grado di dosare affidabilmente nei controlli sani e nel 90% di pazienti con altra patologia tiroidea valori <10 ng/L (pg/ml). Va tuttavia tenuto presente che lievi rialzi di calcitonina basale o dopo stimolo con pentagastrina possono essere dovuti a iperplasia delle cellule C (CCH), tiroidite autoimmune, insufficienza renale cronica, mastocitosi, pseudoipoparatiroidismo tipo 1°, assunzione di inibitori della pompa protonica.

RACCOMANDAZIONI ATA

Raccomandazione 27

Incrementi minimi o moderati di CT sierica possono essere riscontrati in diverse condizioni cliniche quali CCH, insufficienza renale cronica e tiroidite autoimmune. Valori elevati di CT possono derivare da neoplasie neuroendocrine non tiroidee e anticorpi eterofili. Livelli falsamente bassi di CT possono conseguire ad anticorpi eterofili e a “effetto gancio”. *Raccomandazione grado B*

Raccomandazione 28

Il modo ottimale per seguire un paziente è utilizzare nel tempo lo stesso metodo di dosaggio di CT. Quando si renda necessario cambiare il metodo di dosaggio, un campione di sangue dovrebbe essere inizialmente sottoposto a misurazione per CT con entrambi i metodi. *Raccomandazione grado C*

Raccomandazione 29

I laboratori dovrebbero riportare il metodo di dosaggio utilizzato e riferire ai clinici le eventuali variazioni apportate. *Raccomandazione grado C*

Raccomandazione 30

In presenza di una ghiandola tiroidea normale i valori di CT dovrebbero essere interpretati in base ai range di riferimento specifici per il sesso, almeno negli adulti. *Raccomandazione grado C*

Raccomandazione 31

Per la limitatezza dei dati disponibili sul range di normalità della CT sierica nei bambini di età <3 anni e la probabilità che possa essere superiore a quello degli adulti, è necessaria cautela nell'interpretare i livelli di CT nei bambini più piccoli. *Raccomandazione grado B*

Raccomandazione 52

Per l'approccio diagnostico ai noduli tiroidei, inclusi agoaspirato e dosaggio di CT, si rimanda alle Linee Guida ATA sui Noduli Tiroidei e il Carcinoma Differenziato della Tiroide (3). Comunque, se determinati, livelli basali o stimolati di CT ≥ 100 pg/ml dovreb-

bero essere interpretati come sospetti per CMT e condurre ad ulteriori accertamenti e terapia. *Raccomandazione grado A*

Raccomandazione 59

Per tutti i pazienti con sospetto CMT e con presenza di linfonodi loco-regionali metastatici, o in caso di calcitonina sierica >400 pg/ml, è raccomandata una valutazione preoperatoria con TC torace, TC collo e TC epatica multistrato con mezzo di contrasto trifasica o RMN epatica con mezzo di contrasto. *Raccomandazione grado C*

Raccomandazione 73

I markers tumorali sierici del CMT (CT e CEA) dovrebbero essere determinati 2-3 mesi dopo il trattamento chirurgico. *Raccomandazione grado B*

Raccomandazione 74

Dopo l'intervento chirurgico se la CT basale è indosabile (accanto a CT stimolata indosabile [la maggioranza della Task Force non ritiene necessario il test di stimolo*]), il rischio di malattia residua o di recidiva è basso, e altri test o esami di imaging non sono richiesti immediatamente. Il paziente può essere posto in follow-up a lungo termine. Un'ecografia del collo può essere considerata come valutazione basale. *Raccomandazione grado E*

*questa posizione nasce dall'osservazione che in presenza di CT basale indosabile l'eventuale rialzo dei livelli di CT dopo stimolo è espressione di un residuo di malattia estremamente piccolo, difficilmente rilevabile con esami strumentali e senza ricaduta clinica per una possibile terapia.

Raccomandazione 75

Dopo l'intervento per CMT i pazienti con CT dosabile a livelli ≤ 150 pg/ml, dovrebbero essere valutati con ecografia del collo. *Raccomandazione grado B*

Raccomandazione 76

Oltre che con l'ecografia del collo, tali pazienti dovrebbero essere valutati con altre tecniche di imaging, come valutazione basale utile in futuro per confronto. Tuttavia, solitamente tali indagini risultano negative e gli esami di imaging di secondo livello possono essere rimandati a tempi successivi, in base all'incremento dei livelli di CT. *Raccomandazione grado C*

Raccomandazione 79

Oltre che con l'ecografia del collo, dopo l'intervento per CMT i pazienti con CT ≥ 150 pg/ml, possono essere valutati con altre tecniche di imaging per valutare la presenza di metastasi a distanza. *Raccomandazione grado B*

Raccomandazione 90

I pazienti con livelli sierici dosabili di CT nel post-operatorio e con imaging negativa dovrebbero essere sottoposti a determinazione di CT e CEA basali inizialmente ogni 6 mesi per valutare il tempo di raddoppio. Nel follow-up il dosaggio di questi marcatori neoplastici e la valutazione clinica dovrebbero essere effettuati a cadenza pari ad $\frac{1}{4}$ del tempo di raddoppio o con frequenza annuale (i.e., seguire il paziente ogni 6 mesi se il tempo più breve di raddoppio è 24 mesi). *Raccomandazione grado B*

Considerazioni e indicazioni

La Raccomandazione 52 rappresenta un punto molto dibattuto e riteniamo che richieda alcune considerazioni.

Le Linee Guida ATA 2006 non prendono una posizione definita ed infatti la raccomandazione R4 recita: "The panel recommend either for or against the routine measurement of serum calcitonin" – Recommendation I

Le Linee Guida AACE/AME per la patologia nodulare tiroidea sottolineano come il dosaggio della CT sia obbligatorio in tutti i casi con storia familiare di CMT o MEN 2, ma come il dosaggio di routine della CT in tutti i pazienti con noduli tiroidei non altrimenti selezionati sia discutibile sul piano costo-beneficio (4).

Invece la Consensus Europea sulla gestione dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide raccomanda la determinazione della CT sierica nella valutazione diagnostica iniziale dei noduli tiroidei (5).

L'obiezione essenziale che l'Evidence Based Laboratory Medicine muove al dosaggio della CT ai fini di screening per il CMT si fonda sul dato della prevalenza della patologia, talmente bassa da vanificare seriamente la probabilità post test anche per un esame dotato di eccellenti prestazioni analitiche come gli attuali metodi promettono.

Valori basali di CT >20-100 pg/ml e valori di CT >100-500 pg/ml dopo stimolo con pentagastrina possono essere utilizzati per identificare i pazienti con CMT. Resta irrisolto il problema della mancata definizione di un limite dei livelli di CT che consenta di ottimizzare la sensibilità e la specificità (per esempio valori stimolati di CT >100<500 pg/ml possono riscontrarsi nell'iperplasia delle cellule C, ma anche in microfocolai di CMT). Il test di stimolo più utilizzato consiste nell'infusione ev di pentagastrina, al dosaggio di 0.5 µg/kg di peso corporeo in 3 minuti, con determinazione della CT ai tempi 0, 3, 5 e 10 minuti.

La pentagastrina non è disponibile negli USA e in altri paesi.

Una recente casistica italiana su 5817 pazienti con patologia nodulare tiroidea ha mostrato un valore predittivo positivo della CT basale per la diagnosi di CMT pari all'8%, 25% e 100% per valori di CT ≥20 e ≤50 pg/ml, ≥50 e ≤100 pg/ml, e ≥100 pg/ml (6).

L'incidenza del CMT nei pazienti con patologia nodulare tiroidea è compresa tra 0.3 e 1.4%, pertanto molti autori hanno sollevato il problema del rapporto costo/beneficio in merito all'estensione della determinazione di CT per tutti i pazienti con nodulo tiroideo.

Altri Autori non hanno dimostrato che lo screening abbia comportato una riduzione nell'incidenza di forme avanzate di CMT (6).

Invece gli autori a favore del dosaggio di CT in tutti i pazienti con patologia nodulare tiroidea sottolineano come la sensibilità diagnostica per CMT della citologia per aspirazione sia significativamente inferiore rispetto al dosaggio sierico di CT (7) e come mediante tale screening si giunga ad una diagnosi più precoce di CMT, con neoplasia ad uno stadio inferiore e con remissione della malattia in una percentuale significativamente maggiore rispetto ai pazienti con diagnosi post-operatoria, e con outcome significativamente migliore nel follow-up a 10 anni (8).

Al fine di aumentare l'accuratezza del test, lavori recenti hanno riportato dati in merito al dosaggio di CT su liquido di lavaggio dell'agoaspirato (9-10). Se da un lato l'accuratezza aumenta in modo significativo, dall'altro non viene superato il problema dei costi e le due tecniche appaiono complementari.

Poichè il problema clinico fondamentale per i pazienti con CMT è quello della diagnosi precoce, non avendo la possibilità di guarire i pazienti con malattia metastatica, come aiuta la diagnostica di laboratorio?

Oggi già esiste la diagnosi molecolare basata sull'identificazione della mutazione genetica del proto-oncogene RET mediante analisi sequenziale del DNA nel caso indice e la sua ricerca sistematica nei componenti del nucleo familiare, includendo tutti i discendenti e collaterali.

È possibile che nei paesi industrializzati questa diventerà la prima linea diagnostica.

Oggi comunque la diagnosi di CMT si basa sul dosaggio della CT, sull'esame citologico e purtroppo ancora frequentemente la diagnosi viene posta solo all'esame istologico.

Quando eseguire la determinazione di CT nei soggetti con patologia nodulare? Sempre o solo in presenza di elementi clinici sospetti, quali:

- familiarità per MEN 2
- familiarità per carcinoma tiroideo non meglio specificato
- familiarità per feocromocitoma
- posizione del nodulo
- noduli bilaterali al terzo superiore dei lobi tiroidei
- valori di CEA superiori al range di norma
- s. diarroica o flushing?

È necessario uno sforzo di tutti i Centri che si occupano di patologia nodulare tiroidea, anche a mezzo di un trial multicentrico, al fine di valutare la reale percentuale di diagnosi di CMT posta con la sola citologia e la diagnosi posta invece mediante determinazione di CT sierica.

Sino a quando non vi sarà accordo tra le Società Scientifiche sulla determinazione della CT sierica nella patologia nodulare tiroidea riteniamo **indicato il dosaggio nei pazienti con:**

- noduli tiroidei situati al polo superiore dei lobi
- in presenza di calcificazioni intranodali o altri caratteri ecografici sospetti per malignità
- in presenza di adenopatie cervicali con caratteri clinici o ecografici sospetti per metastasi
- in presenza di cellule ossifile o di reperto di lesione follicolare all'esame citologico
- nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia chirurgica per patologia nodulare tiroidea (al fine di pianificare un'adeguata estensione dell'intervento che, in caso di sospetto CMT, deve essere preceduto da screening per feocromocitoma)
- ovviamente nei pazienti con sospetto clinico per CMT o con familiarità, certa o sospetta, per CMT o per MEN 2.

Bibliografia essenziale

- 1) Kloos RT, Eng C, Evans DB et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of The American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 9(6):565-612
- 2) Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS. Procalcitonin: A Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):861-8
- 3) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142
- 4) Gharib H, Papini E, Valcavi R et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2006;12:63-98
- 5) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803
- 6) Costante G, Meringolo D, Durante C 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;92:450-5
- 7) Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005;91:56-60.
- 8) Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8
- 9) Boi F, Maurelli I, Pinna G et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2115-8
- 10) Kudo T, Miyauchi A, Ito Y et al. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid* 2007;17:635-8