Procalcitonine : nouveau marqueur du carcinome médullaire de la thyroïde ?

Michaël Lehoux[a,b] et Marc Martin[a]

a Département de biochimie, CHUM / b Département de biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal

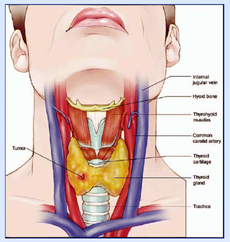
Résumé

Objectif. La calcitonine (CT) est le marqueur de choix pour le diagnostic et le suivi des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT). Son utilisation présente toutefois plusieurs inconvénients : instabilité de la CT, disparités entre les méthodes, etc.. Le précurseur de la CT, la procalcitonine (PCT), pourrait constituer une alternative intéressante. L'objectif de cette étude était de réviser la littérature sur l'utilité clinique de la PCT dans le diagnostic des CMT et d'évaluer la performance analytique de ce test par rapport à la CT. **Méthodes.** Une revue systématique des études traitant du potentiel de la PCT dans le diagnostic des CMT a été réalisée. La corrélation des méthodes pour le dosage de la PCT (Roche Cobas e411) et de la CT (CisBio IRMA) a aussi été effectuée, ainsi qu'une évaluation de leur concordance diagnostique (n=40). **Résultats.** La littérature suggère que la PCT a une bonne performance dans le diagnostic des CMT (sensibilité 84-100%, spécificité 57-100%), mais avec une sensibilité légèrement inférieure à la CT. Nos données montrent une bonne corrélation des valeurs de PCT et de CT (R=0.85, p<0.0001). Nous notons toutefois une discordance dans la classification des patients (seuils CT<10ng/L, PCT<0.1ng/mL), avec une concordance globale de 77,5%. Aussi, la PCT est stable >24h à 4°C et suite au gel-dégel. **Discussion et conclusion.** Les performances diagnostiques de la CT et de la PCT sont comparables ; notons qu'un biais existe dans le design des études puisque la CT y est utilisée pour le diagnostic final des CMT, d'où une tendance vers une sensibilité maximale. Nos données préliminaires supportent également l'existence d'une forte corrélation entre ces deux marqueurs ; toutefois la concordance diagnostique est modeste. La littérature ne soutient pas sans équivoque la pertinence de la PCT pour le MTC et les valeurs de référence restent incertaines. Ce marqueur semble toutefois prometteur et les laboratoires de biochimie pourraient assister à une augmentation des prescriptions de ce test pour des suspicions de CMT avec dosages incohérents de la CT ou dans les rares cas de CMT avec sécrétion préférentielle de PCT.

Introduction

Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)

- Cellules parafolliculaires (cellules C)
- 4-10 % des cancers thyroïdiens (170 par an, Canada)
- 25 % héréditaires (NEM 2) ; 75 % sporadiques
- Survie : 80-90% sur 5 ans, 60-75% sur 10 ans
- Traitement : thyroïdectomie totale
- Marqueurs : CEA, Calcitonine
- Diagnostic : Biopsie, Calcitonine



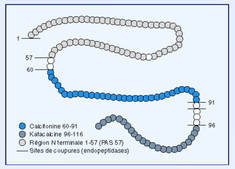
Calcitonine (CT)

- $T_{1/2}$ = 12 min
- Basale ou après stimulation (pentagastrine, gluconate de calcium)
- Référence : < 10 ng/L (basale) et < 100 ng/L (post-stimulation)
- Utilité clinique :
  - Diagnostic CMT ; CT > 100 ng/L
  - Pronostic et Stadification
  - Suivi péri-opératoire, Évaluation récidive
- Limitations : Instable, Variabilité inter-méthode, Peu sensible, Délai d'analyse

Procalcitonine (PCT)

- $T_{1/2}$ = 20-24h
- Référence : < 0.10 ng/mL
- Sepsis : origine non thyroïdienne
- Avantages : Stable, Méthode «universelle », Sensible, Analyse rapide

↑ CT	↑ PCT
Cancer médullaire thyroïde	Sepsis et bactériémie
Insuffisance rénale	Trauma, brûlure, choc
Tumeurs neuroendocrines	Cancer médullaire thyroïde
Hyperplasie bénigne cellules C	Carcinome pulmonaire
Thyroïdite	Nouveau-né <48h



Procalcitonine (adapté de [1])

Méthodes

Les objectifs de cette étude étaient :

- **Effectuer une revue de la littérature sur l'utilité clinique de la PCT comme marqueur diagnostique et de récidive du CMT**
- **Évaluer la corrélation et la concordance clinique du PCT et du CT**

Une revue systématique des études traitant de l'utilisation de la PCT dans les CMT a été réalisée ; 8 articles publiés entre 2003 et 2015 ont été considérés. Une revue similaire avait été effectuée en février 2015 (Trimboli et al. 2015).

La stabilité des analytes au gel-dégel et à 4°C a été évaluée. La corrélation des méthodes pour le dosage de la PCT (Roche Cobas e411, Elecsys Brahms PCT, ECLIA) et de la CT (CisBio IRMA-hCT) a été effectuée sur 40 sérums et le coefficient de corrélation de Spearman déterminé.

La concordance diagnostique a aussi été évaluée en utilisant les seuils PCT<0,1 ng/mL et CT<10 ng/L, issus de la littérature (2). Les valeurs inférieures aux limites quantifiables, CT<2 ng/L et PCT<0,020 ng/mL, ont ici été remplacés par 1.99 ng/L et 0.019 ng/mL, respectivement, pour les fins de l'analyse.

Résultats

La littérature suggère que la **PCT et la CT ont des performances similaires dans le diagnostic des CMT** (Tableau 1) **et dans l'évaluation des récidives post-thyroïdectomie** (Tableau 2).

Notons toutefois que ces études sont nécessairement **biaisées** vers une **sensibilité maximale de la calcitonine**, puisqu'elle fait elle-même partie des tests diagnostiques. Également, la variance supérieure de la PCT chez la population contrôle (inflammation ?) réduit parfois son pouvoir prédictif (7).

Tableau 1. PCT et CT comme marqueurs diagnostiques de CMT actif

	PCT		CT	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Algeciras-Schimnich (2009)	91% (83/91)	96% (n/a)	99% (90/91)	99% (n/a)
Kaczka (2010)*	100% (6/6)	82% (9/11)	100% (6/6)	91% (10/11)
Walter (2010)	84% (58/69)	84% (n/a)	90% (62/69)	99% (n/a)
Kratzsch (2011)	100% (10/10)	n/a	80-100% (8-10/10)	n/a
Giovanella (2012)#	100% (2/2)	100% (12/12)	n/a	n/a

* Population : patients avec nodules throïdiens, # PCT utilisé en 2e ligne sur patients CT-positifs

Tableau 2. PCT et CT comme indicateurs de récidive de CMT (post-thyroïdectomie)

	PCT		CT	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Bolko (2003)	100% (10/10)	57% (8/14)	n/a	n/a
Algeciras-Schimnich (2009)	98% (42/43)	100% (42/42)	98% (42/43)	97% (41/42)
Kaczka (2012)*	n/a	87% (20/23)	n/a	65% (15/23)

* Population : patients avec nodules throïdiens

L'étude de Giovanella et al. souligne que la CT, bien qu'ayant une excellente sensibilité, ne possède pas une très bonne valeur prédictive positive (14% en l'occurrence). **La PCT pourrait être intéressante comme test de deuxième ligne pour le diagnostic d'exclusion du MTC chez les patients CT-positifs (VPN = 100%).**

Résultats (suite)

Tel qu'attendu, la **PCT montre une excellente stabilité** (Fig. 1A,B). Toutefois, bien que la CT soit réputée instable *in vitro*, **l'essai de CT utilisé au CHUM semble très tolérant aux cycles de gel-dégel** (Fig 1C). Notons que la méthode manuelle ici utilisée favorise un délai pré-analytique minimal.

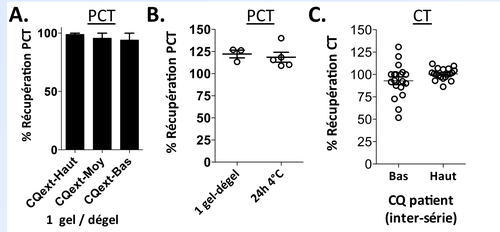
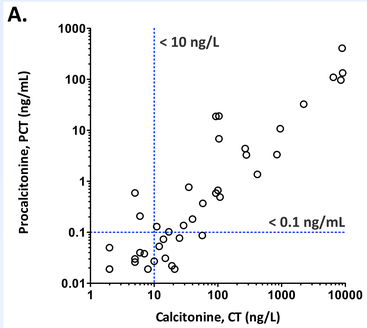


Fig 1. Stabilité de la PCT tel qu'évalué sur des matériaux de CQ externe (**A**) ou sur des sérums de patients (**B**), lors d'un cycle de gel-dégel et/ou lorsque conservé 24h à 4°C. **C.** Stabilité de la CT suite à un cycle de gel-dégel.

La corrélation entre les deux méthodes est très bonne (Fig 2. , r=0,85, p<0.0001), et comparable à la littérature (r = 0,60-0,88), et la concordance de 77,5%.



B.

CT \ PCT	Positif	Négatif
Positif	22	7
Négatif	2	9

Sensibilité PCT : 75,9 %
Spécificité PCT : 81,8%

Concordance : 77,5 %

Fig 2. A. Corrélation entre la PCT et la CT dans les sérums de 40 patients suivis au CHUM. Les lignes pointillées indiquent les seuils utilisés. **B.** La concordance diagnostique entre les deux méthodes a été évaluée en utilisant les seuils indiqués en (A). Les valeurs de sensibilité et de spécificité, établies en comparaison à la méthode calcitonine, sont indiquées.

Nos données suggèrent que **la PCT a une performance similaire à la CT, quoique inférieure**, dans la classification des patients. Notons que la VPP est ici inconnue et qu'il est impossible d'exclure les élévations d'origine non-thyroïdienne de la PCT .

Les limitations inhérentes au dosage de la CT rendent attrayante l'utilisation d'un marqueur additionnel du CMT. L'utilisation de la PCT a été proposée comme :

- **Marqueur de 2e ligne (Dx d'exclusion), lorsque la CT n'offre pas de réponse claire (<100 ng/L) ou dans les rares cas de suspicion d'un CMT CT-négatif/PCT-positif**
- **Marqueur de récidive**

Des études prospectives supplémentaires sont néanmoins requises. L'intérêt pour la PCT est grandissant ; les laboratoires de biochimie pourraient assister à une augmentation des prescriptions de ce test dans les contexte de nodules thyroïdiens.

Références

1. Ferrière F et al (2000) Annales de biologie clinique. 58(1): 49-59
2. Trimboli et al. (2015) Endocr Relat Cancer. 22(3): R157-164
3. Wells SA et al (2015) Revised ATA Guidelines for the management of MTC
4. Bolko P et al. (2003) Arch Immunol Ther Exp. 51: 415-19
5. Algeciras-Schimnich A et al. (2009) J Clin Endocrinol Metab. 94(3) 861-68
6. Kacska K et al. (2010) Endokrynol Pol. 61(5): 430-36
7. Walter MA et al. (2010) Cancer. 116: 31-40
8. Kratzsch J et al.(2011) Clin Chem. 57(3): 467-74
9. Kacska K et al. (2012) Adv Clin Exp Med. 21(2) 169-78
10. Machens A et al. (2014) J Clin Endocrinol Metab. 99(8):2986-94
11. Giovanella L et al. (2012) Clin Chem Lab Med. 51(7): 1477-81