

**CONTRE LE DOSAGE  
SYSTÉMATIQUE DE LA  
CALCITONINE DANS  
L'EXPLORATION DES  
NODULES THYROÏDIENS**

**Journée de DES 23 et 24 juin 2011**  
***C.LANGRAND***



# NODULES THYROÏDIENS

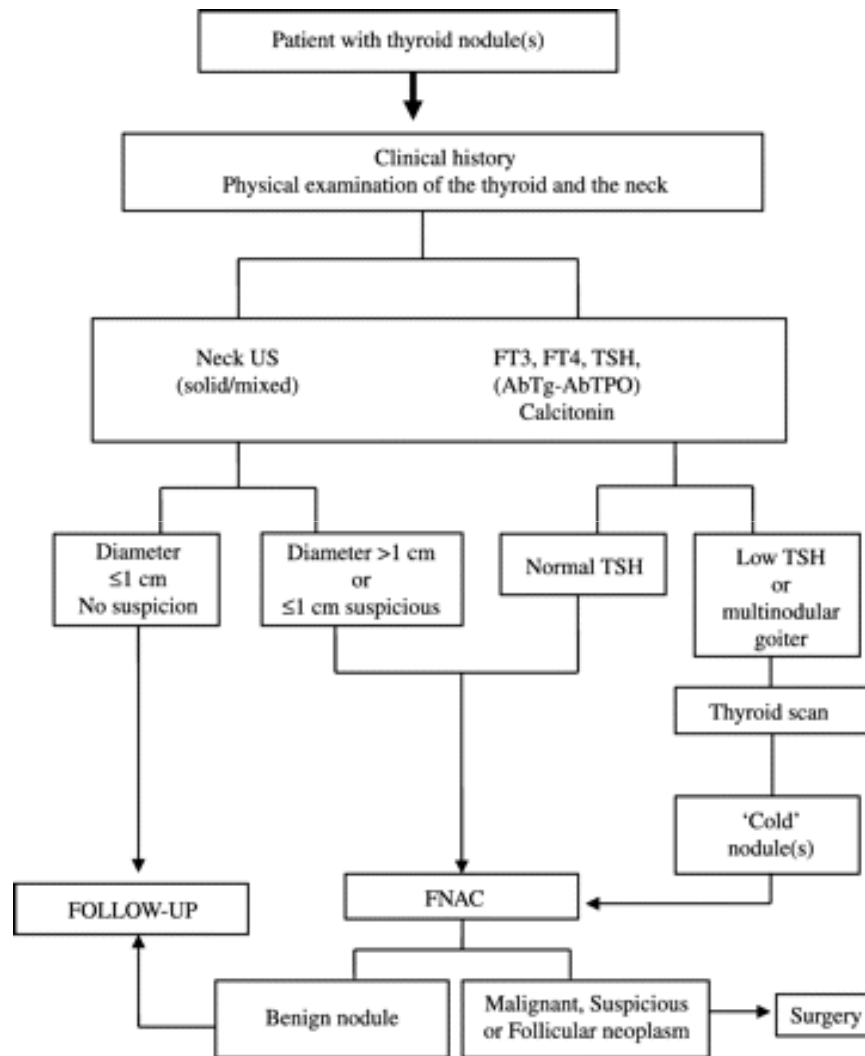
- Nodules thyroïdiens palpables: 5% des femmes / 1% des hommes
- **Echographie:** détection de 19 à 67% de nodules
- Sexe ratio femmes > hommes
- **Le problème:** exclure un cancer thyroïdien: 5 à 15% des nodules
- **Cancer:** 90% cancers épithéliaux / 10% cancers médullaires
- **Risque de malignité** des cancers palpables est identique à celui des cancers non palpables à taille égale.
- Importance de l'interrogatoire (FDR, ATCD familiaux)



# CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE (CMT)

- **Cellules C**, cancer neuroendocrine le plus fréquent
- **Rare** < 1%, prévalence du CMT infraclinique inconnue
- **Sporadique**: rare  
**Familial**: autosomique dominant, mutation proto-oncogène RET, NEM 2
- **Diagnostic précoce**: meilleur taux de survie
- **Métastases fréquentes** au diagnostic
- **CMT symptomatique**: 50% métastases ganglionnaires / 20% métastases à distance
- **Pronostic**: âge au diagnostic / extension tumorale / métastases ganglionnaires / métastases à distance
- **Traitement**: thyroïdectomie totale; curage ganglionnaire
- **Mortalité**: 13,4% des cancers thyroïdiens
- Pas d'amélioration dans la survie depuis 30 ans





# DOSAGE SYSTÉMATIQUE DE LA CALCITONINE

- **Plusieurs études européennes:** dosage systématique permettrait un diagnostic plus précoce, notamment de CMT occulte
- **Enjeu:** détection à un stade précoce du CMT  
Améliorer la survie du CMT
- **Contre:**
  - Maladie rare: détection de CMT occulte
  - Sensibilité / Spécificité / VPP faible
  - Coût du dosage
  - Traitement: thyroïdectomie avec curage ganglionnaire
  - Cut-off à modifier



# CALCITONINE: FAUX POSITIFS

- IRC
- Hypergastrinémie (IPP)
- Production ectopique par une tumeur neuroendocrine non thyroïdienne
- Thyroïdite d'Hashimoto (controversée)
- Interférence avec des anticorps hétérophiles



# MALADIE RARE: DIAGNOSTIC DE CMT INFRACLINIQUE

*VALLE AND AL., 2011 THE PREVALENCE OF OCCULT MEDULLARY THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

- **Objectif:**

- Définir la prévalence du CMT occulte dans 1 série d'autopsie de la littérature
- Intérêt au diagnostic et au traitement de CMT occultes sans évolution clinique?

- **Matériel et méthode:**

De 1970 à 2010, via pubmed search: revue des autopsies  
21 pays

7897 autopsies de 24 séries

âge de 6 à 95 ans

aucun signes cliniques de CMT, ni pathologie thyroïdienne connue

Exclusion CMT de taille < 500microm



*VALLE AND AL., 2011 THE PREVALENCE OF OCCULT MEDULLARY THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

- **Résultats:** Prévalence des CMT occultes: 0,14%
  - 75% des CMT occultes ont > 60 ans
  - Autant d'hommes que de femmes
  - Taille de la tumeur toujours < 1cm
  - Pas d'extension extra-thyroïdienne
  - Pas d'envahissement ganglionnaire
  - Pas de métastases à distance sauf 1





*VALLE AND AL., 2011 THE PREVALENCE OF OCCULT MEDULLARY THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

- **Conclusion:** cas de CMT occultes, étiologie du décès non thyroïdienne
- **Dans les séries:** pas d'essai randomisé de dosage systématique de calcitonine
- **En défaveur du dosage de calcitonine:** prend en compte CMT clinique et occulte dont l'histoire naturelle est inconnue
- **Recommandation européenne:** dosage de calcitonine permet de diagnostiquer 1 sur 200 à 300 cas de CMT occultes, meilleure sensibilité que la cytoponction: intérêt?



# SENSIBILITÉ / SPÉCIFICITÉ / VPP

*CHEUNG AND AL., 2008 CALCITONIN MEASUREMENT IN THE EVALUATION NODULES IN THE UNITED STATES: A COST-EFFECTIVENESS AND DECISION ANALYSIS. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

- **Cytoponction:**

Sensibilité: 90%

Spécificité: 87%

- **Calcitonine > 10 ng/mL:**

Sensibilité: 75% faible

Spécificité: 98%

VPP faible (*guidelines américaines, costante et al.*): 4%

23% si CT > 20 pg/mL; 8,3% si CT entre 20 et 50 pg/mL; 25% si entre 50 et 100 pg/mL; 100% si CT > 100 pg/mL



# COÛT / EFFICACITÉ

*CHEUNG AND AL., 2008 CALCITONIN MEASUREMENT IN THE EVALUATION NODULES IN THE UNITED STATES: A COST-EFFECTIVENESS AND DECISION ANALYSIS. J CLIN ENDOCRINOL*

*METAB*

## ○ Dépend:

- Sexe
- Âge
- spécificité de la cytoponction et du dosage Calcitonine
- du niveau de Calcitonine
- du coût du dosage
- de la durée de suivi
- de la prévalence du CMT

## ○ **Mesure:** dollars par année de vie sauvée (DPAVS)

## ○ **2 groupes:** dosage CT / pas de dosage CT

Pour tous: TSH + Echo cervicale +/- scintigraphie +/- cytoponction échoguidée

## ○ **Test positif:** CT > 50 pg/mL

## ○ **Faux positifs:** traitement chirurgical idem CMT



# COÛT / EFFICACITÉ

*CHEUNG AND AL., 2008 CALCITONIN MEASUREMENT IN THE EVALUATION NODULES IN THE UNITED STATES: A COST-EFFECTIVENESS AND DECISION ANALYSIS. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

## ○ Résultats:

- Dosage de CT augmente la prévalence du CMT dont occulte de 1,1-3,2 cas/1000. Hors si prévalence augmente, rapport C/E baisse...
- 507 nodules avec augmentation CT
- 103 tests à la pentagastrine positifs => 103 opérés
- 32 CMT dont occultes (31%), 43 hyperplasies des cellules C
- + 11 793 DPAVS chez patients avec nodules thyroïdiens
- 1,4 an en moyenne de survie / personne
- 113 000 années de vie sauvées au total pour un coût de +5,3%



# COÛT / EFFICACITÉ

*CHEUNG AND AL., 2008 CALCITONIN MEASUREMENT IN THE EVALUATION NODULES IN THE UNITED STATES: A COST-EFFECTIVENESS AND DECISION ANALYSIS. J CLIN ENDOCRINOL METAB*

- **Comparaison:**

*Diagnostic du cancer du sein: 3 400 à 28 700 DPAVS*

*Diagnostic du cancer du colon: 10 000 à 25 000 DPAVS*

*Diagnostic hypothyroïdie: 9 223 à 20 000 DPAVS*

=> Fourchette de coût comparable, mais prévalence et impact de santé publique très différents



# RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES

- Evaluation dans 1 série prospective, non randomisée, de plusieurs études
- Dosage systématique de la Calcitonine détecte:
  - Hyperplasie des cellules C
  - CMT occultes
- Taux retenu de calcitonine > 100pg/mL
- La plupart des études: test à la pentagastrine recommandé => augmentation de la spécificité
- Doute sur sensibilité, spécificité et rapport Coût/efficacité



# RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES

- Etude récente de C/E:  
En faveur du dosage de calcitonine  
Prévalence inclut les hyperplasies des cellules C et les CMT micrométriques  
Evolution et signification clinique?
- Pas de test à la pentagastrine aux USA
- Ne se prononce pas: ni pour ni contre



# TEST À LA PENTAGASTRINE

- Stimulation de la calcitonine
- *Vierhaper et al.*:  
proposition de chirurgie si test: CT > 100pg/mL
- **VPP** test pentagastrine: 40%
- **Tolérance:** *Manifestations digestives* : crampes digestives, nausées, vomissements. *Manifestations cardio-vasculaires* : tachycardie, bradycardie, hypotension, bouffées de chaleur. *Vertiges*, tendance lipothymique, somnolence, céphalées, troubles de la vision, suée. *Réaction allergique*.  
**Contre-indications:** Grossesse, sujets coronariens, sujets allergiques, asthme sévère, hémorragie digestive récente.





# NIVEAU DE CALCITONINE

*RINK AND AL., 2009 CALCULATION AND VALIDATION OF A PLASMA CALCITONIN LIMIT FOR EARLY DETECTION OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA IN NODULAR THYROID DISEASE. THYROID*

- Calcitonine > 10ng/mL
  - 21 928 allemands dans une zone de goitre endémique par carence iodée, avec nodules thyroïdiens
  - Dosage de calcitonine et test à la pentagastrine
  - 376 cas: CT > 10 ng /mL dont 28 CMT
  
- Calcitonine > 15 ng/mL
  - Meilleure sensibilité
  - Diminution des faux positifs
  - Mais même avec ce taux de CT:
    - 329 cas ( au lieu de 376) > 15 ng/mL
    - 157 chirurgies pour suspicion de CMT
    - 28 cas de CMT (17%) dont 15 infracentimétriques
  - Intérêt du traitement?
  
- Calcitonine (*Cheung and al.*) > 20 ng/mL: sensibilité= 80%, spécificité=96%



# CONCLUSION

- Recommandations nationales: HAS => POUR
- Recommandations Européennes => POUR
- Recommandations Américaines => NI OUI NI NON !
- Définir un nouveau seuil de calcitonine
- Association au test à la pentagastrine?
- Augmentation de la sensibilité si associée à une cytoponction. (*Elisei and al.*)



# BIBLIOGRAPHIE

- **Cheung and al., 2008** Calcitonin measurement in the evaluation nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2173-2180
- **Cooper and al., 2009** Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* vol 19, number 11
- **Elisei and al., 2004** 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* 89:163-168
- **Gharib and al., 2010** American Association of Clinical Endocrinologists, Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 33 (5 suppl):51-6
- **Pacini and al., 2006** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787-803
- **Rink and al., 2009** Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 19:327-332
- **Valle and al., 2011** The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *J Clin Endocrinol Metab* Jan;96(1):E109-13. Epub 2010 Oct 13
- **Vierhapper and al., 2005** Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15:1267-1272

