

MÉTASTASES INHABITUELLES DES CANCERS MÉDULLAIRES DE LA THYROÏDE : IMPACT SUR LE PRONOSTIC ? ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

par **Lise CRINIERE** ⁽¹⁾, **Peggy PIERRE** ⁽¹⁾, **Eric BAUDIN** ⁽⁴⁾, **Serge GUYETANT** ⁽²⁾,
Arnaud MURAT ⁽³⁾, **Françoise BORSON-CHAZOT** ⁽⁵⁾, **Pierre LECOMTE** ⁽¹⁾
et les membres du Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines

- *Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente environ 6 % des cancers thyroïdiens et 25 % sont des formes familiales avec mutation du proto-oncogène RET. La survie à 10 ans est globalement de 75 % mais peut être très variable et souvent prolongée. Les facteurs pronostiques sont essentiellement l'invasion extra-capsulaire de la tumeur, le stade TNM, l'envahissement ganglionnaire cervical, les métastases à distance, le génotype de la mutation plus ou moins agressif, les taux de calcitonine post-opératoires et de façon plus discutée l'âge. Nous avons collecté des cas de CMT avec des métastases à distance observées lors de l'évolution, soit de localisation habituelle (os, poumon, foie), soit de localisation inhabituelle. Parmi 102 observations colligées, 20,6 % présentaient des localisations inhabituelles. Les caractéristiques (âge, sexe, NEM2, stade tumoral initial TNM, calcitoninémie et ACE post-opératoires) et la survie à dix ans des patients ayant développé ces métastases rares n'étaient pas différentes de celles des patients présentant des métastases habituelles. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective mais incitent à surveiller durant toute leur vie les patients atteints, y compris ceux qui ont une calcitonine post-opératoire normale. L'avènement de nouveaux médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase et du récepteur du VEGF-VEGFR améliorera peut-être le pronostic des CMT métastatiques évolutifs en imagerie, en particulier le vandetanib qui bénéficie d'une ATU nominative. Toutefois, nos données démontrent que la présence de métastases de localisation inhabituelle ne semble pas modifier le pronostic.*

Mots-clé : cancer médullaire de la thyroïde, NEM, facteurs pronostiques, métastases, métastases de localisation inhabituelle, calcitonine, RET, inhibiteurs de tyrosine kinase.

INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente environ 6 % des cancers thyroïdiens (1). Le CMT est proportionnellement plus fréquent chez le jeune. Vingt-cinq pour cent des cas sont des formes familiales en rapport avec des mutations germinales autosomiques dominantes du proto-oncogène RET. On distingue quatre types de CMT : sporadiques (75 % des cas), néoplasies endocriniennes multiples NEM2A, NEM2B et les formes familiales isolées (FMTC). Il existe une bonne corrélation entre génotype et phénotype, des mutations de RET étant retrouvées dans 100 % des NEM2B, 97 % des NEM2A, 93 % des FMTC et dans 40 % environ des formes sporadiques (2) (tableau 1).

Tableau 1. – **Classes A à D de risque pronostique défavorable croissant des CMT en fonction de la mutation RET.**
Délai d'apparition lors d'un dépistage familial (d'après ATA 2009) (2).

Classe de risque pronostique croissant	Exons et codons correspondants	Prévalence	Forme clinique	Âge d'apparition des premiers cas
Classe A	8 (531) 13 (768, 790) 14 (804) 15 (891)	19 %	CMT Familial	Hétérogène (codon 790 : 3 ans; codon 804 : 6 ans) Globalement, 55% de CMT à 25 ans
Classe B	10 (611, 618, 620) 11 (630,631)	13 %	NEM 2A	Hétérogène
Classe C	11 (Codon 634)	53 %	NEM 2A	Dès 10 mois Globalement, 50 % de CMT à 25 ans
Classe D	16 (Codon 918)	14 %	NEM 2B	Dès 2 mois Globalement, 100% de CMT à 2 ans; N+

Cela permet de définir des niveaux de risque guidant la thérapeutique prophylactique, du plus sévère au moins sévère : niveau D, mutation 918 exon 16 ; C, mutation 634 exon 11 ; B, mutations sur l'exon 10 et 11 ; A, mutations des exons 8, 13, 14 et 15. Globalement la survie à dix ans est de 75 % (3, 4). L'évolution est variable, souvent longue, même en cas de métastases mais la maladie est potentiellement létale. À cinq ans, la survie en France varie entre 74 et 88 % (5). La mortalité à cinq ans est de 30 %. Le pronostic est plus réservé pour les NEM, en particulier NEM2B.

Le seul traitement efficace est la thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire cervical dans les compartiments latéraux et centraux. Ce traitement permet la guérison si les tumeurs sont découvertes à un stade précoce mais une résection ganglionnaire complète n'empêche pas des rechutes du CMT (6). En effet, le CMT est lymphophile et métastase rapidement aux ganglions cervicaux et médiastinaux. La fréquence des métastases ganglionnaires cervicales au diagnostic est d'environ 50 % (7, 8). Dans l'étude monocentrique de Cupisti et al. portant sur 289 patients, 1 381/4 716 ganglions (30 %) étaient envahis lors de la première intervention (8). Le nombre de ganglions envahis variait entre 24 % en cas de tumeur pT1 et 98 % en cas de pT4. La prévalence des métastases ganglionnaires cervicales atteint 75 % en cas de tumeur cliniquement palpable, mais ces métastases ne sont pas toujours évidentes pour le chirurgien (9). Les métastases du compartiment central sont retrouvées dans 80 % et celles des compartiments latéraux dans 45 à 81 % (10). En cas de réintervention pour maladie persistante ou rechute, la normalisation de la calcitonine plasmatique est rare et le taux de guérison est compris entre 6 et 38 % (11).

Les métastases à distance sont habituellement hépatiques, pulmonaires et osseuses ; elles sont trouvées dans 15 à 25 % au diagnostic (8, 12). Dans l'étude anglaise de Hyer et al. portant sur 162 patients, leur prévalence augmente avec le temps : 15 % au diagnostic, 48 % au terme d'une médiane de suivi de neuf ans (13). La survie globale était de 72 % à cinq ans et de 56 % à dix ans.

La prévalence des métastases dans un site inhabituel, autre que cervical, médiastinal, hépatique, pulmonaire ou osseux, est mal documentée. Quelques cas cliniques sont décrits

mais l'impact de ces métastases sur le pronostic n'a pas été évalué. Cette revue présente les facteurs pronostiques du CMT, d'abord dans le contexte des formes métastatiques habituelles, puis, après la présentation de deux observations exemplaires, dans celui de formes métastatiques inhabituelles colligées dans différents centres français. Les nouveaux traitements « ciblés » seront présentés, même si leur utilisation est encore trop récente pour une évaluation précise de leur impact thérapeutique dans ces localisations métastatiques inhabituelles.

FACTEURS PRONOSTIQUES HABITUELS. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

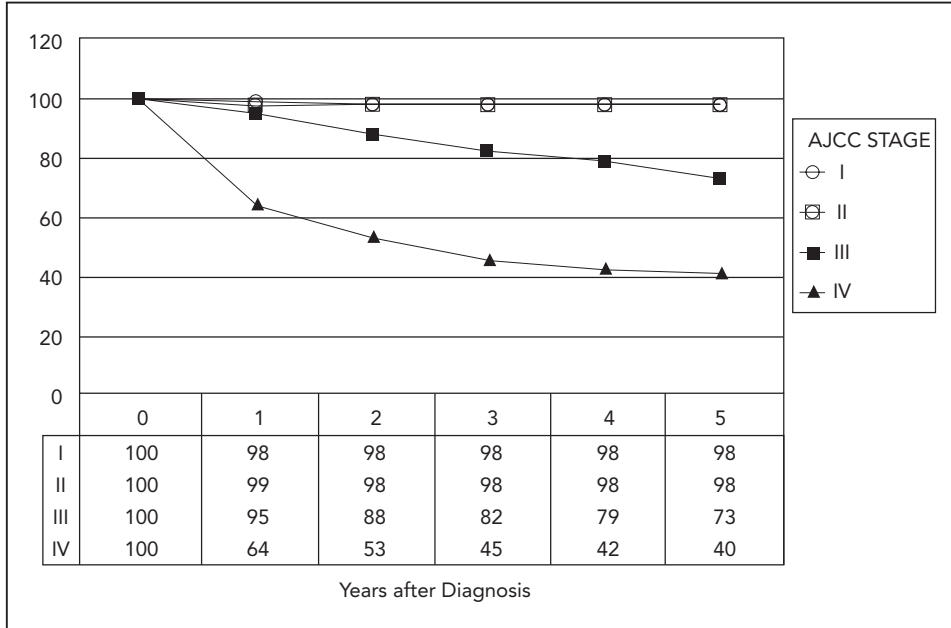
L'extension extra-thyroïdienne par métastases ganglionnaires ou à distance est évidemment un facteur pronostique clé en analyse multivariée (12, 14). Le risque de métastases ganglionnaires est augmenté en cas de nécessité de ré-intervention et en cas de taille tumorale ≥ 10 mm. Il existe une tendance péjorative pour le sexe masculin mais c'est surtout l'âge qui importe (12, 15), le pronostic étant meilleur chez les sujets jeunes et dans les formes sporadiques. Ceci est toutefois discuté (7, 13). L'extension extra-thyroïdienne et les métastases à distance [risque accru (O.R.= 15,8) de métastases à distance en cas d'atteinte extra-thyroïdienne] sont liées exclusivement à l'atteinte ganglionnaire. Si le patient est à haut risque, la recherche de résidus *in situ* ou de métastases à distance doit être intensifiée. Ceci souligne l'importance de la qualité du curage initial. Dans l'étude de Hyer et al. (13) on retrouve en analyse multivariée les facteurs pronostiques suivants : l'âge au diagnostic, l'extension ganglionnaire cervicale, l'importance du geste chirurgical initial et la présence de métastases lors de la découverte de la maladie. (tableau 2). L'étude nationale américaine de Hundahl et al., fondée sur 1928 cas de CMT, toutes formes confondues, souligne l'importance pronostique du stade TNM. La survie à cinq ans est voisine de 100 % pour les stades I et II mais de 70 % pour le stade III et de 40 % pour le stade IV (15) (tableau 3).

Tableau 2. – **Survie du CMT en fonction de l'âge, de l'extension ganglionnaire cervicale et de la présence de métastases lors du diagnostic** (d'après 13).

Variable	Description	Hazard ratio	95 % I.C.	Valeur de P
Age au diagnostic	< 40	1,0		< 0,001
	40-49	1,93	1,48-2,52	
	50-59	3,73	2,86-4,86	
	60+	7,2	5,53-9,38	
Atteinte ganglionnaire	N0	1,0	1,67-3,64	< 0,001
	1a	2,46	4,1 -8,96	
	1b	6,06		
Métastases au diagnostic	0	1,0		< 0,001
	1	4,58	2,21-9,47	
Importance de la chirurgie	Totale / Quasi totale	0,34	0,2 -0,59	< 0,001
	Partielle	1,0		

Une étude brésilienne monocentrique comportant 53 cas confirme ces données (7). La présence d'adénopathies cervicales est une variable indépendante significative du pronostic. Même après traitement approprié, la présence de métastases ganglionnaires cervicales restait corrélée significativement à la progression de la maladie. L'absence initiale de ganglions augmente la chance de guérison.

Tableau 3. – **Importance du stade du CMT (score de l'AJCC, American Joint Committee on Cancer, basé sur le stade TNM) pour la survie, très proche pour les stades I et II, moins bonne pour les stades III ou IV (d'après 4). Plus le stade histologique de gravité est élevé, moins la survie est bonne.**



La valeur pronostique propre du taux post-opératoire de calcitonine a été étudiée par Clark et al. (14). Globalement, la persistance d'un taux élevé marque un risque significatif de rechute loco-régionale. L'absence de normalisation de la calcitonine en post-opératoire a aussi été considérée comme un facteur prédictif de rechute de la maladie : celle-ci est survenue chez 5/7 patients dans les deux à six mois (16). Inversement, dans une série française de 40 patients à calcitonine post-opératoire normale, la calcitonine est restée normale pendant un suivi moyen de cinq ans (17). Ceci n'exclut pas, toutefois, la survenue de rechutes tardives. Dans une série allemande ancienne monocentrique de 224 patients, la calcitonine post-opératoire a été normalisée dans 62 % (28/45) des cas adéno-pathie et 10 % des cas (18/177) avec atteinte ganglionnaire (18). L'envahissement ganglionnaire s'observe pour des valeurs de calcitonine de 10 à 40 pg/ml (norme < 10 pg/ml) et les métastases à distance avec atteinte ganglionnaire cervicale pour des taux de 150 à 400 pg/ml. Après ajustement, il n'y avait pas de différence entre les malades ayant une forme sporadique ou héréditaire. Cette étude souligne l'intrication des différents facteurs de pronostic.

Le taux pré-opératoire de calcitonine a aussi une valeur pronostique, au moins dans certaines populations. Dans une étude récente de 170 sujets porteurs d'un CMT héréditaire âgés de moins de 21 ans tous opérés, aucun cas de maladie persistante, de rechute ou d'envahissement ganglionnaire n'a été observé pour un taux préopératoire de calcitonine < 31 ng/ml (19).

Au total, les facteurs pronostiques reconnus dans le CMT sont l'atteinte extracapsulaire thyroïdienne, l'atteinte ganglionnaire cervicale, le stade TNM, les métastases à distance, le génotype, l'élévation de la calcitonine pré- et post-opératoire, et de façon discutée, l'âge.

MÉTASTASES INHABITUELLES : PRÉVALENCE, IMPACT SUR LE PRONOSTIC

PRÉSENTATION DE DEUX CAS EXEMPLAIRES

Observation n° 1 : Découverte d'une métastase pancréatique onze ans après traitement d'un CMT chez une patiente porteuse de NEM2A [autre cas publié, celui de Hyodo et al. (20)].

Patiente de 51 ans, consulte (1998) le CHRU de Tours pour nodules thyroïdiens (29 mm lobe droit, 5 lobe gauche). Taux pré-opératoire de calcitonine : 2300 pg/ml, d'ACE : 44 ng/ml. Cytoponction du plus gros nodule confirmative. Thyroïdectomie totale (1998) avec curage jugulo-carotidien droit et du compartiment central. Examen anatomo-pathologique : CMT mal limité du lobe droit et deux foyers de CMT, 2 mm à D et 5 mm à G. Envahissement de plusieurs ganglions. Immuno-histochimie positive (calcitonine, ACE et CgA). Mutation RET positive sur le codon 620. Taux post-opératoires de calcitonine élevés : 40 pg/ml jusqu'à 2003, 80 en 2005, 90 en 2006, 150 en 2007, 270 en 2008 et 490 pg/ml en 2009. Taux sériques de calcium, PTH et méthoxyamines normaux de façon continue. Bilans successifs d'extension (échographies, imageries TEP-FDG et F-DOPA, CT-scans) : négatifs. Été 2009, apparition de symptômes digestifs, élévation progressive des GGT et ALAT avec positivité de la lipase et de l'amylase, découverte d'une métastase de 13 mm de l'uncus pancréatique avec invasion des ganglions de voisinage. Calcitonine pré-opératoire : 490 pg/ml, post-opératoire : 197 pg/ml.

Observation n° 2 : découverte par scintigraphie osseuse de métastases mammaires isolées d'un CMT diagnostiqué dix-neuf ans auparavant.

Patiente, 52 ans, thyroïdectomie totale avec curage jugulo-carotidien D et curage pré- et latéro-trachéal en 1990 au CHU de Nantes en raison de l'augmentation du volume d'un nodule du lobe D, du taux de la calcitonine et de l'ACE. Diagnostic : CMT avec invasion ganglionnaire (7/11 N+). Absence de mutation RET. Ré-intervention en 1994 par sternotomie pour adénopathies résiduelles (2/23 N+). Persistance d'un taux post-opératoire élevé de calcitonine, 845 à 3760 pg/ml. Intervention itérative avec curage récurrentiel (5/13 ganglions envahis). Augmentation progressive de la calcitonine, 840 en post-opératoire, 1285 en 1995, 2670 en 1997, 6000 en 2001, 7500 en 2006, 9850 pg/ml en 2009. Imageries répétées anatomiques et fonctionnelles négatives. Radio-immunothérapie par anti-ACE inefficace (1997). En 2009, plusieurs localisations détectées à la scintigraphie osseuse ; nodule de 8 mm du sein droit à la mammographie. Chirurgie : confirmation d'une métastase mammaire de CMT avec trois ganglions envahis. Calcitonine post-opératoire abaissée à 6100 pg/ml avec ré-ascension à 8400 pg/ml en 2010.

À partir de ces deux observations, nous avons recherché dans la littérature les cas publiés de métastases de localisation inhabituelle. Quelques cas cliniques mentionnent de tels cas, le plus souvent de localisation mammaire (21-24), cutanée (25, 26) ou orbitaire (27, 28). La longue durée d'évolution de nos deux cas nous a amenés à nous poser la question du pronostic de ces métastases de siège inhabituel en faisant un recueil d'observations françaises.

ÉTUDE COLLABORATIVE DU GTE

Introduction

Cette étude multicentrique, rétrospective et observationnelle a pour but de préciser la fréquence des métastases de localisation inhabituelle et d'évaluer l'impact de ces localisations métastatiques inhabituelles sur la survie. Les cas ont été recrutés entre janvier 2000 et mai 2010 sur les dossiers d'anatomo-pathologie et ceux des services cliniques partici-

pant au GTE. Seuls ont été retenus les cas de CMT confirmé par examen anatomo-pathologique avec métastases autres que ganglionnaires. Les cas avec métastase non caractérisée n'ont pas été retenus. Toutes les caractéristiques de chaque cas ont été minutieusement colligées, ainsi que le stade TNM classé de 1 à 4, et les taux séquentiels de calcitonine et d'ACE comparés aux référentiels (29, 30). Cent deux cas ont été inclus, dont 4 n'avaient pas pu bénéficier d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire en raison de difficultés chirurgicales ou de la présence de multi métastases. On a relevé les différents sites métastatiques non ganglionnaires ainsi que leur date d'apparition à l'imagerie (scanner, IRM, scintigraphie osseuse, ou TEP). Chaque fois que possible, un compte-rendu anatomopathologique était obtenu.

Caractéristiques des cas et discussion de la pertinence de la cohorte étudiée

Le tableau 4 présente les caractéristiques des 102 dossiers retenus. Il s'agissait dans près de 80 % des cas de CMT sporadiques. Les cas familiaux sont donc sous-représentés (13) ce qui rend compte de l'âge plus élevé de la série. En effet, l'âge médian des patients de notre cohorte au moment du diagnostic (50,5 ans) est plus élevé que celui d'autres études : 38,7 ans dans une population de 101 patients atteints de CMT thyroïdectomisés à l'Institut Gustave Roussy (31) et 44 ans dans l'étude anglaise déjà mentionnée (13). Mais, en accord avec la littérature, et la physiopathologie, les patients de notre étude ayant une NEM sont plus jeunes que ceux dont la pathologie est sporadique (28 ans *versus* 52 ans). Ceci est aussi retrouvé par Scollo et al. (31), 22,4 *versus* 46,8 ans, et par Raue et al. (32), 33,4 *versus* 45,9 ans pour les 741 patients du *German Medullary Thyroid Carcinoma Register*. La tumeur primitive mesurait en moyenne $32 \pm 17,4$ mm de grand axe. La calcitonine basale post-opératoire était indosable pour 9 patients et inférieure à 10 pg/ml pour 11 patients. L'ACE était normal en post-opératoire pour 6 patients. La mise en place de la chirurgie prophylactique des sujets atteints de NEM permet une prise en charge à un stade plus précoce et un meilleur pronostic, avec un risque moindre de métastases à distance (33). Nous avons d'ailleurs trouvé une tendance à un risque relatif de décès moindre pour les patients atteints de NEM (30 %), également en faveur d'un caractère pronostique favorable de la forme familiale dépistée plus tôt par rapport à la population globale (50 %). Le caractère héréditaire est un facteur pronostique favorable significatif retrouvé dans d'autres études (34). Comme le caractère héréditaire du CMT n'est pas connu pour tous les patients de l'étude (donnée manquante pour environ un quart des patients), il est vraisemblable que la proportion de CMT familiaux dans notre étude soit sous-estimée. Le genre est un autre facteur pronostique étudié. Dans notre cohorte, le sex ratio est proche de 1, et ceci est retrouvé dans d'autres études (11, 31, 32). Il ne constitue pas un facteur pronostique dans la plupart des études (11, 12) et il n'y a pas d'intervention du genre dans l'apparition de métastases de CMT. On a déjà évoqué la valeur pronostique du stade initial du CMT. Dans notre étude, du fait du biais de recrutement de recours, la répartition des stades tumoraux est déviée vers les formes plus sévères en contraste, par exemple, avec la cohorte rapportée par Cupisti et al. (8). En ce qui concerne la calcitonine post-opératoire, le taux de normalisation dans notre cohorte est très faible (10 % des patients), plus faible que celui observé dans des études portant sur des patients ayant pourtant un envahissement ganglionnaire cervical initial pour lesquels il est compris entre 20 à 50 % (19). Toutefois, chez 9 patients de notre étude l'évolution a été défavorable malgré une calcitonine post-opératoire indosable (mais, seuls 2 patients étaient connus avec certitude comme vivants au 1^{er} mai 2010). Ces données sont compatibles avec celles d'autres études, rapportant un taux de guérison proche de 100 % en cas de normalisation de la calcitonine, avec toutefois une possibilité de rechute (34), d'où l'importance d'une surveillance au long cours, y compris pour les patients ayant normalisé leur calcitonine en post-opératoire.

Tableau 4. – **Caractéristiques des 102 patients avec métastases de localisation inhabituelle (Q1Q3 : interquartiles).**

	Âge médian au diagnostic du CMT (Q1Q3) (Années)	
Population totale (n = 102)	50,5 (39,9-61,1)	
Sujets atteints de NEM (n = 13)	27,8 (20,9-46,3)	
Sujets non atteints de NEM (n = 62)	52,5 (42,0-61,0)	
	Nombre de patients	%
Femmes	45	44,1
Néoplasie endocrinienne multiple	13	12,7
– NEM 2A	10	9,8
– NEM 2B	3	2,9
– CMT familial isolé	0	0,0
Caractéristiques anatomopathologiques	Nombre de patients (patients renseignés)	%
Grand axe (mm)	32 (+/- 17,4)	
Tumeur multifocale	33 (87)	37,9
Invasion de la capsule thyroïdienne	38 (67)	56,7
Métastases ganglionnaires cervicales	85 (96)	88,5
Effraction de capsule ganglionnaire	44 (61)	72,1
Stade tumoral initial	102 (99)	
– stade I	0	0,0
– stade II	9	9,1
– stade III	69	69,7
– stade IV	21	21,2
	Médiane (Q1Q3)	Nb patients
CT post-opératoire (pg/ml)	376,5 (71,0-5649,0)	72
ACE post-opératoire (ng/ml)	12,25 (5,9-111,0)	48
Sites métastatiques	Nombre de patients (%)	
– osseux	70 (68,6 %)	
– pulmonaire	66 (64,7 %)	
– hépatique	61 (59,8 %)	
– autres	21 (20,6 %)	

Métastases à distance et métastases inhabituelles (en dehors de foie, poumon, os)

Le délai médian de diagnostic de la première métastase non ganglionnaire était de dix-huit mois et douze jours (0-24,3 ans). Vingt-trois patients (22,5 %) étaient déjà métastatiques au diagnostic (vingt-et-un avec métastases synchrones, deux avec métastases révélatrices). Au terme du suivi, vingt-et-un patients (20,6 %) avaient des métastases de localisation inhabituelle (tableau 4), dont douze confirmées par examen anatomopathologique. Deux de ces patients présentaient uniquement des métastases inhabituelles. Les 9 patients avec métastases inhabituelles pour lesquels il n'y avait pas de preuve

anatomo-pathologique avaient déjà des métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses; ils se trouvaient en phase de progression biologique avec augmentation de la calcitonine et les caractéristiques des lésions en imagerie étaient évocatrices de métastases.

Peu d'études précisent la proportion des localisations rares, 10 % (métastases surrenaliennes ou digestives) dans un groupe de dix-neuf patients (35), 0 % dans une autre étude de trente-cinq patients (36).

Dans notre étude les métastases inhabituelles ou rares étaient cérébrales, mammaires, pancréatiques, cutanées, sous-cutanées, péritonéales, surrenalienne, prostatique, rétinienne, et endométriale (tableau 5). Parmi les vingt-et-un patients, un avait deux localisations rares associées (sous-cutanée et cérébrale), deux autres trois localisations rares associées (mammaire, cutanée et pancréatique; mammaire, sous-cutanée et cérébrale). Les métastases rares rapportées le plus fréquemment dans la littérature sont mammaires (21, 22), cutanées et sous-cutanées (25, 37, 38), oculaires et orbitaires (27, 28, 39), hypophysaires (40, 41), cérébrales (42, 43). Un cas de métastase cardiaque (44), pharyngée (45), pancréatique (20), surrenalienne (46), ovarienne (47), et deux cas de métastases prostatiques (48) ont été décrits. Aucun cas clinique n'avait encore décrit de localisations péritonéales ou endométriales.

Tableau 5. – **Métastases inhabituelles (n = 21).**

Sites métastatiques	Nombre de patients	Lésions biopsiées
<i>Cérébral</i>	5	1
<i>Mammaire</i>	5	5
<i>Pancréatique</i>	4	3
<i>Cutané</i>	3	1
<i>Sous-cutané</i>	3	3
<i>Péritonéal</i>	2	0
<i>Surrénalien</i>	1	0
<i>Prostatique</i>	1	1
<i>Endométrial</i>	1	1
<i>Rétinien</i>	1	0

S'agissant des métastases plus habituelles, chez vingt-deux patients (21,6 %) elles étaient multiples dès la découverte de la première métastase non ganglionnaire. Dans notre cohorte, parmi les métastases habituelles, les métastases osseuses sont les plus fréquentes (quarante-deux patients, soit 41 %), isolées chez vingt-sept patients (26,4 %). L'IRM est la méthode de détection la plus sensible des métastases osseuses. Viennent ensuite les localisations pulmonaires, isolées chez vingt-six patients (25,5 %), hépatiques, isolées pour vingt patients (19,6 %). Au terme du suivi, soixante-douze patients (70,6 %) avaient développé des métastases dans plusieurs tissus différents.

Aucune étude n'a comparé la fréquence respective des divers types de métastases habituelles. La prévalence des métastases hépatiques diagnostiquées à l'aide de l'artériographie atteint 90 % dans une population de patients non guéris cliniquement ou biologiquement (49). La prévalence des métastases osseuses recherchée par IRM est d'environ 75 % dans une population de patients métastatiques à distance (17). Dans notre étude, la fréquence des différents sites métastatiques habituels est proche de celle mentionnée dans la littérature pour chaque organe grâce à l'utilisation de méthodes

ciblées de détection (respectivement 69, 65 et 60 % de localisations osseuses, pulmonaires et hépatiques).

Nous n'avons pas observé de différence entre les patients avec ou sans métastases inhabituelles en dehors d'une tendance ($p = 0,09$) à un âge plus élevé et à une plus forte proportion de cas de NEM, comme Hundhal et al. (4) et Machens et al. (12) l'avaient déjà observé (tableau 6).

Tableau 6. – **Caractéristiques au diagnostic des patients ayant développé des métastases inhabituelles ou non.**

	Patients avec métastases inhabituelles (n = 21)	Patients sans métastases inhabituelles (n = 81)	p
Femmes (%)	8 (38,1 %)	37 (45,7 %)	
Âge médian (années) (Q1Q3)	49,7 (36,0-52,6)	42,4 (41,3-63,0)	0,09
Patients atteints de NEM (% de patients renseignés)	5 (33,3 %)	8 (13,3 %)	0,09
Taille tumorale (moyenne en mm)	29,9	32,5	0,57
Stade			
– I (%)	0	0	0,40
– II (%)	2 (10,0 %)	7 (8,9 %)	
– III (%)	16 (80,0 %)	53 (67,1 %)	
– IV (%)	2 (10,0 %)	19 (24,0 %)	
Calcitoninémie post-opératoire (pg/ml) (Q1Q3)	174 (48,5-515,5)	810 (75,0-6742,0)	0,10
ACE post-opératoire (ng/mL)	9 (7,15-23,85)	13 (5,8-108,0)	0,83

Survie des patients avec métastases de localisation inhabituelle

À la fin de la période d'inclusion (mai 2010), cinquante patients (49,0 %) étaient en vie, quarante-cinq (44,1 %) décédés. Pour sept patients, cette donnée n'était pas connue. La médiane de survie après le diagnostic de CMT était de 149 mois (12 ans et 5 mois), valeurs extrêmes : 9 jours-401 mois. Le taux de survie après le diagnostic de CMT a été 77,0 % à 5 ans et de 55,5 % à 10 ans pour la population totale de l'étude. Les courbes de survie des patients avec ou sans métastases rares sont présentées sur la figure 1. Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'étude de survie de tels patients, les seules publications concernant des études interventionnelles de molécules récemment développées avec un suivi très inférieur à dix ans (35). Ce taux de survie est plus bas que celui des patients atteints de CMT non métastatique au diagnostic qui est proche de 100 % à dix ans (8). Il est aussi plus faible que de celui de populations hétérogènes pour la présence de métastases (32). En effet, la survie est de 64 % à dix ans pour les sept cent quarante-et-un patients du *German Medullary Thyroid Carcinoma Register* dont le CMT a été diagnostiqué entre 1967 et 1991, et de 68 % pour deux cent quatre-vingt-neuf patients dont le CMT a été diagnostiqué entre 1986 et 2006 (8). Ce taux de survie moindre est en accord avec le caractère évolué des CMT des patients de notre étude.

La survie à dix ans des patients ayant développé des métastases inhabituelles n'est pas significativement différente de celle des patients avec métastases habituelles, respectivement, 54,4 % et 56,1 %. Ceci contredit l'idée que la survenue de métastases inhabituelles serait de plus mauvais pronostic. Malgré l'absence de corrélation, dans notre cohorte, entre le stade initial de la maladie et la survie, ce qui peut s'expliquer par la large prédominance de cas de stade III, la taille de la tumeur reste significativement corrélée à la survie ($p < 0,047$) ce qui renforce la crédibilité de l'étude.

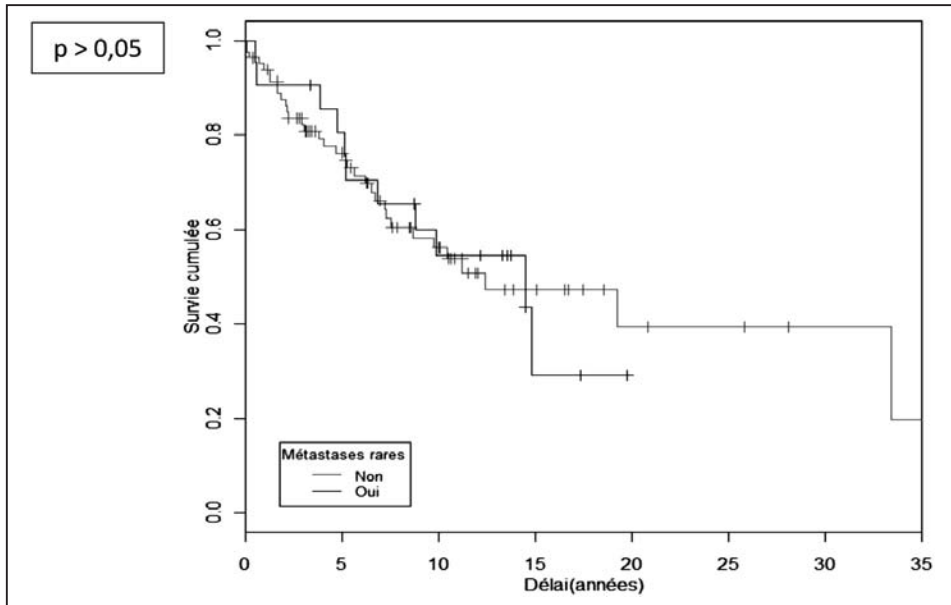


Figure 1. – Courbes de survie selon la présence ou non de métastases inhabituelles.

LES ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DES CMT ÉVOLUÉS

Jusqu'alors, on ne disposait, pour les formes évoluées, que de la chimiothérapie, (doxorubicine, 5 Fluorouracile-Dacarbazine) et de l'immuno-scintigraphie anti-ACE, peu efficaces (50). Depuis 2005, ces cancers métastatiques, qui font partie des cancers réfractaires, peuvent bénéficier de nouvelles molécules et les recommandations américaines incitent à les utiliser en première ligne (51). Toutefois, la maladie, même métastatique, peut être stable pendant de nombreuses années et le traitement systémique ne doit être mis en œuvre qu'après démonstration du caractère progressif de la maladie. Le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec sa toxicité et ses contraintes. Plus que sur le temps de doublement du taux des marqueurs biologiques, calcitonine et ACE, (52), on se fondera sur les critères RECIST (*REsponse Criteria In Solid Tumors*) de progression volumétrique sur 6 mois d'une ou de plusieurs cibles tumorales mesurables à l'imagerie (53). La figure 2 rappelle schématiquement les deux voies d'activation pathologique de la prolifération des cellules C, même en l'absence de mutation germinale de RET. À ces nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, ciblées sur des agents-clés de la dysrégulation de la prolifération cellulaire, correspondent les inhibiteurs de tyrosine kinase et/ou du VEGF. Le but du traitement est d'améliorer la survie en conservant la qualité de vie. L'utilisation de ces médicaments est encore réservée à des protocoles. La survie globale, mal corrélée au taux de réponse tumorale, est mieux corrélée à la survie sans progression de la maladie (51).

Le vandetanib (ZD6474) est un inhibiteur de kinases du récepteur de VEGF et d'EGF, et de RET. Chez trente patients avec CMT héréditaire traités (essai de phase II) par 300 mg/j, dose maximale tolérée, une réponse partielle a été observée chez dix patients, confirmée chez six, et une stabilisation chez seize autres (54). Devant ces résultats intéressants, une étude de phase III de traitement par vandetanib 300 mg/j ou placebo a été

réalisée (étude ZETA) portant sur trois cent trente-et-un patients avec CMT localement avancé ou métastatique (55). La survie médiane sans progression a été prolongée de 19,3 mois sous placebo et de 30,5 mois avec vandetanib ($p < 0,0004$). Une réponse partielle a été observée chez 44 % des patients traités par vandetanib de durée médiane de 22 mois. Les taux sériques de calcitonine et d'ACE ont diminué de ≥ 50 % pendant au moins quatre semaines chez 69 % contre 52 % sous placebo, mais la diminution du marqueur calcitonine n'a pas toujours été corrélée à la régression de la masse tumorale. La diminution de la diarrhée et des douleurs a permis la reprise d'une vie sociale chez certains patients. Certaines réponses ont duré plusieurs années sans apparition de nouvelle toxicité. Globalement, l'efficacité de ce traitement compense donc largement ses effets secondaires. Le vandetanib est disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative depuis août 2010, en attendant son A.M.M. dans cette indication.

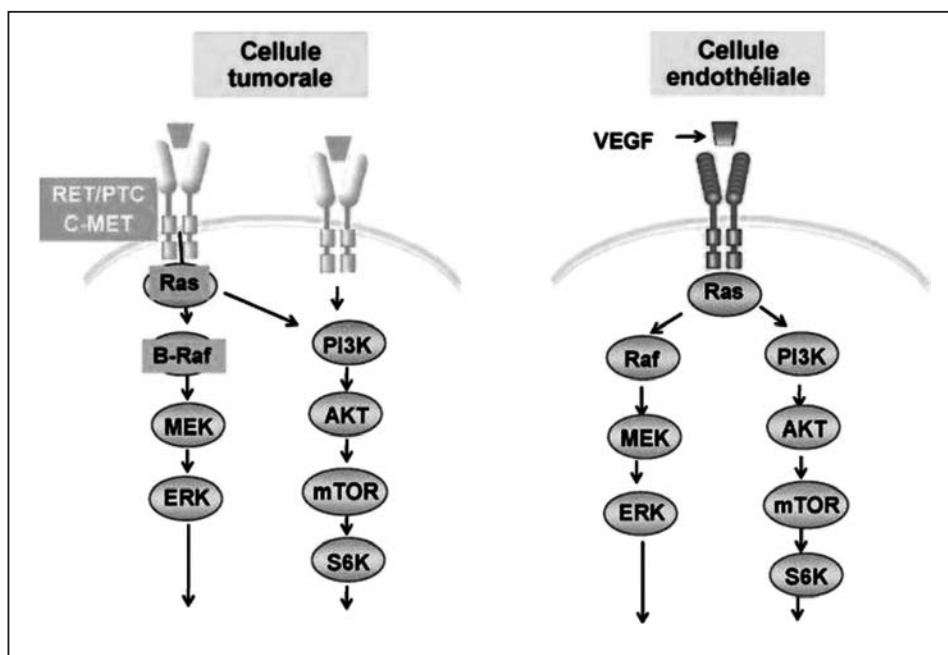


Figure 2. – Inhibiteurs de tyrosine kinase et de VEGF. Mode d'action.
D'après Schlumberger M. (Ann Endocrinol 2011, 72 : 149-157).

D'autres molécules ont été utilisées dans des essais de phase I comme le XL-184, un inhibiteur du récepteur de VEGF, de RET et de C-MET (37 patients inclus) (56), ou dans des essais de phase II avec des réponses partielles significatives (axitinib, motesanib (57); sunitinib (58); sorafenib - tableau 7).

La toxicité de ces nouveaux traitements est minimale à modérée : diarrhée, asthénie, nausées, anorexie, HTA directe conséquence de l'effet anti-VEGF. La plupart des effets secondaires ont été de grade 1 ou 2. Toutefois, 12 % des patients ont dû arrêter le traitement par vandetanib pour toxicité et 35 % ont dû diminuer leur dose quotidienne. Certains effets secondaires sont plus spécifiques : avec le vandetanib, toxicité cutanée liée à son effet anti-récepteur de l'EGF, folliculite, photosensibilisation et allongement de QTc; avec le sorafenib, syndrome mains-pieds et apparition de cancers cutanés spinocel-

lulaires chez 5 % des patients. Ces effets secondaires peuvent conduire à des diminutions de dose ou des arrêts de traitement. De plus, les besoins en L-thyroxine sont fréquemment augmentés avec ces traitements du fait d'une modification de l'absorption ou du métabolisme de la thyroxine et il faut constamment surveiller la TSH pour adapter la posologie de la thyroxine.

Tableau 7. – **Résultats obtenus chez les patients atteints de CMT avec les inhibiteurs de kinase.**
[D'après Schlumberger M., *Ann Endocrinol* 2011, 72 : 149-157; (51)].

Résultats obtenus chez les patients avec cancer médullaire de la thyroïde avec les inhibiteurs de kinase.				
	Auteurs	Patients (n)	RP (%)	Stabilité >6 mois (%)
Vandetanib	Wells (2010)	30	30	53
	Wells (2010) Phase III	331	44	SSP : 19,3- > 30,5
Sorafenib	Kober (2007)	5	40	
	Lam (2010)	19	11	68
Motesanib	Schlumberger (2009)	83	2	43
Axitinib	Cohen (2008)	12	22	50
Sunitinib	Ravaud (2008)	8	12	25
	Busaidi (2010)	25	30	46
	Carr (2010)	6	50	
XL184	Kurzrock (2010)	35	49	53
Imatinib	DeGroot (2007)	15	0	27
	Frank-Raue (2007)	9	0	56

RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression (en mois).

Globalement, l'efficacité de ces traitements semble nettement supérieure à celle des chimiothérapies cytotoxiques. L'effet de ces traitements est suspensif, ils doivent donc être maintenus aussi longtemps qu'ils sont efficaces et que la tolérance est acceptable. Il n'y a pas d'argument actuel pour penser que ces traitements seraient plus efficaces s'ils étaient administrés à un stade précoce de la maladie. Les questions restant en suspens sont multiples mais les deux principales sont :

- a) peut-on associer certaines molécules pour augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité ?
- b) en cas d'échappement à un traitement, peut-on changer de molécule puisqu'il semble qu'il n'y ait pas (dans quelques études) de résistance croisée ?

CONCLUSION

Le CMT, tumeur différenciée rare de la thyroïde, d'évolution lymphophile, a un pronostic variable qui doit tenir compte de l'extension extra-capsulaire de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire, de la variété génotypique, des métastases à distance lors de la découverte, donc du stade TNM, de la valeur de calcitonine préopératoire et surtout postopératoire, du temps de doublement de ce marqueur biologique et peut-être de l'âge. La prévalence des métastases inhabituelles dans une population française de cent deux cas de CMT associés à des métastases non ganglionnaires (os, poumon, foie, observées dans 60 à 69 %) est de 20,6 %. Ces métastases de localisation inhabituelle sont retrouvées dans des sites très variés, les plus fréquents étant cérébrales, mammaires et pancréatiques. Leur

apparition n'est pas prévisible. Les caractéristiques (âge, sexe, NEM2, stade tumoral initial TNM, calcitoninémie et ACE post-opératoire) ne sont pas différentes et la survie à dix ans des patients ayant développé ces métastases rares est très voisine de celle des patients présentant des métastases osseuses, hépatiques ou pulmonaires. Ces métastases de localisations inhabituelles, qui ne sont donc pas si rares, doivent être recherchées en cas de doublement des valeurs de calcitonine et traitées chez des patients dont la survie est parfois très prolongée. Le suivi médical d'un patient atteint de CMT est donc à poursuivre durant toute la vie, afin d'envisager un traitement chirurgical des récidives localisées. En cas de localisations multiples évolutives, un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase peut être proposé. Ce type de traitement est en cours d'évaluation. L'apparition de nouvelles molécules ciblées permettra peut-être d'améliorer encore le pronostic des cas de métastases de localisation inhabituelle.

**(1) Unité d'Endocrinologie, Nutrition, Diabétologie, CHRU Bretonneau
37044 Tours Cedex 9**

**(2) Anatomopathologie, CHRU Trousseau
37044 Tours Cedex 9**

**(3) Clinique d'Endocrinologie, CHU Nantes Saint Herblain
44093 Nantes Cedex**

**(4) Institut de Cancérologie Gustave Roussy
94805 Villejuif Cedex**

**(5) Fédération d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques,
Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon
boulevard Pinel et Université Lyon 1**

Adresse pour la correspondance : Pierre LECOMTE, Unité END, CHRU Bretonneau 37044 Tours Cedex 9

UNUSUAL METASTASES OF MEDULLARY CARCINOMA OF THE
THYROID. DO THEY AFFECT THE PROGNOSIS ?

NEW THERAPEUTIC AGENTS

by **Lise CRINIÈRE, Peggy PIERRE, Eric BAUDIN, Serge GUYETANT,
Arnaud MURAT, Françoise BORSON-CHAZOT, Pierre LECOMTE
and the members of "Groupe d'Etude des tumeurs Endocrines"**

Unité d'Endocrinologie, Nutrition, Diabétologie, CHRU Bretonneau 37044 Tours Cedex 9 ;

Anatomopathologie, CHRU Trousseau 37044 Tours Cedex 9 ;

Clinique d'Endocrinologie, CHU Nantes Saint Herblain, 44093 Nantes Cedex ;

Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex ;

*Fédération d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils
de Lyon, Boulevard Pinel et Université Lyon 1*

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC), about 6 % of all thyroid cancers, is explained in 25 % of cases by familial forms with a RET germinal mutation. Ten year survival is globally estimated at 75 % but can be highly variable and in some cases much longer. Prognostic factors are the following : extra tumour invasion, TNM staging, cervical nodes, distant metastases, genotyping of the RET mutation with various aggressiveness, postoperative calcitonin levels, and more disputable, age. We collected cases with distant metastases observed during evolution, either in usual sites (bone, lung, liver) or in unusual sites. Among 102 cases, 20,6 % of these metastases were located in unusual sites, mainly in the brain, breast and pancreas. Characteristics such as age, sex, MEN type 2, initial TNM

- classification, post-operative calcitonin and ECA levels and 10-year survival in these
- patients with unusual sites metastases were similar to those observed in patients with usual
- metastases. No prediction of these localisations could be found. These results should be
- confirmed by a prospective study but they indicate the necessity of a life-long monitoring of
- MTC even though post-operative calcitonin levels are normal.
-
- New drugs inhibiting tyrosine kinase and VEGFR, mainly vandetanib which obtained a
- nominal temporary authorisation of prescription to treat such cases will perhaps increase
- survival of metastatic MTC. However, the existence of metastases of unusual localisation
- does not seem to change prognosis

Key words : medullary thyroid carcinoma, MEN, prognostic factors, metastases, rare metastases in unusual localisations, calcitonin levels, RET, tyrosine kinase inhibitors.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Lennhardt L., P. Grosclaude :** Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. *Ann Endocrinol* 2011, **72** : 136-148. – **2. Kloos R.T., C. Eng, D.B. Evans et al. :** The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, **19** : 565-612. – **3. Gilliland F.D., W.C. Hunt, D.M. Morris et al. :** Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997, **79** : 564-573. – **4. Hundahl S.A., B. Cady, M.P. Cunningham et al. :** Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U. S. and German thyroid cancer study group. An American College of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. *Cancer* 2000, **89** : 202-217. – **5. Colonna M., N. Bossard, A.V. Guizard et al. :** Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France : incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol* 2010, **71** : 95-101. – **6. Franc B., P. Niccoli-Sire, R. Cohen et al. :** Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001, **55** : 403-409. – **7. Brandao L.G., B.G. Cavalheiro, C.R. Junqueira :** Prognostic influence of clinical and pathological factors in medullary thyroid carcinoma : a study of 53 cases. *Clinics* 2009, **64** : 849-856. – **8. Cupisti K., A. Wolf, A. Raffel et al. :** Long-term clinical and biochemical follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma : a single institution's experience over 20 Years. *Ann Surg* 2007, **246** : 815-821. – **9. Moley J.F., M.K. DeBenedetti :** Pattern of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma : recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999, **229** : 880-887. – **10. Cohen M.S., J.F. Moley :** Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Journal of Internal Medicine* 2003, **253** : 616-626. – **11. Kebebew E., P.H. Ituarte, A.E. Siperstein et al. :** Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000, **88** : 1139-1148. – **12. Machens A., H.J. Holzhausen, C. Lautenschläger et al. :** Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma : a multivariate analysis of clinical risk factors. *Cancer* 2003, **98** : 712-719. – **13. Hyer S.L., L. Vini, R. A'Hern et al. :** Medullary thyroid cancer : multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European Journal of Surgical Oncology* 2000, **26** : 686-690. – **14. Clark J.R., T.R. Fridman, M.J. Odell et al. :** Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005, **115** : 1445-1450. – **15. Hundahl S.A., I.D. Fleming, A.M. Frengen et al. :** A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998, **83** : 2638-2648. – **16. Ismailov S.I., N.R. Pulatova :** Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2004, **11** : 357-363. – **17. Mirallié E., M. Iacobone, F. Sebag et al. :** Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004, **30** : 790-795. – **18. Machens A., U. Schneyer, H.J. Holzhausen et al. :** Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 2029-2034. – **19. Rohmer V., G. Vidal-Trecan, A. Bourdelot et al. :** Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation : a multicenter study of the Groupe Français d'Étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96** : E509-E518. – **20. Hyodo M., H. Nagai, N. Sata et al. :** Long-term survivor without recurrence after resection of simultaneous solitary pancreatic metastasis from thyroid medullary carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003, **50** : 1887-1888. – **21. Marcy P., J. Thariat, I. Peyrottes et al. :** Bilateral breast involvement in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009, **19** : 197-199. – **22. Vaughan A., J.R. Dietz, J.F. Moley et al. :** Metastatic disease to the breast : the Washington University experience. *World J Surg Oncol* 2007, **5** : 74. – **23. Ishitobi M., Y. Tamaki, J. Yamamura et al. :** Bilateral breast metastases of medullary thyroid cancer. *Breast J* 2004, **10** : 162. – **24. Nofech-Mozes S., R. Mackenzie, H.J. Kahn et al. :** Breast metastasis by medullary thyroid carcinoma detected by FDG positron emission tomography. *Ann Diagn Pathol* 2008, **12** : 67-71. – **25. Choi W.J., Y.Y. Lee, S. Kim et al. :** A case of medul-

lary thyroid carcinoma in which the skin metastasis was concurrently present and response occurred to chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2008, **40** : 202-206. – **26. Nashed C., S.V. Sakpal, S. Cherneykin et al.** : Medullary thyroid carcinoma metastatic to skin. *J Cutan Pathol* 2010, **37** : 1237-1240. – **27. Seiff B.D., S.R. Seiff** : Orbital metastasis from medullary thyroid carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008, **24** : 484-485. – **28. Bianciotto C.G., H.Y. Demirci, C.L. Shields et al.** : Simultaneous eyelid and choroidal metastases 36 years after diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008, **24** : 62-63. – **29. Pacini F., M.G. Castagna, C. Cipri et al.** : Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010, **22** : 475-485. – **30. Costante G., D. Meringolo, C. Durante 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** : 450-455. – **31. Scollo C., E. Baudin, J. Travagli et al.** : Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 2070-2075. – **32. Raue F., J. Kotzerke, D. Reinwein et al.** : Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma : evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Investig* 1993, **71** : 7-12. – **33. Machens A., P. Niccoli-Sire, J. Hoegel et al.** : Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003, **349** : 1517-1525. – **34. Modigliani E., R. Cohen, J.M. Campos et al.** : Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol* 1998, **48** : 265-273. – **35. Robinson B.G., L. Paz-Ares, A. Krebs A et al.** : Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 2664-2671. – **36. Mirallié E., J.P. Vuillez, S. Bardet et al.** : High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 779-788. – **37. Alwaheeb S., D. Ghazarian, S.L. Boerner et al.** : Cutaneous manifestations of thyroid cancer : a report of four cases and review of the literature. *J Clin Pathol* 2004, **57** : 435-438. – **38. Santarpia L., A.K. El-Naggar, S.I. Sherman et al.** : Four patients with cutaneous metastases from medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2008, **18** : 901-905. – **39. Palm S.E., D. Paridaens** : Posterior uveal metastases from medullary thyroid carcinoma. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2007, **27** : 115-116. – **40. Santarpia L., R.F. Gagel, S.I. Sherman et al.** : Diabetes insipidus and panhypopituitarism due to intrasellar metastasis from medullary thyroid cancer. *Head Neck* 2009, **31** : 419-423. – **41. Williams M.D., S.L. Asa, G.N. Fuller** : Medullary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland : an unusual site of metastasis. *Ann Diagn Pathol* 2008, **12** : 199-203. – **42. Salvati M., A. Frati, G. Rocchi et al.** : Single brain metastasis from thyroid cancer : report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2001, **51** : 33-40. – **43. Kabir S.M.R., M.S. Zafar, H.L. Brydon** : Intracranial metastasis from medullary carcinoma of the thyroid 25 years after primary surgery. *Br J Neurosurg* 2006, **20** : 169-172. – **44. Bertagna F., R. Giubbini, G. Savelli et al.** : A patient with medullary thyroid carcinoma and right ventricular cardiac metastasis treated by (90)Y-Dotatoc. *Hell J Nucl Med* 2009, **12** : 161-164. – **45. Desuter G., S. Schmitz, F. Jamar et al.** : Pharyngooesophagolaryngeal metastases of medullary thyroid carcinoma. A case report. *Ann Endocrinol* 2003, **64** : 448-452. – **46. Maroto P., M. Bellet, F. Cruz F et al.** : A woman with a unilateral adrenal mass. The adrenal metastasis of a medullary carcinoma of the thyroid. *Rev Clin Esp* 1995, **195** : 847-848. – **47. Gosnell J.E., J. Maa, O.H. Clark et al.** : Medullary thyroid carcinoma manifesting as an ovarian mass : case report and review of literature. *Endocr Pract* 2008, **14** : 351-357. – **48. Goulet-Salmon B., E. Berthe, S. Franc et al.** : Prostatic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia Type 2B. *J Endocrinol Invest* 2004, **27** : 570-573. – **49. Szavcsur P., M. Godény, G. Bajzik et al.** : Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005, **31** : 183-190. – **50. Chatal J.F., L. Campion, F. Kraeber-Bodéré et al.** : Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy : a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 1705-1711. – **51. Schlumberger M.** : Prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires. *Ann Endocrinol* 2011, **72** : 149-157. – **52. Barbet J., L. Campion, F. Kraeber-Bodéré et al.** : GTE study group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 6077-6084. – **53. Eisenhauer E.A., P. Therasse, J. Bogaerts et al.** : New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009, **45** : 228-247. – **54. Wells Jr S.A., J.E. Gosnell, J.F. Gagel et al.** : Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2010, **28** : 762-772. – **55. Wells Jr S.A., B.G. Robinson, J.F. Gagel et al.** : Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer :: a randomised double-blind phase III trial (ZETA). *International Thyroid Congress*, Paris, 2010 (Abstract OC021). – **56. Kurzrock R., S.I. Sherman, D.W. Ball et al.** : Activity of XL184 (cabozantinib), an oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011, **29** : 2660-2666. – **57. Schlumberger M., R. Elisei, L. Bastholt et al.** : For the motesanib thyroid cancer study group. Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009, **27** : 3794-3801. – **58. Ravaud A., C. De La Fouchardière, J. Asselineau et al.** : Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma : intermediate results of phase II trial THYSU. *Oncologist* 2010, **15** : 212-213.