

# LE CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE EN 2012 : QU'APPORTE LA CALCITONINE DE BASE EN L'ABSENCE DE TEST DE STIMULATION POUR LE DIAGNOSTIC, LE PRONOSTIC ET LE TRAITEMENT ?

par **Sandrine LABOUREAU-SOARES**<sup>1</sup> et **Vincent ROHMER**<sup>1,2</sup> (Angers)

- *Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est une maladie rare mais grave. Seul un diagnostic précoce à un stade infra clinique et l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur et des métastases peuvent permettre d'espérer une guérison. La calcitonine est un marqueur sensible et spécifique du CMT et son taux est proportionnel à l'étendue de la maladie. Elle permet de faire un diagnostic précoce, d'apprécier le pronostic pré et post opératoire et de suivre le malade sur le long terme. Toutefois, certaines autres situations pathologiques ou physiologiques peuvent être associées à une élévation modérée de la calcitonine (<30 à 50 pg/mL). C'est dans cette situation que le test à la pentagastrine était utilisé, car il permettait de sensibiliser l'interprétation du dosage de calcitonine.*
- *Des études récentes ont montré que la prise en charge des malades pouvait rester optimale, en l'absence de pentagastrine. L'analyse de la calcitonine pré et post opératoire, son évolution dans le temps (temps de doublement), l'existence d'une mutation de RET et le type de mutation, le statut ganglionnaire sont des éléments qui permettent d'orienter le geste thérapeutique et la surveillance des malades.*

**Mots-clé** : carcinome médullaire thyroïdien, calcitonine, diagnostic, pronostic, traitement.

## INTRODUCTION

Le carcinome médullaire thyroïdien est une tumeur rare qui représente 5 à 10 % des cancers thyroïdiens. Le plus souvent sporadique, il est héréditaire dans 25 % des cas et se caractérise alors par une mutation germinale autosomique dominante du proto oncogène RET (REarrangement during Transfection) qui code pour un récepteur transmembranaire tyrosine kinase. Le carcinome médullaire se développe aux dépens des cellules C thyroïdiennes productrices de calcitonine qui constitue ainsi un marqueur sensible et spécifique pour le dépistage, orientant le pronostic et permettant la surveillance des malades [1-3]. La calcitonine perd toutefois en sensibilité et spécificité dans les valeurs modérément élevées (30 à 50 pg/mL) : ce sont surtout dans ces cas douteux que le test de stimulation à la pentagastrine permettait au clinicien d'orienter son diagnostic. Actuellement, en l'absence de pentagastrine et d'autre test de stimulation évalué, les modalités de diagnostic et de surveillance du carcinome médullaire thyroïdien doivent être repensées.

## La calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique de 32 acides aminés produite et sécrétée par les cellules C (ou cellules parafolliculaires) thyroïdiennes d'origine neurectodermique qui représentent 1 % des cellules thyroïdiennes. Si son rôle en physiologie n'est que partielle-

ment connu, elle constitue un marqueur spécifique pour le diagnostic précoce des carcinomes médullaires thyroïdiens (CMT) et des hyperplasies des cellules C (HCC), bien qu'il soit décrit très rarement des carcinomes médullaires thyroïdiens (CMT) qui ne sécrètent pas de calcitonine. La calcitonine est d'autant plus élevée que la quantité des cellules C est importante ce qui est le cas des HCC et a fortiori des CMT. Chez les sujets génétiquement prédisposés, l'HCC constitue une lésion pré néoplasique à l'origine d'un micro carcinome médullaire puis du macro carcinome médullaire invasif [4]. Par contre, le potentiel malin de l'HCC des sujets non prédisposés n'est pas démontré.

Le prélèvement sanguin en vue d'un dosage de calcitonine doit être congelé (-4°C) afin d'éviter une dégradation rapide de la protéine. La mesure plasmatique de la calcitonine repose sur des techniques immunométriques qui utilisent des anticorps monoclonaux reconnaissant l'hormone mature monomérique (extrémités C et N-terminales). Il existe plusieurs trousse disponibles sur le marché en France qui sont plus sensibles que celles de la génération antérieure [5, 6]. La valeur normale de calcitonine dépend de la trousse utilisée et est habituellement inférieure à 10 ng/L (pg/mL) chez l'adulte. Cette valeur est celle retenue par le GTE (Groupe francophone d'étude des Tumeurs Endocrines) et établie avec les trousse ELSA et IRMA hCT Cis Bio International. Les trousse actuellement disponibles sur le marché font toujours référence à cette valeur, alors que la variabilité inter-méthodes et inter-laboratoires est élevée (figure 1) [6, 7]. A titre d'exemple la concentration de calcitonine dans un même échantillon selon le laboratoire et la technique peut donner des valeurs allant de 6.5 à 20.5 ng/L (contrôle de qualité PRO. BIO.QUAL mars 2006). Tous les dosages de calcitonine ne sont donc pas équivalents.

En dehors d'une maladie des cellules C, une élévation modérée de la calcitonine est décrite en cas d'hypergastrinémie, de maladie de Biermer, d'utilisation de médicaments anti-acide (inhibiteur de la pompe à proton), d'hypercalcémie, de pseudohypoparathyroïdie de type 1a, d'insuffisance rénale [8], de maladie infectieuse, de thyroïdite [9], de tumeur neuroendocrine extra-thyroïdiennes (bronchique ou digestive) [10], exceptionnellement en cas de cancer du sein ou de la prostate (tableau 1). La calcitonine peut être rarement et modérément élevée chez le sujet sain (0,3-4,5 %). Elle est corrélée à l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation tabagique possiblement et au sexe masculin (Figure 1).

<b>Facteurs liés au patient</b>
Sexe Age, poids (IMC)
<b>Facteurs liés à une tumeur endocrine extra thyroïdienne</b>
Tumeur carcinoïde bronchique ou digestive Tumeur pulmonaire à petites cellules Autre tumeur neuro-endocrine (dont le phéochromocytome)
<b>Facteurs d'origine fonctionnelle</b>
Hypergastrinémie (prise d'inhibiteur de la pompe à proton, gastrite atrophique, gastrinome) Insuffisance rénale Pseudohyperparathyroïdie de type 1A
<b>Par hyperplasie des cellules C réactionnelles</b>
A une maladie thyroïdienne auto-immune A un cancer thyroïdien différencié de souche vésiculaire Au tabac

**Facteurs liés aux dosages (interférence)**

Présence d'anticorps hétérophiles  
Sepsis (élévation massive de procalcitonine)

Tableau 1. Facteurs pouvant augmenter la calcitonine, autre que le CMT, d'après d'Herbomez [6].

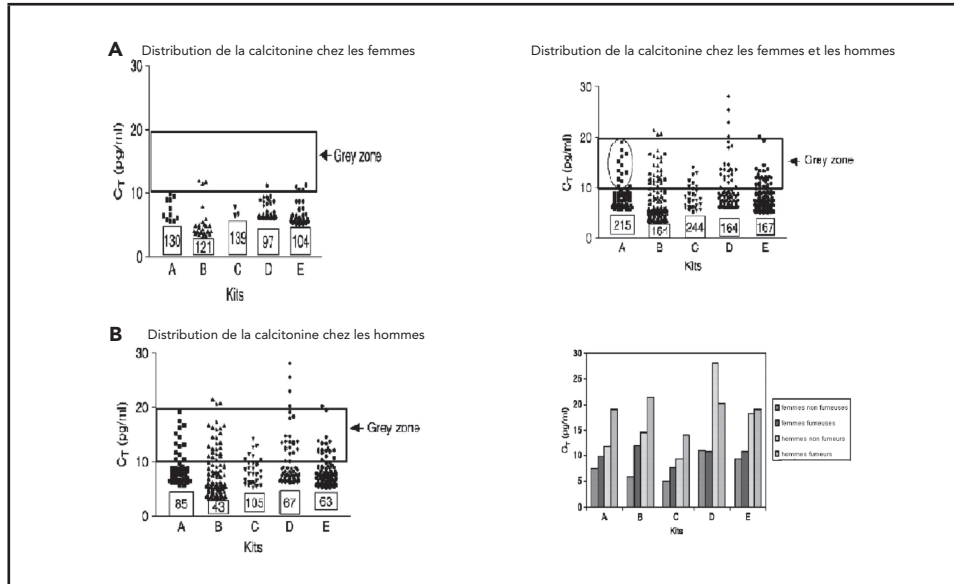


Figure 1. : **Distribution de la calcitonine basale en fonction du type de dosage, du sexe et du tabagisme, d'après d'Herbomez et coll [7]**

Trousse A : IRMA-hCT (CisBio International), trousse B : Advantage (Nichols Institute, San Clemente, CA, USA), trousse C : Immunité 2000 (DPC, La Garenne-Colombes, France), trousse D : Calcitonin-ELISA 7024 (Biomerica, Newport Beach, CA, USA), trousse E : CT-USA-IRMA, KIPO429 (Biosource, Nivelles, Belgium).

En 1991, Barbot et coll rapportaient les cas de 3 femmes âgées de 61, 63 et 65 ans opérées de la thyroïde devant une calcitonine basale élevée (respectivement à 12, 35 et 90 pg/mL) et stimulée après injection pentagastrine pour les deux premières d'entre elles (pic respectivement à 64 et 115 pg/mL). En post opératoire, la calcitonine s'était normalisée et l'examen anatomopathologique révélait une HCC dans un contexte de thyroïdite de Hashimoto [9]. L'association entre thyroïdite chronique lymphocytaire et HCC a été confirmée par d'autres publications et sur le plan histologique par Guyétant et coll qui trouvent 20 % d'HCC (définie par une densité des cellules C > 40 cellules/cm<sup>2</sup> et plus de 50 cellules C vues sur au moins 3 champs à fort grossissement) lors de l'examen de 112 thyroïdes avec lésions de thyroïdite chronique lymphocytaire (calcitonine préopératoire entre 12 et 90 pg/mL chez 4 patients) [11].

La glande thyroïde des hommes contient une plus grande quantité de cellule C comparée à celle des femmes. Une HCC est trouvée chez 33 % des adultes lors d'autopsie et majoritairement chez les hommes : 43 % versus 15 % chez les femmes [12]. Ces résultats anatomopathologiques expliquent probablement que le taux de calcitonine soit supérieur chez l'homme par rapport à celui constaté chez la femme [13, 14]. En comparant 26 patients avec un goitre contenant un CMT occulte et 74 patients avec un goitre au sein duquel existait seulement une HCC, Machens et coll trouvent une valeur prédictive positive

(VPP) pour le CMT chez la femme de 89 % pour une calcitonine à partir de 15 pg/mL et de 100 % à partir 40 pg/mL et chez l'homme de 100 % pour une calcitonine à partir de 80 pg/mL [13]. Chez l'homme, les CMT sont quatre à huit fois moins fréquents que chez la femme pour une valeur de calcitonine inférieure ou égale à 50 pg/mL (tableau 2) [13]. On retrouve toujours cette différence quelles que soient les méthodes de dosage utilisées.

Enfin, la calcitonine est physiologiquement plus élevée chez les jeunes enfants comparativement aux adultes et en particulier pendant la première semaine de vie et chez les enfants prématurés. Basuyan et coll ont établi sur 150 enfants la limite supérieure de la calcitonine (Nichols Institute Diagnostics) à 40 ng/L avant 6 mois, à 15 ng/L entre 6 mois et 3 ans et identique à celle de l'adulte au-delà de 3 ans (dans cette étude, la calcitonine est normale si inférieure à 5 ng/L chez les femmes et inférieure à 12 ng/L chez les hommes) [15].

	Femmes (n=26)					Hommes (n=74)				
	Seuil de calcitonine basale (pg/mL)					Seuil de calcitonine basale (pg/mL)				
Immulite 2000 Assay	10	15	20	40	80	20	40	60	80	100
Sensibilité (%)	89	89	83	67	33	50	13	13	13	13
Spécificité (%)	25	75	75	100	100	65	96	99	100	100
VPP (%)	73	89	88	100	100	15	25	50	100	100
VPN (%)	50	75	67	57	40	92	90	90	90	90

Tableau 2. **Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) du seuil de calcitonine basale pour le CMT, d'après Machens et coll. (13)**

## Diagnostic du carcinome médullaire thyroïdien

### 1) Carcinome médullaire thyroïdien sporadique

Le pourcentage de CMT découvert devant une pathologie nodulaire thyroïdienne est de l'ordre de 0,4 % (tableau 3) et peut être inférieure si on exclut les études prenant en compte des patients génétiquement prédisposés [16]. Bien que peu fréquent, le CMT reste une maladie grave, au pronostic incertain au stade métastatique et ce malgré le développement de nouvelles thérapeutiques très prometteuses. Seul le diagnostic précoce à un stade infraclinique permet un traitement chirurgical d'emblée optimal et d'espérer une guérison ou améliorer significativement la survie [2].

Alors qu'une calcitonine basale normale exclut presque certainement un CMT en dehors de certaines tumeurs millimétriques [17] [14, 18], le diagnostic est très probable en cas de pathologie nodulaire thyroïdienne lorsque la calcitonine est supérieure à 100 pg/mL pour certains [19] ou 64 pg/mL pour d'autres [20] ; par contre, il est rare pour une valeur inférieure à 20 pg/mL. L'analyse des résultats des données de 5817 patients avec nodule thyroïdien, sans antécédent familial, montre une VPP de CMT (histologiquement prouvé) de 100 % lorsque la calcitonine basale (Nichols Advantage Calcitonin Chemilu-

minescence assay, San Juan Capistrano, CA) est supérieure à 100 pg/mL, de 25 % lorsque la calcitonine basale est comprise entre 50 et 100 pg/mL (VPP de l'HCC de 25 %) et de 8.3 % lorsque la calcitonine basale est comprise entre 20 et 50 pg/mL (VPP de l'HCC de 10.5 %). Dans cette étude, tous les patients avec une calcitonine basale supérieure à 100 pg/mL ont été opérés et pour les autres, seulement lorsque le pic de calcitonine après pentagastrine était supérieur à 100 pg/mL [3]. Dans l'étude de Scheuba et coll portant sur 260 patients thyroïdectomisés avec une calcitonine basale (IRMA-Cis-Bio International, Gif-Sur-yvette, France) supérieure à 10 pg/mL et après pentagastrine supérieure à 100 pg/mL, 100 % des patients avec une calcitonine supérieure ou égale à 64 pg/mL avaient un CMT, 20 % des patients pour une calcitonine entre 10 et 64 pg/mL et inférieur à 560 pg/mL après pentagastrine et 52 % des patients avec une calcitonine entre 10 et 64 pg/mL et supérieur à 560 pg/mL après pentagastrine [20]. Chambon et coll ont mis en évidence un CMT dans 100 % des cas lorsque la calcitonine (IRMA-hCT ; Cis-Bio International, Gif-Sur-yvette, France) est supérieure à 60 pg/mL et dans 11 % des cas lorsqu'elle est comprise entre 10 et 59 pg/mL (89% d'HCC) ; dans cette étude, les résultats du test à la pentagastrine n'ont pas aidé au diagnostic [18]. La calcitonine préopératoire a permis de dépister 100 % des CMT supra centimétriques, la sensibilité était de 99,3 % pour les CMT infra centimétriques [18].

Auteurs	Nombre de cas	CMT (n)	CMT (%)	CMT < 10mm [n (%)]
Herrmann <i>et coll</i>	1007	2	0.2	0 (0%)
Rink <i>et coll</i>	21,928	28	0.13	15 (54%)
Costante <i>et coll</i>	5817	15	0.2	4 (27%)
Vierhapper <i>et coll</i>	10,157	32	0.3	10 (31%)
Gibelin <i>et coll</i>	5018	29	0.57	13 (45%)
Elisei <i>et coll</i>	10,864	44	0.4	Non connu
Karanikas <i>et coll</i>	195	0	0.0	
Lacobone <i>et coll</i>	7276	45	0.6	26 (58%)
Hahm <i>et coll</i>	1448	10	0.7	5 (50%)
Ozgen <i>et coll</i>	773	4	0.5	Non connu
Henry <i>et coll</i>	3384	24	0.7	11 (46%)
Kaserer <i>et coll*</i>	667	19	2.8	Non connu
Vierhapper <i>et coll</i>	1062	6	0.6	3 (50%)
Niccoli <i>et coll</i>	1167	14	1.2	8 (57%)
Pacini <i>et coll</i>	1385	8	0.7	1 (12%)
<b>Total</b>	<b>71,948</b>	<b>280</b>	<b>0.39</b>	

Tableau 3. Principales études proposant un dosage systématique de calcitonine devant un nodule thyroïdien, d'après Daniels (16).

\* dans cette étude les patients ont une calcitonine élevée en base ou après stimulation.

L'interprétation de la calcitonine doit certes prendre en compte sa valeur absolue mais aussi le contexte clinique et la trousse de dosage. En effet, comme vu précédemment, la valeur seuil de calcitonine diffère selon le sexe (tableau 2) [13] et doit être interprétée en fonction des pathologies associées (tableau 1). Dans une étude anatomopathologique rétrospective publiée en 2003, sur 66 patients opérés avec un goitre nodulaire et une élévation modérée de la calcitonine (entre 10 et 30 pg/mL), 100 % des femmes avaient un CMT contre seulement 19 % des hommes (pour 81 % des hommes, il s'agissait d'une HCC) [14]. Devant une calcitonine élevée mais à moins de 100 pg/mL, le risque d'avoir un CMT est statistiquement supérieur pour une femme comparativement à un homme [18]. Dans le cas du CMT, la cytologie thyroïdienne est souvent prise à défaut [2, 3] [21].

L'association forte entre CMT et calcitonine inciterait à son dosage systématique devant tout nodule thyroïdien ; un diagnostic précoce permettant de diminuer sa morbidité. Jusque là, le dépistage systématique du CMT était largement proposé par les sociétés savantes européennes probablement car les premières études ont été faites en Europe [1] et que le test de stimulation à la pentagastrine, non disponible aux Etats-Unis et au Canada [16], permettait de sensibiliser la calcitonine basale et donc aidait à la sélection de patients à fort risque de CMT.

En 2009, l'American Thyroid Association (ATA) précise qu'en cas de dosage de calcitonine, une valeur supérieure à 100 pg/mL est suspecte et nécessite un traitement approprié [22]. Plus récemment, l'European Thyroid Association (ETA), en collaboration avec l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et l'Associazione Medici Endocrinologi italienne (AME), préconise le dosage de calcitonine seulement en cas de suspicion clinique de CMT ou NEM2 et/ou en cas d'histoire familiale, où lorsque la ponction cytologique suggère un CMT et en préopératoire d'une thyroïde nodulaire [23]. En définitive, le dosage systématique devant tout nodule reste controversé [24].

En effet, pour qu'un dépistage soit reconnu, il doit répondre à certains critères : avoir une sensibilité et spécificité élevées, permettre un diagnostic précoce, diminuer la morbidité et la mortalité et être économiquement rentable [25]. La calcitonine est sensible pour le dépistage du CMT [3, 20], elle permet un diagnostic précoce de la maladie et des études européennes et américaines récentes ont montré que le coût de ce dépistage était acceptable [26, 27] même si un CMT est rarement découvert lors de l'exploration d'un nodule thyroïdien, en l'absence d'antécédent familial [2, 3, 26], et que toute élévation de la calcitonine n'est pas synonyme de CMT. Le dépistage précoce du CMT devrait permettre aussi une réduction de la morbidité, ce qui est réel, mais aussi de la mortalité ce qui reste à démontrer. L'histoire naturelle du micro CMT sporadique n'est pas connue et une petite proportion d'individu présentant un CMT occulte décèderont d'autre chose [28].

La Société Française d'Endocrinologie (SFE) s'est récemment positionnée sur ce sujet. Elle propose le dosage de la calcitonine au minimum dans un contexte de CMT héréditaire, de symptômes (flush, diarrhée motrice), en cas de suspicion de nodule malin (clinique, échographique ou cytologique), avant toute intervention chirurgicale pour nodule [29]. Il est précisé que la mesure de la calcitonine peut s'envisager une fois, lors de l'évaluation initiale d'un nodule. Les résultats doivent être interprétés en fonction de la taille du nodule, des facteurs majorant le taux de calcitonine (insuffisance rénale, sexe, âge, tabagisme...), des résultats cytologiques (aidé par la mesure de la calcitonine sur le liquide de rinçage). Lorsque la calcitonine est modérément élevée ( $\leq 15$  pg/mL chez la

femme et  $\leq 30$  pg/mL chez l'homme), il est recommandé d'effectuer un contrôle 3-12 mois plus tard et d'envisager une chirurgie pour un taux  $> 50$  pg/mL ou en cas de progression, une surveillance en cas de stabilité et l'arrêt de la surveillance en cas de diminution (tableau 4) [29].

Pour	Contre
Diagnostic préopératoire du CMT permet une chirurgie d'emblée adaptée et potentiellement curable	
Stade latent du CMT reconnaissable	
Histoire naturelle des CMT héréditaires connue	Histoire naturelle des CMT sporadiques non connue
La chirurgie est le seul traitement efficace	
Le dosage de calcitonine est performant, sensible et acceptable	Le dosage de calcitonine est peu spécifique
	Ce n'est pas un problème de santé publique car prévalence faible
	Il n'est pas démontré que le dépistage fait baisser mortalité par CMT
	Sur médicalisation des patients ayant un taux modérément élevé
Etudes coûts/bénéfices en faveur	Etudes coûts/bénéfices non prises en compte pour les microCMT occulte

Tableau 4. **Pour ou Contre le dépistage du CMT devant un nodule thyroïdien, d'après Wémeau [29] et d'Herbomez [6].**

\* dans cette étude les patients ont une calcitonine élevée en base ou après stimulation.

## 2) Carcinome médullaire thyroïdien familial

Alors que le dépistage systématique du CMT devant un nodule thyroïdien dans la population générale est largement controversé comme évoqué ci-dessus, son intérêt est unanimement reconnu lorsqu'il s'inscrit dans un contexte familial.

Chez les apparentés avec une mutation de RET connue, la valeur de la calcitonine, avec le génotype, constitue un élément important pour décider du moment le plus adéquat pour une chirurgie prophylactique [25, 30] (cf plus loin).

## 3) Les tests de stimulations

Bien que le dosage de la calcitonine soit sensible et spécifique du CMT, il a été décrit des faux positifs et de même des faux négatifs dans les valeurs basses, lors de la surveillance des apparentés d'une famille de CMT. Ce sont pour ces cas que les tests de stimulation ont été initialement développés.

### 3.1 Le test à la Pentagastrine :

La pentagastrine est un analogue de la gastrine. Son utilisation était très répandue en Europe pour le diagnostic et la surveillance des CMT. En l'absence d'histoire familiale, un

pic de calcitonine supérieur à 100 pg/mL oriente vers le diagnostic préopératoire de CMT, une réponse entre 30 et 100 pg/mL est suspecte et un pic inférieur à 30 pg/mL est peu en faveur d'un CMT [1]. En cas de CMT connu non guéri, une faible réponse suggère une différenciation tumorale [31]. Le test à la pentagastrine qui posait le problème de sa mauvaise tolérance et de ses contres indications, n'a jamais été disponible aux Etats Unis et ne l'est plus en Europe.

Des études récentes remettent d'ailleurs en question son intérêt. Le test à la pentagastrine, en comparaison à la calcitonine basale, n'a pas aidé au diagnostic préopératoire de CMT chez 2733 patients pour lesquels une thyroïdectomie était envisagée [18]. Dans un travail rétrospectif multicentrique du GTE sur 170 sujets apparentés porteurs d'une mutation de RET, âgés de 0.6 à 20 ans, les facteurs prédictifs conduisant à proposer une intervention chirurgicale sont la classe D de l'ATA, le diamètre de la tumeur (seuil de 10 mm), l'existence de ganglions métastatiques, l'âge, mais surtout la calcitonine basale (seuil inférieur à 30 ng/L : sensibilité de 100 % et spécificité de 82 %). Le test à la pentagastrine n'apporte rien au diagnostic de CMT et ne prédit pas le pronostic contrairement à la calcitonine basale pré opératoire [30].

### 3.2 Le test à l'oméprazole :

En 1997, Erdogan et coll stimulent la gastrine endogène par de l'oméprazole (40 mg per os par jour en deux prises pendant 3 jours). Ils constatent une élévation significative de la calcitonine en cas de CMT connu et chez les apparentés de NEM2A. Dans cette étude, chez les sujets sains, la calcitonine est inférieure à 30 ng/L dans 86 % des cas (43 sujets sur 50 étudiés) et inférieure à 42 ng/L dans 96 % des cas (48 sur 50), malheureusement il n'y a pas eu systématiquement de contrôle histologique [32]. Le pic de calcitonine est après ingestion d'oméprazole inférieur à celui constaté après injection de pentagastrine chez les sujets sains et chez les malades [33] : il est supérieur à 100 ng/L après pentagastrine chez 100 % des malades (20 patients) contre 40 % des malades sous oméprazole [33]. Les auteurs concluent à la supériorité du test à la pentagastrine en comparaison au test à l'oméprazole qui toutefois pouvait s'avérer intéressant en cas de contre indication à l'injection de pentagastrine et dont l'interprétation doit prendre en compte la réponse de la gastrine à l'oméprazole.

### 3.3 Le test de charge calcique :

La perfusion de calcium augmente en quelques minutes la calcitonine en cas de CMT [34]. Chez les sujets sains, le pic de calcitonine obtenu 2 minutes après l'injection de 2,5 mg/kg de gluconate de calcium 10 % (10 ml/min) est significativement plus important qu'après injection de pentagastrine (hommes :  $50.7 \pm 42.5$  pg/mL versus  $13.9 \pm 12.4$  pg/mL ; femmes :  $25.1 \pm 25.8$  pg/mL versus  $5.3 \pm 7.8$  pg/mL) et les non répondeurs sont moins importants dans le groupe calcium (5%) versus le groupe pentagastrine (32%) [35]. Dans cette étude, la réponse au test de charge en calcium diffère selon le sexe (plus importante chez les hommes que chez les femmes) mais est indépendante de l'âge, du poids, de la taille, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du volume thyroïdien [35]. D'après Costante et coll, le pic de calcitonine est identique après pentagastrine et charge calcique chez les patients avec un CMT ou une HCC (données non publiées) [3]. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Colombo et coll de 2012 portants sur 146 sujets : les pics de calcitonine après injection de calcium (25 mg/kg dans cette étude) et de pentagastrine sont corrélés (figure 2) [36]. Les auteurs identifient les valeurs limites de calcitonine basale



et après stimulation qui permettent de différencier les sujets normaux, les HCC et les CMT, en fonction du sexe (tableau 5) [36]. L'intensité et la durée des effets secondaires sont moins importantes lors du test de charge en calcium (sensation de chaleur, flush et des paresthésie des extrémités et des lèvres) que lors du test à la pentagastrine [36]. Le test de charge calcique pourrait être une bonne alternative au test à la pentagastrine, avec une meilleure tolérance ; toutefois les valeurs de référence du test restent à préciser par d'autres études, de même que son intérêt.

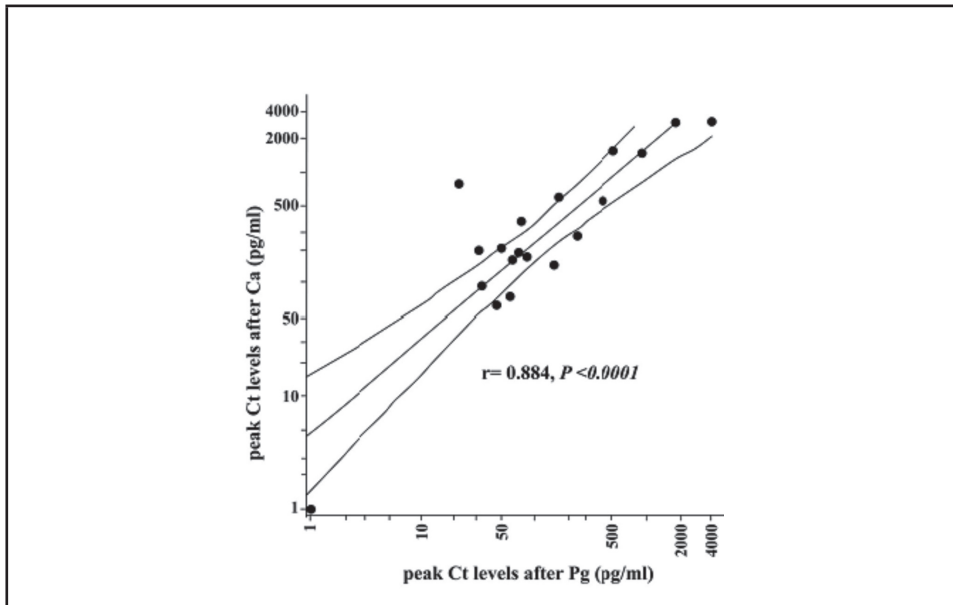


Figure 2. : **Corrélation entre le pic de calcitonine après test à la pentagastrine et après test de charge en calcium, d'après Colombo et coll [36].**

		Calcitonine basale (pg/mL)							Calcitonine après stimulation (pg/mL)						
		CT*	Se	Sp	VPP	VPN	IC95%	AUC	CT*	Se	Sp	VPP	VPN	IC95%	AUC
Femmes	N+HCC vs CMT	18.7	100	100	100	100	0.839-1	1	184	100	92.8	6.6	100	0.804-1	0.980
	N vs HCC+CMT	2	100	100	100	100	0.839-1	1	32.6	100	100	100	100	0.839-1	1
Hommes	N+HCC vs CMT	68	100	100	100	100	0.782-1	1	1620	75	100	100	99.9	0.678-0.998	0.932
	N vs HCC+CMT	4.6	100	100	100	100	0.782-1	1	192	90.91	100	100	100	0.745-1	0.977

Tableau 5. **Valeurs seuil de calcitonine basale et après stimulation calcique en fonction du sexe et permettant de différencier les sujets normaux ou porteurs d'une HCC des sujets atteint de CMT et les sujets normaux des sujets porteurs d'une HCC ou d'un CMT, d'après Colombo et coll [36].**

N : sujet normal ; HCC : Hyperplasie des cellules C ; CMT : carcinome médullaire de la thyroïde. CT : calcitonine ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC : intervalle de confiance ; AUC : aire sous la courbe.

\* p < 0.0001.

## Pronostic du carcinome médullaire thyroïdien

### 1) Calcitonine préopératoire

#### a) Prédiction de la taille tumorale ?

Une étude rétrospective multicentrique du GETC (GTE) chez 226 patients, a mis en évidence une corrélation entre le plus grand diamètre de la tumeur principale et le taux de calcitonine : lorsque la calcitonine est supérieure à 1000 pg/mL (ELSA-hCT kit, Cis-Bio Industries) la tumeur mesure en moyenne 2,5 cm. Lorsque la calcitonine est inférieure à 1000 pg/mL la tumeur mesure en moyenne 0.7 cm. Si la calcitonine est inférieure à 100 pg/mL : 0.3 cm en moyenne, contre 2 cm en moyenne pour les taux supérieurs à 100 pg/mL (figure 3) [37]. Ces résultats sont confirmés par d'autres auteurs [38, 39]. La calcitonine préopératoire est donc corrélée de façon significative à la taille du CMT [39] et en particulier au plus grand diamètre de la tumeur principale que l'on soit en présence d'un cas sporadique ou familial [37].

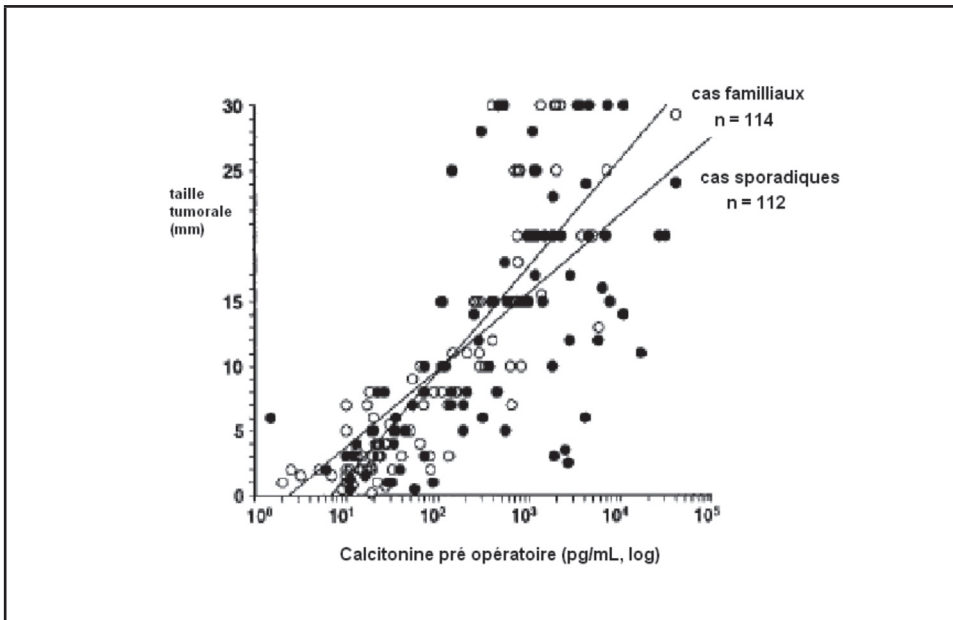


Figure 3. : **Corrélation entre la calcitonine préopératoire et le plus grand diamètre de la plus grosse tumeur, d'après Cohen et coll [37].**

#### b) Prédiction de l'envahissement ganglionnaire ?

Le CMT métastatique progresse d'abord dans le compartiment ganglionnaire cervical central puis dans le compartiment latéral homolatéral et ensuite dans le compartiment latéral controlatéral [39].

Ganglions métastatiques, taux de calcitonine et taille de la tumeur :

Le risque d'extension ganglionnaire de la maladie augmente avec la taille de la tumeur initiale [40]. Dans une étude rétrospective et multicentrique publiée en 2001 par Yip et

coll, il existe une corrélation entre la taille de la tumeur et l'existence de métastase ganglionnaire après ajustement sur la calcitonine préopératoire (1.5 ganglions cervicaux métastatiques pour une tumeur de moins de 0.8 cm et 7.9 ganglions métastatiques pour une tumeur de plus de 3 cm) [39]. Dans l'étude de Machens, 0.8 ganglions cervicaux étaient envahis pour une tumeur de moins de 0.5 cm contre 16.8 ganglions envahis pour une tumeur supérieure à 2 cm [40]. L'analyse rétrospective de 101 malades atteints de CMT traités par thyroïdectomie totale et curage, publiée en 2003 par Scollo et coll, confirme la fréquence des métastases ganglionnaires (55 % des patients). Tous les compartiments (homo ou controlatéraux) sont impliqués avec la même fréquence que la tumeur s'inscrive dans un contexte familial ou soit sporadique, qu'elle soit unilatérale (20 % de métastases ganglionnaires controlatérales) ou bilatérale. Dans cette étude, la présence de métastase ganglionnaire n'est pas corrélée à la taille de la tumeur et le nombre de métastases ganglionnaires est prédictif de la normalisation postopératoire de la calcitonine. Pour ces raisons, les auteurs préconisent pour les malades, une thyroïdectomie totale associée à un curage bilatéral [41].

La calcitonine basale permet d'évaluer avant la chirurgie la masse tumorale, l'étendue des métastases ganglionnaires ou à distance, et permet ainsi d'orienter le geste opératoire. Dans l'étude de Giraudet et coll, les explorations morphologiques n'ont mis en évidence aucune lésion secondaire pour une calcitonine médiane à 196 pg/mL, mais des métastases ganglionnaires loco régionales pour une calcitonine médiane à 565 pg/mL, une métastase viscérale pour une calcitonine médiane à 1510 pg/mL, deux à quatre métastases viscérales pour une calcitonine médiane à 18450 pg/mL [42].

#### Sites des ganglions métastatiques et calcitonine :

Il pourrait exister une corrélation entre la calcitonine basale préopératoire, la présence et la localisation des ganglions métastatiques : à 20 pg/mL, la calcitonine peut être associée à des métastases ganglionnaires centrales homolatérales ; à 50 pg/mL à des ganglions centraux bilatéraux et dans l'aire latérale du côté du CMT ; à des ganglions centraux et homo et controlatéraux, à 200 pg/mL et à des localisations dans toutes les aires ganglionnaires et de plus médiastinales pour une calcitonine au-delà de 500 pg/mL, [40]. Toutefois, pour certains, l'atteinte du compartiment central est associée dans 81 % des cas à une atteinte du territoire homolatéral [39] et dans l'étude de Scollo et coll, il était décrit des métastases controlatérales à la tumeur même pour des taux modestes de calcitonine [41]. Aucune étude prospective n'a en fait évalué l'étendue de la maladie loco régionale, rapportée au taux de calcitonine préopératoire.

#### c) Autres facteurs pronostiques

En dehors de la calcitonine préopératoire, le stade TNM paraît le facteur pronostique le plus important. En 1998, sur 899 malades, Modigliani et coll montraient que le seul facteur prédictif de rémission biologique est le stade de la maladie au moment de l'intervention chirurgicale [43], d'où l'importance d'un diagnostic précoce des formes familiales mais aussi des formes sporadiques. La survie à 10 ans est de 100 % au stade 1, 93 % au stade 2, 71 % au stade 3 et 21 % au stade 4, selon la 6ème classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC 6th) [44]. Les autres facteurs pronostiques identifiés sont l'âge avancé et les formes sporadiques (associées à un diagnostic plus tardif).

#### d) Calcitonine préopératoire chez les apparentés mutés pour RET

Dans les formes familiales, le phénotype du CMT est fonction du génotype. Pour exemple, la mutation du codon 918 dans la NEM2B (Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2B) est responsable d'une maladie plus agressive (apparition du CMT dès les premiers mois de la vie) (classe D de l'ATA) ; à l'inverse les patients avec des mutations de la classe A de l'ATA peuvent exprimer le CMT au-delà de 10 ans. L'analyse rétrospective et multicentrique du GTE à partir de 170 dossiers de patients de moins de 20 ans apparentés opérés entre 1977 et 2006 montre que la rémission est corrélée au stade TNM au moment de l'intervention chirurgicale. Celui-ci est lui-même corrélé au génotype de la classe D et pour les autres classes au taux préopératoire de la calcitonine ( $\leq 30$  ng/L) et pour une moindre part à l'âge inférieur à 10 ans (figure 4) [30]. Le taux de calcitonine préopératoire chez les apparentés RET positifs doit donc être analysé avec attention pour les classes génotypiques A, B, C.

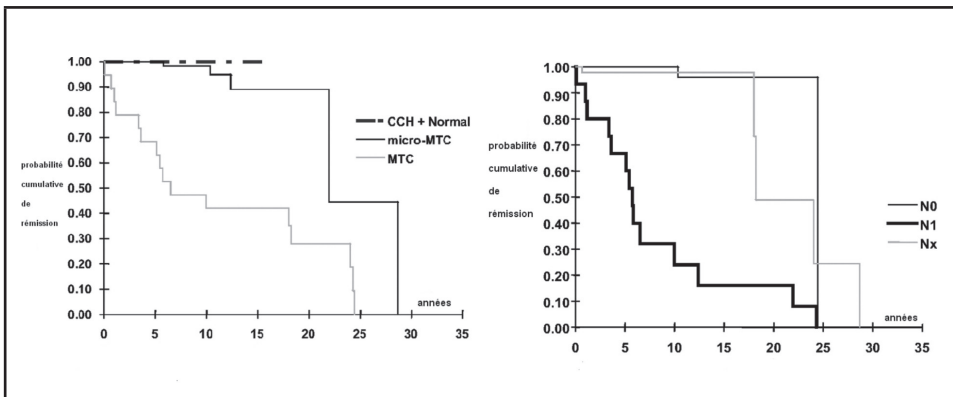


Figure 4. : **Probabilité cumulative de rémission du CMT, en fonction de la tumeur initiale (graphique de gauche) et du statut ganglionnaire (graphique de droite) chez 161 apparentés avec mutation de RET, d'après Rohmer et coll [30].**

## 2) Calcitonine post opératoire

Le dosage de la calcitonine après la chirurgie évalue la persistance de la maladie ou la rémission [45]. La demi-vie de la calcitonine est d'environ 30 heures. Habituellement, la calcitonine se normalise dans les cinq jours qui suivent la thyroïdectomie totale pour CMT, en l'absence d'extension extra thyroïdienne de la tumeur. Toutefois, la normalisation peut être plus tardive si la calcitonine préopératoire est élevée ou chez certain patient. La calcitonine post opératoire est réellement interprétable 2 à 3 mois après la chirurgie [19].

#### a) Relation entre la calcitonine préopératoire et la calcitonine postopératoire

En per opératoire (30 minutes après l'exérèse tumorale), une diminution de 50 % de la calcitonine par rapport à la valeur préopératoire (Chemiluminescence, DiaSorin Inc., Stillwater, MN), semble prédictive d'une rémission complète de la maladie avec une sensibilité et une spécificité de 100 %, sur un suivi moyen de 66 mois [46]. Pour ces auteurs, le monitoring per opératoire de la calcitonine permettrait d'étendre le curage

ganglionnaire aux autres compartiments si la diminution per opératoire de la calcitonine est modérée [46].

A distance de l'intervention, la normalisation de la calcitonine est corrélée à sa valeur pré opératoire et au stade TNM [39]. Si la calcitonine préopératoire est inférieure à 50 pg/mL, elle sera normalisée dans 97 % des cas en post opératoire [37] et pour certains, une valeur supérieure à 500 pg/mL est le meilleur paramètre de non rémission biologique post opératoire [38]. La calcitonine post opératoire est indétectable dans 62 à 95 % des cas en l'absence de ganglion métastatique et dans 10 à 32 % des cas en présence de ganglions métastatiques [38, 47]. Chez les apparentés RET positifs, la calcitonine préopératoire est le facteur prédictif le plus important de sa normalisation en post opératoire suivi du stade TNM [30, 39].

#### **b) Valeur de la calcitonine post opératoire**

En post opératoire, une calcitonine indétectable est très en faveur d'une rémission complète et est associée à une survie de 97.7 % à 10 ans [43]. Dans ce cas, la surveillance reposera sur un dosage semestriel pendant les 3 ou 4 premières années puis sur un dosage annuel [45]. Mais le taux de calcitonine peut varier de 30 % entre deux dosages, indépendamment de toute évolution de la maladie ; il faut donc savoir renouveler cet examen.

En revanche, une calcitonine détectable en post opératoire témoigne d'une maladie résiduelle. Une calcitonine inférieure à 150 pg/mL est plutôt en faveur d'une maladie résiduelle cervicale et est rarement associée à des métastases à distance [19, 42].

### 3) Calcitonine et surveillance à long terme

#### **a) Temps de doublement de la calcitonine post-opératoire**

Miyauchi et coll sont les premiers en 1984 à mettre en évidence une relation entre le temps de doublement de la calcitonine (TDC), la récurrence et la survie en cas de CMT [48]. Dans une étude rétrospective multicentrique publiée en 2005, portant sur 65 malades issus de la cohorte du GTE et suivis en moyenne pendant 9,6 ans (6 mois à 29.5 ans), Barbet et coll montrent une corrélation entre la survie des malades (non guéris par la chirurgie) et le TDC : tous les patients étaient en vie en fin d'étude si leur TDC était supérieur à 2 ans alors que la survie était de 6 mois à 13,3 ans lorsque le TDC était inférieur à 6 mois. Les auteurs définissent trois groupes pronostiques en fonction du TDC : un groupe à faible risque (TDC > 2 ans), un second à risque intermédiaire (TDC = 6 mois à 2 ans) et un troisième à haut risque (TDC < 6 mois). Dans ce travail, il n'y a pas de corrélation entre la survie et le taux basale de calcitonine mais le TDC est le facteur pronostic, indépendant des autres facteurs déjà identifiés (caractère familiale ou sporadique du CMT ou stade TNM) [49]. Les résultats de l'étude de Giraudet et coll sont similaires : le TDC et de l'ACE (Antigène Carcino Embryonnaire) sont significativement plus courts en cas de maladie progressive, définie ici selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), par rapport à une maladie stable (TDC de 12 mois en cas de maladie progressive versus 48 mois pour une maladie stable,  $p < 0,0001$ ) [42]. Ainsi, si le taux de calcitonine reflète la masse tumorale, son temps de doublement est fortement corrélé à l'évolutivité de la maladie et donc au pronostic. Cette information ne peut toutefois pas être connue lors de la prise en charge initiale du malade ou en post opératoire immédiat, elle ne le sera qu'au cours de la surveillance du patient [50].

## b) Procalcitonine

Le précurseur de la calcitonine, la procalcitonine, aide à la prise en charge des sepsis sévères mais est aussi élevée en cas de CMT. Son principal avantage par rapport à la calcitonine est l'absence d'isoforme pouvant sous-estimer les résultats et sa grande stabilité préanalytique [51].

Le rapport procalcitonine/calcitonine est corrélé à la survie sans progression de la maladie (figure 5) [52]. Dans cette étude, le rapport procalcitonine/calcitonine est le seul facteur de risque indépendant de progression du CMT ( $p=0,01$ ), indépendamment des autres facteurs qui ne paraissent pas ici significatifs (âge, sexe, hérédité, calcitonine et procalcitonine) ; il est un indice témoignant de la survie sans progression [52]. L'intérêt du rapport procalcitonine/calcitonine est son évaluation rapide, après la chirurgie, au contraire du temps de doublement de la calcitonine dont l'appréciation peut nécessiter plusieurs mois [52]. Ce travail est néanmoins à confirmer.

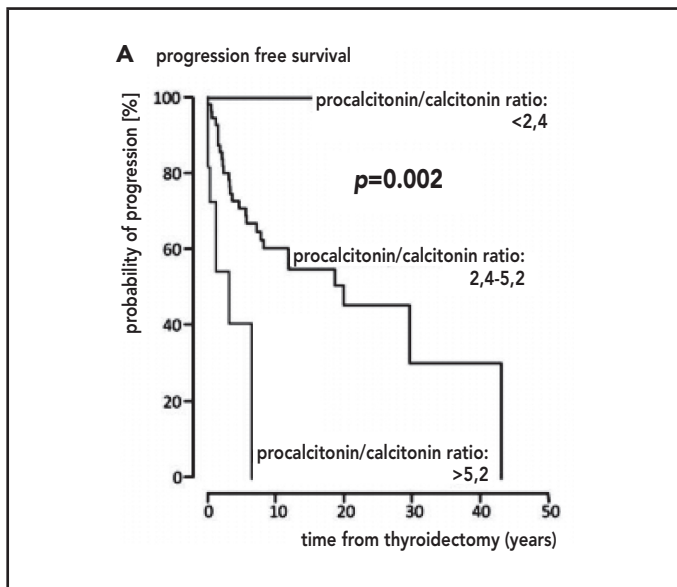


Figure 5. : **Survie sans progression après traitement chirurgical pour un CMT, fonction du rapport procalcitonine/calcitonine, d'après Walter [52].**

## Calcitonine et traitement

Le CMT est difficile à guérir si il est pris en charge tardivement car la maladie est alors souvent étendue (ganglion ou métastases à distance). Le traitement du CMT est chirurgical et il doit permettre l'exérèse complète de la maladie cervicale, après avoir éliminé un phéochromocytome associé. La survie à long terme dépend de la qualité du geste opératoire initial.

La thyroïdectomie totale est indiquée dans les formes sporadiques et familiales car le CMT est bilatéral dans 30 % des cas sporadiques et que l'HCC est bilatérale dans les cas familiaux.

### 1) Traitement des formes sporadiques ou des cas index des formes familiales

En cas de forme apparemment sporadique, le curage ganglionnaire systématique repose sur la notion de métastases ganglionnaires cervicales très fréquentes [41]. En l'absence d'adénopathie cervicale suspecte, il peut être proposé un curage prophylactique du compartiment central. Sinon, le curage ganglionnaire sera étendu aux compartiments latéraux [45]. 20 % des CMT unilatéraux se compliquent néanmoins de métastases ganglionnaires controlatérales [41].

Machens et coll proposent d'étendre le geste opératoire initial en fonction de la calcitonine basale préopératoire afin de limiter la morbidité (hypoparathyroïdie transitoire 22 % ou définitive 5.7 %, paralysie récurrentiel transitoire 5 % ou définitive 2.3 %; syndrome de Claude Bernard Horner 0.3 %; paralysie phrénique unilatéral 0.3 %; ré intervention pour hémorragie 3.3 %, fistule lymphatique 2.3 %, infection 1 %) due aux chirurgies étendues. En effet, lorsque la calcitonine n'est que peu élevée, inférieure à 20, 40 [40] ou 50 pg/mL [39], les ganglions cervicaux métastatiques ne sont pas présents. Machens et Drall proposent une thyroïdectomie et un curage systématique central et latéral bilatéral seulement si la calcitonine est à plus de 200 pg/mL ou en cas de ganglion suspect sur l'échographie cervicale ; pour des valeurs inférieures, le curage latéral controlatéral pourrait être reporté [40].

### 2) Traitement des apparentés des formes familiales

Dans le cas d'une forme familiale de CMT, il est préconisé une thyroïdectomie totale prophylactique des apparentés porteurs de la mutation de RET. Le moment le plus opportun pour la chirurgie, complétée par un curage ganglionnaire central, repose partiellement sur le type de mutation et à présent en grande partie sur l'élévation de la calcitonine. A titre d'exemple, les apparentés porteurs d'une mutation sévère (codon 918 ou 883) responsables d'une maladie agressive (NEM2B) doivent pouvoir bénéficier d'une thyroïdectomie prophylactique le plus tôt possible, idéalement durant la première année de vie. Les porteurs de mutation de la classe C (codon 634) devraient être opérés avant 5 ans et les porteurs d'une des mutations les moins agressives (classes A, B) (codons 609, 611, 618, 620 et 630), la thyroïdectomie peut être reportée au-delà de l'âge de 5 ans [19].

En réalité le taux de calcitonine préopératoire dans les classes génomiques A, B, C est très utile pour réduire la morbidité du geste opératoire en reportant l'âge de l'intervention chirurgicale [19, 30]. Une calcitonine préopératoire inférieure à 10 ng/L est a priori garante de l'absence de CMT. Une calcitonine préopératoire inférieure à 30 ng/L permettrait 100 % de guérison sans récurrence. Toute intervention chirurgicale différée doit être précédée de l'analyse de la calcitonine préopératoire par conséquent et d'une échographie cervicale. Quant au curage ganglionnaire, il pourrait être évité pour les calcitonines préopératoires inférieures à 30 ng/L pour le GTE [30], inférieures à 60 ng/L pour d'autres [53], voir même inférieures à 100 ng/L pour les classes A et B de l'ATA [30].

## **Conclusion**

La prise en charge optimale d'un malade porteur d'un carcinome médullaire thyroïdien repose sur l'analyse du taux de calcitonine, les examens morphologiques qui aident à apprécier l'étendue et la récurrence de la maladie, sur l'analyse génétique (forme sporadique

ou familiale ? type de mutation ?). Dans la grande majorité des cas, ces éléments permettent un diagnostic précis qui permettra une thérapeutique adaptée et une surveillance orientée, fonction de la calcitonine pré et post opératoire, des résultats anatomopathologiques (métastases ganglionnaires ?) et des lésions secondaires connues. Rarement se pose la question de l'interprétation d'une valeur de calcitonine. Dans ces cas, le test de stimulation calcique pourrait aider au diagnostic, mais des études sont nécessaires pour établir les valeurs de référence.

<sup>1</sup> Département Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,  
CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 9.

<sup>2</sup> Faculté de Médecine d'Angers, Rue Haute de Reculée,  
49045 Angers cedex 1

MEDULLARY THYROID CARCINOMA IN 2012: WHAT IS THE ROLE OF  
BASAL CALCITONIN IN THE ABSENCE OF STIMULATION TEST FOR  
THE DIAGNOSIS, THE PROGNOSIS AND THE TREATMENT?

by **Sandrine LABOUREAU-SOARES**<sup>1</sup> and **Vincent ROHMER**<sup>1,2</sup>  
(Angers, France)

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare but severe disease. Only early diagnosis, made at infra-clinical stage, and complete surgical resection of the tumor and the metastases can result in the patient's remission. Calcitonin is a sensitive and specific marker of MTC, with a strong correlation between plasmatic levels and the extent of the disease. It allows early diagnosis, reliable prognosis assessment before and after surgical treatment and long-term follow up of the patient. However, some other pathological or physiological situations can be associated with a moderate rise of calcitonin levels (< 30 to 50 pg / mL). The pentagastrin test was used in those cases, to improve the interpretation of calcitonin value.

Recent studies showed that the patients' management could remain optimal, even in the absence of pentagastrin. The analysis of the calcitonin before and after surgical treatment, its evolution over time (calcitonin doubling-time), the existence of a RET mutation and the type of mutation, and the lymph node status are major parameters that help to make therapeutic decisions and guide the patient's follow-up.

**Key-words :** medullary thyroid carcinoma, calcitonin, diagnosis, prognosis, treatment.

BIBLIOGRAPHIE

- Barbot N., Calmettes C., Schuffenecker I. et al :** Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin : comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994, **78** : 114-120. - **2. 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 10864 patients with nodular thyroid disorders. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, **89** : 163-168. - **3. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007, **92** : 450-450. - **4. Wolfe H.J., Melvin K.E.W., Cervi-Skinner S.J. et al :** C-Cell Hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 1973, **289** : 437-441. - **5. Laboureau-Soares Barbosa S., Boux De Casson F. and Rohmer V. :** Exploration



fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, **10-002-E-10,2007**. - **6. D'herbomez M.** : Dosages de la calcitonine : indications et interprétation. *Presse Médicale* 2011, **40** : 1141-1146. - **7. D'herbomez M., Caron P., Bauters C. et al** : Reference range of serum calcitonin levels in humans : influence of calcitonin assays, sex, age and cigarette smoking. *European Journal of Endocrinology* 2007, **157** : 1-8. - **8. Niccoli P., Brunet P., Roubicek C. et al** : Abnormal calcitonin levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure maintenance hemodialysis. *European Journal of Endocrinology* 1995, **132** : 75-81. - **9. Barbot N., Guyétant S., Beldent V. et al** : Thyroïdite chronique auto-immune et hyperplasie des cellules C. Etude de la sécrétion de la calcitonine chez 24 patients. *Annales d'Endocrinologie* 1991, **52** : 109-112. - **10. Baudin E., Bidart J.-M., Rougier P. et al** : Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, **84** : 69-75. - **11. Guyétant S., Wion-Barbot N., Rousselet M.-C. et al** : C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Human Pathology* 1994, **25** : 514-521. - **12. Guyétant S., Rousselet M.-C., Durigon M. et al** : Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, **82** : 42-47. - **13. Machens A., Hoffman F., Sekulla C. et al** : Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009, **16** : 1291-1298. - **14. Guyétant S., Josselin N., Savagner F. et al** : C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma : clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. *Modern Pathology* 2003, **16** : 756-763. - **15. Basuyan J.-P., Mallet E., Leroy M. et al** : Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clinical Chemistry* 2004, **50** : 1828-1830. - **16. Daniels G.H.** : Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid* 2011, **21** : 1199-1207. - **17. Niccoli P., Wion-Barbot N., Caron P. et al** : Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, **82** : 338-341. - **18. Chambon G., Aloviseti C., Idoux-Louche C. et al** : The use of preoperative measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular disorders : results from 2733 consecutive patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011, **96** : 75-81. - **19. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al** : Medullary Thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, **19** : 565-612. - **20. Scheuba C., Kaserer K., Moritz A. et al** : Sporadic hypercalcitoninemia : clinical and therapeutic consequences. *Endocrine-Related Cancer* 2009, **16** : 243-253. - **21. Hahn J.R., Lee M.-S., Min Y.-K. et al** : Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001, **11** : 73-80. - **22. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al** : Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, **19** : 1167-1214. - **23. Gharib H., Papini E., Paschke R. et al** : American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Journal of Endocrinological Investigation* 2010, **33** : 1-50. - **24. Paschke R., Hegedüs L., Alexander E. et al** : Thyroid nodule guidelines : agreement, disagreement and need for future research. *Nature Reviews Endocrinology* 2011, **7** : 354-361. - **25. Costante G. and Filetti S.** : Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma : is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease. *The Oncologist* 2011, **16** : 19-52. - **26. Borget I., De Pouvourville G. and Schlumberger M. : Editorial** : calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007, **92** : 425-427. - **27. Cheung K., Roman S.A., Wang T.S. et al** : Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States : a cost-effectiveness and decision analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008, **93** : 2173-2180. - **28. Valle L.A. and Kloos R.T.** : The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011, **96** : E109-E113. - **29. Wémeau J.-L., Sadoul J.-L., D'herbomez M. et al** : Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Médicale* 2011, **40** : 793-825. - **30. Rohmer V., Vidal-Trecan G., Bourdelot A. et al** : Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with RET germline mutation : a multicenter study of the Groupe français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011, **96** : E509-E518. - **31. Machens A., Hauptmann S. and Dralle H.** : Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation : an early surrogate parameter of tumor dissemination. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008, **93** : 2234-2238. - **32. Erdogan M.F., Güllü S., Kbasal N. et al** : Omeprazole : calcitonin stimulation test for the diagnosis follow up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, **82** : 897-899. - **33. Vitale G., Ciccarelli A., Caraglia M. et al** : Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma : omeprazole vs pentastine. *Clinical Chemistry* 2002, **48** : 1505-1510. - **34. Parthemore J.G., Bronzert D., Roberts G. et al** : A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1974, **39** : 108-111. - **35. Doyle P., Düren C., Nerlich K. et al** : Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, **94** : 2970-2974 Erratum JCEM 2009; 94(11) : 4629. -

**36. Colombo C., Verga U., Mian C. et al** : Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow up of medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012, **97** : 905-913. - **37. Cohen R., Campos J.-M., Salaün C. et al** : Préopérative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000, **85** : 919-922. - **38. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J. et al** : Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, **90** : 2029-2034. - **39. Yip D.T., Hassan M., Pazaitou-Panayiotou K. et al** : Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 2011, **150** : 1168-1177. - **40. Machens A. and Dralle H.** : Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010, **95** : 2655-2663. - **41. Scollo C., Baudin E., Travagli J.-P. et al** : Rational for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, **88** : 2070-2075. - **42. Giraudet A.-L., Al Ghulzan A., Aupérin A. et al** : Progression of medullary thyroid carcinoma : assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *European Journal of Endocrinology* 2008, **158** : 239-246. - **43. Modigliani E., Cohen R. and Campos J.-M.** : Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. The GETC Study Group. *Clinical Endocrinology* 1998, **48** : 265-273. - **44. Greene F.L., Page D.L., Flemin I.D. et al** : *AJCC Cancer Staging Manual* 2003, **6<sup>th</sup> edition**. - **45. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C. et al** : Medullary thyroid carcinoma. *Clinical Oncology* 2010, **22** : 475-485. - **46. Faggiano A., Milone F., Ramundo V. et al** : A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-Cell tumor tissue removal. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010, **95** : E32-E36. - **47. Scollo C., Baudin E. and Travagli J.P.** : Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, **88** : 2070-2075. - **48. Miyauchi A., Onishi T., Morimoto S. et al** : Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognostic and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* 1984, **199** : 461-466. - **49. Barbet J., Champion L., Kraeber-Bodéré F. et al** : Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, **90** : 6077-6084. - **50. Van Veelen W., De Groot J.W.B., Acton D.S. et al** : Medullary thyroid carcinoma and biomarkers : past, present and future. *Journal of Internal Medicine* 2009, **266** : 126-140. - **51. Algeciras-Schimmich A., Preissner C.M., Theobald J.P. et al** : Procalcitonin : a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, **94** : 861-868. - **52. Walter M.A., Meier C., Radimerski T. et al** : Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 2010, **116** : 31-40. - **53. Elisei R., Romei C., Renzini G. et al** : The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin : 18 years experience at one single center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012, **97** : 426-435.