

Cancer médullaire de la thyroïde

Auteurs : P. Niccoli-Sire*, B. Conte-Devolx

Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, faculté de médecine de Marseille, université de la Méditerranée, CHU de La Timone, 13385 Marseille cedex 05, France

***Correspondance : patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr**

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson
Date de création : Octobre 2007

Résumé

Définition, épidémiologie
Physiopathologie
Diagnostic du CMT
Diagnostic d'une forme familiale de CMT
Prise en charge du CMT
Traitements du CMT
Pronostic du CMT
Surveillance du CMT
Références

Résumé

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. Il se présente sous deux formes : sporadique majoritaire et familiale dans près de 30 % des cas : il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET, marqueur génétique du CMT. Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de la calcitonine (CT), qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. Le diagnostic précoce, voire infraclinique, peut être ainsi fait par le dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne, qui permet une chirurgie adaptée à un stade anatomoclinique précoce, seuls garants d'une guérison. L'analyse systématique du gène RET devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, de permettre le diagnostic présymptomatique, et la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque. La prise en charge du CMT évolué et/ou métastatique devrait, dans un avenir proche, pouvoir bénéficier de thérapies basées sur l'utilisation de peptides et de nouveaux analogues radiomarqués, et de nouvelles molécules ciblées sur les voies de signalisation de l'oncogène RET, notamment les inhibiteurs tyrosine kinases. Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à dix ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire.

Mots clés : Cancer médullaire thyroïdien ; Calcitonine ; Oncogène RET ; NEM2

Définition, épidémiologie

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT).

Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %.

Il se présente sous deux formes :

- une forme sporadique dans la majorité des cas ;
- une forme familiale dans près de 30–35 % des cas. Il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).

Physiopathologie

Les cellules C parafolliculaires thyroïdiennes à l'origine du CMT sont situées essentiellement à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens, et sont détectées par immuno-marquage spécifique par un anticorps anti-CT. La présence de substance amyloïde dans le stroma pour des CMT macroscopiques est évocatrice.

Diagnostic du CMT

Circonstances cliniques de diagnostic

Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée (en règle ≥ 100 pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cyto-ponction d'un nodule thyroïdien permet le diagnostic (immuno-marquage anti-CT positif) mais elle est mise en défaut dans plus de la moitié des cas [12,17,37].

Une adénopathie cervicale ou des métastases à distance constituent le mode de révélation dans près de 20 % des cas. Le syndrome de flush et la diarrhée motrice restent des circonstances diagnostiques rares, et sont associées à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT.

Actuellement, c'est le dosage de la CT pratiqué à titre systématique par la plupart des équipes [12,17,22,37,42,52] devant une pathologie uni- ou multinodulaire thyroïdienne qui est devenu le mode de révélation le plus fréquent du CMT.

Marqueur biologique tumoral du CMT : la calcitonine (CT)

La CT est reconnue comme marqueur biologique du CMT dès 1968 : une élévation de la CT basale associée à son augmentation après stimulation par injection de pentagastrine (test Pg) est en effet associée à une pathologie des cellules C (hyperplasie ou CMT).

Les techniques de dosage immunométriques actuelles, basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (l'un spécifique de la région N-terminale et l'autre de la région C-terminale), sont spécifiques de la CT mature monomère [11, 34].

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins [53] et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT [37] (trousses Elsa-hCT et IRMA-CT : trousses de référence dans les différents travaux cités).

Pour le CMT, il existe une bonne corrélation entre le taux de CT et la masse tumorale [9] : la constatation d'une hyper-CT basale majeure (en règle > 100 pg/ml) associée à un nodule thyroïdien laisse peu de doute quant au diagnostic de CMT. Une élévation plus modérée de la CT basale (< 50 pg/ml) peut être liée à un CMT microscopique mais également à une hyperplasie des cellules C (HCC) fonctionnelle pouvant entrer dans le cadre d'une thyroïdite par exemple (Tableau 1) [14,21]. Ainsi, un nodule thyroïdien palpable associé à une élévation modérée de la CT (< 50 pg/ml) exclut la possibilité

que le nodule soit un CMT : il s'agit dans ce cas soit d'une HCC, soit d'un microcarcinome médullaire au sein du corps thyroïde. Pour des valeurs de CT supérieures à 10 pg/ml, 41 % des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne sont porteurs d'un CMT. La sensibilité du test est donc de 70 % et sa spécificité de 97,6 % [37]. Sur la base de nombreux travaux internationaux, il est actuellement recommandé de dépister le CMT par le dosage de la CT en routine devant une pathologie uni-ou multinodulaire thyroïdienne [12,17,22,37,42].

Il existe par ailleurs d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (*Tableau 1*) [36] : les tumeurs endocrines, les thyroïdites lymphocytaires ou des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes ou malignes autre que le CMT : elle est liée dans ce cas à l'existence d'une HCC diffuse ou focale [1,14,16,21]. Une hyper-CT peut également se rencontrer dans l'insuffisance rénale sévère, notamment, chez 25 % des patients dialysés [25,35]. Ces différentes étiologies d'hyper-CT peuvent ainsi être à l'origine de faux-positifs du dépistage : il n'y a donc pas d'urgence à opérer un nodule ou un goitre sur la base d'une hyper-CT si elle est modérée, car elle sera souvent liée à une HCC, voire au plus à un microcarcinome. Une attitude attentiste avec surveillance de la cinétique des taux de CT est indiquée, une réduction, voire une normalisation des taux de CT étant parfois observée spontanément.

Tableau 1
étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational)
en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP) Gastrite fundique atrophique, gastrinome Insuffisance rénale Patients dialysés : 25 % Non dialysés : 20 % Hypercalcémie ? ^a Tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules Carcinoïde bronchique et digestif Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goîtres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles
^a Non validé avec les trousses de dosage de la CT monomère actuellement utilisées.	

En pratique, toute valeur de CT basale supérieure à 10 pg/ml doit être recontrôlée : pour des valeurs limites supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment, l'absence de jeûne, pouvant artéfactuellement majorer les valeurs de CT. Il convient ensuite de s'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hyper-CT (inhibiteurs de la pompe à protons) et d'éliminer les causes évidentes comme l'insuffisance rénale et la thyroïdite chronique de Hashimoto. Une hyper-CT basale confirmée doit ensuite conduire à la réalisation d'un test de stimulation par la pentagastrine (Pg).

Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT

Le test de stimulation par la pentagastrine (Pg) est le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection i.v. lente (sur trois minutes) de 0,5 µg/kg d'un analogue synthétique de la gastrine (pentagastrine–Peptavlon®) avec prélèvements sanguins avant l'injection et un, trois, cinq et dix minutes après le début de l'injection. Il permet de confirmer le diagnostic de pathologie des cellules C (CMT ou HCC), il est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques. Si la réponse de la CT à la Pg est classiquement en faveur d'un CMT, elle peut s'observer dans d'autres situations pathologiques ou physiologiques (*Tableau 2*). Il faut noter que la tolérance à ce test est médiocre (malaises, flush, nausées).

Chez le sujet adulte sain, le pic de CT stimulé est inférieur à 30 pg/ml dans 96 % des cas (dans 80 % inférieur à 10 pg/ml) et chez 100 % des sujets de moins de 20 ans [3,53] (*Tableau 2*). Un pic de CT stimulée compris entre 30–50 pg/ml est retrouvé chez 4 % des témoins normaux adultes avec une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme.

Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml [12,17,22]. Cependant, d'authentiques CMT (microcarcinomes) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que les CMT (goitres multinodulaires, adénomes colloïdes, cancers thyroïdiens différenciés, thyroïdites chroniques) peuvent s'accompagner d'une réponse à la Pg, (en règle < 100 pg/ml) [20,21,23,37] témoignant d'une HCC réactionnelle (*Tableau 2*).

Tableau 2
Interprétation du test à la pentagastrine (Pg)

Valeur du pic de CT après Pg (pg/ml)	
< 10	Normal
< 30	96 % des témoins adultes sains
30-50	4 % des témoins adultes sains
50-100	Possible CMT
> 100	Autres pathologies thyroïdiennes Probable CMT

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère le plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT : une CT basale supérieure ou égale à 30 pg/ml et une réponse de la CT sous Pg supérieure ou égale à 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT avec une sensibilité de 90,5 %, et une spécificité de 80,6 % [20].

Autres paramètres biologiques

L'ACE (antigène carcinoembryonnaire) peut de façon inconstante être augmenté. Marqueur non spécifique et moins fiable que la CT, l'ACE est un témoin de dédifférenciation du CMT et donc un indicateur de mauvais pronostic.

Diagnostic d'une forme familiale de CMT

Plus d'un tiers des CMT sont des formes familiales s'intégrant alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète dont la prévalence est estimée à 1/5000.

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 100 % des cas :

- la NEM2A (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans

5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyperpigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce ;

- la NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente ;
- le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Une mutation germinale de *RET* est retrouvée dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A et 95 % des FMTC.

La prévalence d'un CMT familial *de novo* (sans contexte familial connu) est estimée entre 5–16 % [4]. Dans la mesure où tout CMT est potentiellement un nouveau cas index de NEM2, l'analyse moléculaire du gène *RET* est proposée à titre systématique devant tout CMT [4,38,39]. Faire le diagnostic d'une forme familiale est capital : de l'identification du cas index va découler le dépistage des apparentés à risque porteurs de la mutation et leur prise en charge chirurgicale précoce, voire prophylactique.

Prise en charge du CMT

Bilan préopératoire

Un bilan d'extension se justifie si la CT basale est élevée : en pratique supérieure à 100 pg/ml, dans la mesure où les explorations morphologiques restent en règle négatives en deçà de ces valeurs. Ce bilan comprend des explorations par imagerie conventionnelle : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastinopulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM, IRM), osseuse (scintigraphie). La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infracliniques retrouvées dans 21 % des cas au moment de la thyroïdectomie bien que celles-ci n'apparaissent pas modifier l'attitude chirurgicale locale vis-à-vis du CMT [44].

Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique

Les métastases sont souvent de localisation multiple, avec atteinte hépatique préférentielle suivie par les poumons et l'os. Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE, et sur le plan clinique le plus souvent associées à des flush et à la diarrhée motrice. Elles représentent la cause majeure de mortalité liée au CMT avec un abaissement de la survie à moins de 20 % à dix ans après leur diagnostic [32].

Le bilan d'extension à réaliser devant un CMT non guéri par une chirurgie initiale adéquate et complète a pour objectif de localiser le(s) site(s) résiduels de sécrétion de CT. Ces explorations font appel aux techniques d'imageries conventionnelles habituelles, auxquels s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [29,44]. Les techniques scintigraphiques comme la TEP fluoro-DOPA semblent prometteuses pour l'avenir, le TEP 18FDG n'ayant pas démontré de supériorité par rapport aux explorations morphologiques conventionnelles, notamment le TDM [15].

Traitements du CMT

Traitement chirurgical de première intention

Avant d'entreprendre le traitement du CMT, il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM2.

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale un cu-

rage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic [33,46]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [46,50]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [27,33,46] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infracentimétriques [27,33,46] et/ou unilatéraux.

Si le rationnel du curage ganglionnaire du compartiment central récurrentiel est admis, aucun consensus n'est retrouvé sur la nécessité et l'extension du curage ganglionnaire latéro-cervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latéro-cervical associé.

Le curage ganglionnaire extensif (central et latérocervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales [27,46,50].

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une réintervention cervicale [18,46,54]. En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle

En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate). Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes. Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40–70 % [43].

S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements à discuter de façon pluridisciplinaire. En cas d'hyper-CT résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisable, l'évolutivité biologique des marqueurs (CT et ACE) doit être apprécié, leur stabilité faisant préconiser l'abstention thérapeutique.

Autres traitements

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces [31,40]. Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [31,40,41,47].

La radiothérapie cervicomédiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

La radio-immunothérapie anti-ACE, sur de petites séries, permet une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie [8], la toxicité hématologique étant le facteur limitant.

La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques classiques en oncologie, non spécifiques : chimioembolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation [13]), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

Nouvelles perspectives thérapeutiques : la thérapie ciblée par la génétique

Les inhibiteurs tyrosine kinase représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques, et les essais thérapeutiques sont en cours. L'anilinoquinazoline (ZD 6474) possède une activité inhibitrice propre sur le VEGF, la phosphorylation de *RET* et inhibe la croissance tumorale chez la souris greffée avec des lignées cellulaires transformées

RET/*PTC* [5,51]. Les pyrazolopyrimidine PP1 et PP2 inhibent la phosphorylation de *RET*, et son potentiel transformant *in vitro* sur des lignées de fibroblastes et de cancer thyroïdien [6,7]. Les indolocarbazoles (CEP-701 et CEP751, CEP-2563) [11,48], le 2-indolinone (RPI-1) [10] inhibent *in vitro* la phosphorylation de *RET*, réduisent la prolifération des cellules TT en culture et entraînent une réduction de la masse tumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales : ces composés ont en plus l'avantage d'être moins toxiques et administrables par voie orale.

Pronostic du CMT

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique [19,24,32] : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire [26,50]. L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques [2]. Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisins de 80 % et 70 % pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98 % et 95 % pour les patients biologiquement guéris en postopératoire [28,30, 46].

Faire le diagnostic du CMT en préopératoire par le dosage de CT systématique, permet de dépister le CMT à un stade précoce infracentimétrique dans 60–70 % des cas [20,23,37, 45], dans 68 % au stade I et II [12] et sans envahissement ganglionnaire dans 75 % des cas [30], donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquate. Même si à ce jour, la répercussion sur le pronostic de ce dosage systématique ne peut être établie avec un recul supérieur à dix ans, la normalisation de la CT en postopératoire est obtenue dans plus de 70 % des cas et la rémission complète dans 100 % des cas opérés au stade I, avec un recul allant jusqu'à huit ans [12,30].

Surveillance du CMT

En postopératoire le dosage de CT basal permet de dire si l'acte chirurgical a été complet ou non, une valeur inférieure à 10 pg/ml attestant de la rémission.

Le test Pg est indiqué pour la surveillance lorsque la CT basale est normale pour détecter une persistance de la maladie ou une récurrence. Il permet d'affirmer la rémission en cas d'absence de réponse de la CT, une réponse supérieure à 10 pg/ml étant en faveur de tissu tumoral résiduel. Il faut savoir que la persistance ou l'apparition dans le suivi d'une réponse de la CT à la Pg avec CT basale normale ne débouche sur aucune prise en charge spécifique, puisqu'il faut au minimum un taux de CT basale de 100 pg/ml pour espérer pouvoir mettre en évidence du tissu tumoral résiduel avec les explorations actuelles et que le bénéfice d'une réintervention chirurgicale dans ce contexte donne des résultats décevants [49,54].

Sa répétition annuelle ne présente pas d'intérêt : la surveillance doit être réalisée par la CT basale, et si celle-ci reste normale, le test Pg peut être réalisé à titre systématique tous les cinq ans.

Références

- [1] Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadjik M, Morales AR. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol* 1988;19:795–9.
- [2] Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal F. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077–84.
- [3] Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, *et al.* Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 114–20.
- [4] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71.
- [5] Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, *et al.* ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284–90.
- [6] Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, *et al.* The kinase inhibitor PP1 blocks tumorigenesis induced by RET oncogenes. *Cancer Res* 2002;62: 1077–82.
- [7] Carniti C, Perego C, Mondelini P, *et al.* PP1 inhibitor induces degradation of RET MEN2A and RET MEN2B oncoproteins through proteosomal targeting. *Cancer Res* 2003;63:2234–43.
- [8] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, *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– 11.
- [9] Cohen R, Campos MJ, Salaun C, *et al.* Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–22.
- [10] Cucurru G, Lanzi C, Cassinelli G, *et al.* Cellular effects and antitumor activity of RET inhibitor RPI-1 on MEN2A associated medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1006–14.
- [11] D'Herbomez M, Leclerc L, Vantuyghem MG, *et al.* Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001;311:149–55.
- [12] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, *et al.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163–8.
- [13] Fromigue J, De Baere T, Baudin E, *et al.* Chemoembolisation for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496–9.
- [14] Gibelin H, Esique D, Jones C, *et al.* Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–8.
- [15] Gotthardt M, Battmann A, Hoffken H, *et al.* 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2004;25:439–43.
- [16] Guyetant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, *et al.* C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. *Hum Pathol* 1994;25:514–21.
- [17] Hahms JR, Lee MS, Min YK, *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.
- [18] Hamy A, Pessaux P, Miraille E, *et al.* Central neck dissection in the management of sporadic medullary microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:774–7.
- [19] Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multi-variate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:686–90.

- [20] Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, *et al.* Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002;26:886–90.
- [21] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, *et al.* Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non-neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:515–9.
- [22] Karges W, Dralle H, Raue F, *et al.* Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidenced-based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–8.
- [23] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, *et al.* C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998;22:722–8.
- [24] Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, *et al.* Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139–48.
- [25] Lissak B, Baudin E, Cohen R, *et al.* Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsiveness of mature calcitonin. *Thyroid* 1998;8:265–8.
- [26] Machens A, Gimm O, Ukkat J, *et al.* Improved prediction of calcitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909–15.
- [27] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;28:22–8.
- [28] Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029–34.
- [29] Medina-Franco H, Herrera MF, Lopez G, *et al.* Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer: a therapeutic approach based on selective venous sampling for calcitonin. *Rev Invest Clin* 2001; 53:212–7.
- [30] Miraillé E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:790–5.
- [31] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, *et al.* Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:183–6.
- [32] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, *et al.* Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73.
- [33] Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extend of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7.
- [34] Motte P, Vauzelle P, Gardet P, *et al.* Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35–54.
- [35] Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, *et al.* Abnormal basal calcitonin level and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:75–81.
- [36] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, *et al.* Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–21.
- [37] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, *et al.* Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338–41.
- [38] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire. *Immunoanalyse Biol Spécialisée* 2003;18:320–8.
- [39] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma (FMTc) with non-cysteine RET mutations: phenotype/genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746–53.

- [40] Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, *et al.* Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715–8.
- [41] Orlandi F, Caraci P, Berruti A, *et al.* Chemotherapy with dacarbazine and 5-Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763–5.
- [42] Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, *et al.* Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.
- [43] Pellegritti G, Leboulleux M, Baudin E, *et al.* Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537–42.
- [44] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.
- [45] Rieu M, Lame MC, Richard A, *et al.* Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453–60.
- [46] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, *et al.* Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–5.
- [47] Stein R, Chen S, Reed L, *et al.* Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of Dacarbazine *Cancer* 2002;94:51–61.
- [48] Strock CJ, Park JL, Rosen M, *et al.* CEP-701 and CEP-751 inhibits constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003;63:559–63.
- [49] Tamagnini P, Bernante P, Piotto A, *et al.* Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann Chir* 2001;126: 762–7.
- [50] Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, *et al.* Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53.
- [51] Vidal M, Wells S, Ryan A, Cagan R. ZD6474, suppresses oncogenic RET isoforms in a drosophila model for type 2 MEN syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:3538–41.
- [52] Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, *et al.* Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.
- [53] Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, *et al.* Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:302–8.
- [54] Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, *et al.* Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890–901.

Annales d'Endocrinologie 2007 , 68 : 325-331