

GROUPE d'Etude

des TUMEURS ENDOCRINES

G T E

**Cancer Médullaire de la Thyroïde
et
Néoplasies Endocriniennes
Multiples de type 2**

**Recommandations pour la Prise en Charge
Diagnostique et Thérapeutique**

Edition Juin 2003

GROUPE d'Etude des TUMEURS ENDOCRINES

(G T E)

SOMMAIRE

I	CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE (CMT) : CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC	Page 3
II	BI LAN à PRATI QUER DEVANT UN CMT	Page 5
III	NEOPLASIE ENDOCRI NI ENNE MULTIPLE DE TYPE 2 - - CMT - - Phéochromocytome - - Hyperparathyroïdie -	Page 6
IV	DOSAGE DE LA CALCI TONI NE	Page 9
V	ENQUETE FAMI LI ALE ET ANALYSE GENETI QUE	Page 13
VI	THERAPEUTI QUE CHI RURGI CALE	Page 19
VII	ANATOMO-PATHOLOGI E	Page 25
VIII	AUTRES TRAI TEMENTS DU CMT	Page 30
IX	SURVEI LLANCE POST-OPERATOI RE CMT/NEM 2	Page 32
ANNEXES		Page 33

- Références bibliographiques récentes
- Lettre d'information aux patients et de consentement pour inclusion dans le fichier NEM2 du GTE
- Lettre de consentement pour analyse génétique
- Liste des laboratoires réalisant l'analyse moléculaire du proto-oncogène *RET*
- Réseau des laboratoires anatomo-pathologiques du GTE
- Exemple de feuille de surveillance CMT/NEM2
- Médecins correspondants participant au fichier NEM2 du GTE
- Feuille d'inclusion dans le protocole du séquençage du gène *RET* entier
- Formulaire de recueil des données pour le fichier NEM2 du GTE

CHAPITRE I

CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE (CMT)

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

CMT APPAREMMENT SPORADIQUE

Intérêt du dosage de calcitonine (CT) plasmatique préopératoire

L'attitude qui consiste à demander une CT basale devant tout nodule thyroïdien palpable peut paraître excessive à une époque où l'on tente de limiter le coût de la santé ; le cancer médullaire (CMT) est en effet rare et ce dosage est donc "épidémiologiquement" peu rentable ; néanmoins on peut objecter que pour les cancers ainsi dépistés, et par conséquent opérés par un chirurgien entraîné, le coût de la maladie sera, lui, significativement diminué. Pour le patient, ce dépistage a l'intérêt d'accroître la possibilité de guérison du fait de la prise en charge précoce du CMT.

(pour revue : P. Niccoli et al, 1997 ; K. Kaserer et al, 1998, AG. Ozgen et al, 1999 ; JR. Hams et al, 2001 ; M. Iacobone et al, 2002)

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES DU CMT

- **nodule thyroïdien**
en faveur d'un CMT : localisation médiolobaire, adénopathies associées (ou prévalentes)
mais souvent nodule banal
- **flush, diarrhée (5% cas)** : uniquement pour des valeurs élevées de CT
- **cytoponction évocatrice** : ne pas oublier de faire un immunomarquage anti-CT
- **histoire familiale de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2), de "cancer thyroïdien" et/ou de Phéochromocytome et/ou d'Hyperparathyroïdie**

AUTRES CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

- Métastase d'origine indéterminée : demander un immunomarquage pour la CT sur la pièce
- Elévation du taux d'ACE d'origine inexpliquée
- Syndrome de Cushing paranéoplasique
- Signes cliniques de NEM 2b (cf. Chap. III) tels que morphologie marfanoïde, neuromatose lèvres et langue, pseudo-Hirschsprung
Phéochromocytome uni- ou bilatéral (E. Modigliani, 1995 ; Neumann 2002)
- Hyperparathyroïdie : sujets jeunes, adénomes multiples ou hyperplasie glandulaire +++

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION DE CMT

Dosage de calcitonine (CT) indispensable pour confirmer le diagnostic

- CT EN BASE
- TEST PENTAGASTRINE (*Cf. Chap. IV*) si CT en base pathologique et **systématiquement** (même si CT basale normale) dans un contexte de **CMT familial**

Dès que le diagnostic est confirmé

- Bilan de dépistage des autres composantes d'une possible NEM 2 (Hyperparathyroïdie, Phéochromocytome) (*Cf. Chap. III*)
- La prise en charge nécessite la collaboration des équipes médicale, chirurgicale et des biologistes.

DIAGNOSTIC PER OU POST-OPERATOIRE

Diagnostic per-opératoire sur examen extemporané

- Dosages per-opératoire plasmatiques de CT
- Conduite chirurgicale adaptée en 1^{ère} intention (*cf. Chap. VI*)
- Bilan de dépistage des autres composantes d'une possible NEM 2 à pratiquer en post-opératoire

Diagnostic post-opératoire

- Post-opératoire immédiat : dosages de CT pour une reprise chirurgicale précoce qui s'impose dès que l'histologie confirme le CMT si la CT reste élevée et si la chirurgie initiale était inadéquate (*Cf. chap. VI*).
- Dosage si possible de la CT sur des prélèvements effectués en pré-opératoire
- Bilan de dépistage des autres composantes d'une possible NEM 2

CMT Familial connu

Le CMT est dans ce cas **dépisté** par **l'analyse génétique** de l'oncogène RET recherchant la mutation familiale (*cf. Chap. V*)

- Mutation **absente** : patient **indemne**
- Mutation **présente** : du fait de la pénétrance du CMT de 100%, **bilan lésionnel** à pratiquer : dosage de CT en base et test à la pentagastrine (*cf. Chap. IV*).

CHAPITRE II

BILAN A PRATIQUER DEVANT UN CMT

1- BILAN D'EXTENSION DU CMT

En cas d'hypercalcitoninémie en base **au moins > 100 pg/ml**

- **local** : échographie et TDM (ou IRM) cervico-médiastinal
recherche un envahissement ganglionnaire médiastinal
permet de prévoir un temps opératoire thoracique
- **à distance** : recherche de métastases : poumons, foie, os

2- RECHERCHE DE POLYENDOCRINOPATHIE

(Cf. Chap. III)

Rechercher :

- **Phéochromocytome**
- **Hyperparathyroïdie**
- **Signes de NEM 2B** : morphotype marfanoïde, neuromatose linguale et labiale, pseudo-Hirschsprung
- **Notalgia**

3- DISPOSITIONS À PRENDRE

- **Débuter une enquête familiale à partir du cas index :**
 - Commencer un arbre généalogique
 - Prélever du sang chez le cas index pour étude génétique (*modalités Chap. V*) (nécessité d'obtenir l'accord écrit du patient)
 - Demander le consentement écrit (*cf. Annexe*) du malade pour inclusion dans le fichier national des données médicales, génétiques, biologiques et des données de l'enquête généalogique.
 - Une demande (*cf. Chap. V*) auprès du responsable du fichier national des NEM2 peut permettre de rattacher un cas de CMT à une forme familiale déjà connue.

CHAPITRE III

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE type 2 (NEM 2)

(pour revue : E. Modigliani, 1998a ; B. Conte-Devolx, P. Niccoli-Sire, 1999, A. Murat et al, 2000, E. Kebebew et al, 2000, ML. Brandi et al, 2001)

NEM 2B ou syndrome de Gorlin

Rare : 5% des NEM 2

- **CMT**
forme particulièrement agressive du CMT (*S. Leboulleux et al, 2002*)
développement très précoce en post natal
mauvais pronostic, métastases possibles dès le jeune âge
- **Phéochromocytome**
présent dans 40-50% cas
bilatéral 70-80%
- **Dysmorphie**
syndrome de Marfan : aspect allongé des membres, cyphose, scoliose, hyperlaxité ligamentaire, amyotrophie diffuse ou localisée
- **Neuromes**
épaississement diffus ou nodulaire présent sur les lèvres, la langue, les paupières, le tissu sous-conjonctival
- **Ganglio-neuromatose digestive** (pseudo-syndrome de HIRSCHSPRUNG)
troubles digestifs : constipation, diarrhée, vomissements, difficultés d'alimentation, douleurs abdominales
symptomatologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital à la naissance
- **Hypertrophie des nerfs cornéens**
diagnostic par examen ophtalmologique à la lampe à fente

NEM 2A ou SYNDROME de Sipple

60% des NEM 2, grande variabilité inter et intra-familiale, pénétrance incomplète des affections autres que le CMT

- **CMT** : constant et présent dès le plus jeune âge : quasi constant avant l'âge de 10 ans, voire dès l'âge de 2 ans

- **Phéochromocytome**

présent dans 50% cas, le plus souvent après l'âge de 10 ans (*N'Guyen et al, 2001*)

bilatéral dans 80% cas, synchrone ou métachrone au CMT

asymptomatique dans 30% des cas, monosymptomatique dans 60% des cas

à rechercher systématiquement par la clinique et la biologie avant d'entreprendre un bilan par imagerie (TDM, Scintigraphie MIBG)

- **Hyperparathyroïdie**

présente dans 20-30% cas, le plus souvent après l'âge de 10 ans

synchrone ou métachrone au CMT

asymptomatique dans 80% cas

à rechercher systématiquement par le dosage de la calcémie et de la PTH

BILAN DE DEPISTAGE D'UNE NEM 2

A **rechercher systématiquement** en **préopératoire du CMT**, quelque soit le type de mutation de *RET* et de manière **annuelle** dans la **surveillance** au long cours d'un CMT.

Phéochromocytome

- **recherche clinique** :

- signes isolés ou associés : HTA, hypotension orthostatique, tachycardie, céphalées, malaises, sueurs

- **recherche biologique** : (*JW. Lenders et al, 2002*)

- dosage des **méthoxyamines urinaires** sur les urines de 24h

- en règle dosages sur 2-3 jours de recueil

- sensibilité 98% (*E. Heron et al, 1996*)

dosage des **méthoxyamines plasmatiques**

- avantage du prélèvement en ambulatoire

- permet de palier les difficultés du recueil des urines et de pouvoir être prélevées le jour d'une consultation

- sensibilité 98% (*G. Eisenhofer et al, 1999, M. Weise et al, 2002*)

dosage des **catécholamines plasmatiques**

- sensibilité 85% seulement

- faux-positifs dans de nombreuses circonstances (stress....)

Les tests pharmacologiques ne sont plus utilisés et sont potentiellement dangereux.

L'existence de dosages plasmatiques anormaux justifie toujours un contrôle sur les prélèvements urinaires.

- **Place de l'imagerie** **TDM ou IRM surrénalien**

- à réaliser en cas de biologie anormale : sensibilité 80-100%
- discutable comme technique de dépistage isolée (fréquence relative des “ incidentalomes surrénaliens ” dans la population générale : 4-6%)
- difficiles à renouveler chaque année en tant qu'examen de dépistage et de surveillance

Scintigraphie à la MIBG

- à réaliser en cas de biologie anormale
- permet la localisation des rares (3%) phéochromocytomes extra-surrénaliens

La fiabilité et la spécificité des deux techniques associées approchent les 100% (N. Jalil et al, 1998).

L'association des deux examens est nécessaire avant toute intervention programmée par coelio-chirurgie.

Hyperparathyroïdie (HPT)

- **recherche clinique** : signes classiques de l'hypercalcémie
- **recherche biologique** : dosages de calcémie, phosphorémie et PTH
- **Place de l'imagerie** : **Echographie, TDM cervico-médiastinale, SestaMIBI**
 - Intérêt limité à visée de localisation puisque la pathologie rend obligatoire l'exploration chirurgicale des 4 parathyroïdes
 - à réaliser si antécédents de cervicotomie

Signes cutanés des NEM 2A

Rechercher une **notalgia** :

- éruption prurigineuse située dans la région péri-scapulaire
- oriente le diagnostic vers une forme familiale de la maladie

CHAPITRE IV

DOSAGE DE LA CALCITONINE

Trousse de référence : IRMA-hCT (CIS-Bio-international, France)

dosage de CT mature, méthode IRMA, évaluée par le GTE. D'autres trousse commercialisées ont été évaluées (*Nichols : M. d'Herbomez et al, 2001*), mais n'ont pas été étalonnées par rapport à la trousse de référence, ce qui rend difficile toute comparaison avec les valeurs de CT obtenues avec la trousse de référence actuelle. Leur sensibilité, leur spécificité vis à vis de la CT mature et leur interférence avec la pro-CT (*KT. Whang et al, 1998*) peuvent différer.

En cas de dosage de la CT basale pathologique :

- vérifier auprès du laboratoire quelle est la trousse utilisée pour le dosage
- utiliser de préférence le dosage Cis-Bio dont on connaît les normes pour éviter toute erreur d'interprétation

CALCITONINE (CT) EN BASE

- **CT base normale < 10 pg/ml**
 - chez 100% des témoins (*N. Barbot et al, 1994*)
 - chez 97% des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT (*P. Niccoli et al, 1997*)
- **CT basale > 10 pg/ml**
 - ne signifie pas obligatoirement la présence d'un CMT (*S. Guyetant et al. 1994 ; P. Niccoli et al., 1996, M. Iacobone et al, 2002*)
 - à contrôler sur un second prélèvement
 - si confirmation, réaliser un test à la pentagastrine

TEST A LA PENTAGASTRINE (Test Pg)

En présence d'un médecin responsable

- informer le sujet
- minimiser, mais prendre en compte les effets secondaires possibles (vide infra)

1- But du test

Stimulation de la sécrétion de la calcitonine par injection IV de (penta)gastrine : on utilise le Peptavlon[®], analogue synthétique de la gastrine qui est un puissant sécrétagogue de la sécrétion de CT.

Une **réponse de la CT** à la pentagastrine est classiquement **pathognomonique du CMT**.

2- Peptavlon®

Ampoules de 2 ml contenant 500 microgrammes de Peptavlon. Laboratoires SERB, 53, rue Villiers de l'Isle Adam, 75020 Paris. Tel : 01 44 62 85 90 ; Fax : 01 46 36 75 47

3- Méthodologie

- test de préférence réalisé par 2 personnes compte tenu des intervalles de temps précis et brefs impartis
- malade étant à jeun depuis 12h
- injection IV **de 0,5 µg/kg Peptavlon®** soit 0,002 ml par Kg de poids

Méthode : calculer la dose à utiliser puis aspirer la quantité adéquate de Peptavlon® avec une seringue à tuberculine (seringue de 1 ml graduée en fractions de 0,01 ml); ajuster avec du sérum physiologique pour obtenir un volume de 0,9 ml, qui peut être ensuite redilué dans un volume plus important pour faciliter l'injection.

L'injection doit durer aussi exactement que possible **3 minutes, soit 0,3 ml par minute.**

Prélèvements (tube sec-5 ml) si possible, sur le bras opposé au moyen d'un cathéter posé avant le test, aux **temps suivants** :

- 5 min et temps **0** : temps témoin
- +3 min (c.à d. exactement à la fin de l'injection) : pic de CT
- +5 min (c.à d. 2 min après la fin de l'injection) : temps de récupération
- +10 min : temps non indispensable : éventuel contrôle

Après prélèvement, les tubes sont transportés rapidement au laboratoire et centrifugés. Le sérum est alors recueilli puis congelé.

4- Contre-indications

Absolues : hypersensibilité à la gastrine, hémorragie digestive récente, grossesse, maladie asthmatique mal contrôlée.

Relatives : allergie, pathologies coronariennes

Se renseigner sur la nature du (des) traitement(s) éventuel(s) antérieur(s) et/ou en cours, et leur indication : hypergastrinémies iatrogènes, en particulier lors d'un traitement anti-acide gastrique.

5- Effets indésirables

- Troubles digestifs : crampes, nausées, voire vomissements
 - Tachy- ou bradycardie, hypotension, troubles visuels
- Prévenir (et rassurer) le sujet de la possibilité de lourdeur des jambes, sensation de chaleur cervicale, contractions oesophagiennes ou gastriques, striction thoracique, malaise

Rétrocession rapide des troubles dès la fin de la stimulation

En cas de malaise :

- apprécier s'il faut interrompre l'injection
- dans ce cas : pratiquer immédiatement le prélèvement de fin d'injection et indiquer la dose injectée

6- Indications du test Pg

- Confirmation du diagnostic de CMT (devant CT en base pathologique)
- Surveillance du CMT opéré si CT basale normale
- Diagnostic précoce du CMT (à la suite du dépistage des sujets génétiquement prédisposés (cf. Chap. V)

7- Interprétation du test Pg

Elle peut être difficile dans certains cas (vide infra).

Les remarques qui suivent sont des **guides et non des règles absolues** ; elles sont tirées de l'expérience du GETC et ne concernent que les dosages réalisés avec la **trousse de référence CIS-BIO**.

EN REGLE

- CT basale élevée **et** réponse de la CT au test Pg : présence d'un CMT
- CT basale élevée **sans** réponse de la CT au test Pg : hypercalcitoninémie d'origine autre qu'un CMT (tumeur neuro-endocrine) (*E. Baudin et al, 1999*).

Pic CT	
< 10 pg/ml	chez 80% des sujets normaux tous âges confondus (<i>N. Barbot et al, 1994</i>) chez 100% des sujets de moins de 20 ans (<i>N. Wion-Barbot et al, 1997</i>)
30-50 pg/ml	chez 5% témoins normaux adultes (hommes+++) Il a été montré une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme que chez la femme
50-100 pg/ml	Possible CMT ou Autres Pathologies (cf page suivant)
> 100 pg/ml	Probable CMT Un taux de CT basale ≥ 30 pg/ml ou une réponse de la CT sous Pg ≥ 200 pg/ml sont hautement prédictifs d'un CMT avec une sensibilité de 90.5% et une spécificité de 80.6% (<i>M. Iacobone et al, 2002</i>)

CALCITONINE ET PATHOLOGIE NODULAIRE THYROIDIENNE

Il devient fréquent qu'un test Pg soit fait pour un nodule thyroïdien de découverte fortuite et sans la moindre notion de CMT dans la famille.

- **CT base Elevée et nodule thyroïdien palpable** : le nodule est le CMT ; il existe une bonne corrélation entre la taille du CMT et la valeur de CT (*R. Cohen et al, 2000*).

- **CT base Normale et nodule thyroïdien palpable** : exclut la possibilité que ce nodule soit un CMT
- **CT base Normale et nodule thyroïdien palpable et pic de CT après Pg >100 pg/ml** : le nodule n'est pas le CMT, suggère qu'il existe un micro CMT avant d'admettre le diagnostic possible d'une autre lésion thyroïdienne s'accompagnant d'une simple HCC : ceci implique une thyroïdectomie totale

Enfin, il existe d'autres circonstances physiopathologiques où l'on rencontre une hypercalcitoninémie basale et/ou stimulable par la Pg (*P. Niccoli et al, 1996*).

Tumeurs (neuro)-endocrines	Cancer bronchique à petites cellules Carcinoïde bronchique ou intestinal Toute tumeur endocrine
HCC Bénigne	Thyroïdite de Haschimoto (<i>J. Albores-Saavedra et al, 1988 ; S. Guyétant et al, 1994</i>) Cancer thyroïdien différencié Pathologie nodulaire thyroïdienne bénigne (<i>H. Vierhapper et al, 1997 ; P. Niccoli et al, 1997 ; K. Kaserer et al, 1998, M. Iacobone et al, 2002</i>)
Autres Pathologies	Insuffisance rénale chronique (dialyse) Hypergastrinémies Hypercalcémie (?)

DOSAGE DE CT ET TEST Pg APRES CHIRURGIE DU CMT

Les dosages de CT permettent d'évaluer l'exérèse chirurgicale et de suspecter l'existence de tissu tumoral résiduel (*R. Cohen et al, 1999*).

Après Chirurgie : CT Base ou après Pg > 10 pg/ml : pathologie des cellules C résiduelle ou tissu tumoral résiduel

Rémission Totale : CT base et Pic de CT après Pg < 10 pg/ml

Non Guérison : CT en base et/ou pic de CT après Pg > 10 pg/ml

Une CT en base < 10 pg/ml sans qu'il soit pratiqué de test Pg ne permet pas d'affirmer la rémission, mais peut suffire comme paramètre de surveillance annuel (*cf. Chap. IX*).

CHAPITRE V

ENQUETE FAMILIALE ET ANALYSE GENETIQUE

Enquête familiale clinique et biologique et analyse génétique sont intimement liées, l'enquête génétique ne pouvant être exploitée qu'en fonction des résultats de l'enquête familiale et la complétant éventuellement.

ENQUETE FAMILIALE ET ANALYSE GENETIQUE

Elle est **impérative** du fait du caractère **héréditaire du CMT dans 35-40% des cas** avec transmission autosomique dominante.

L'enquête complète ne doit être **débutée** que lorsque le diagnostic de **CMT est certain chez le cas index**.

Ne pas oublier de demander le consentement écrit du patient. Ce consentement est **légalement obligatoire** (articles R-145-15-4 et 5, décret n° 200-570 du 23 juin 2000, Art. I. J. O. du 27 juin 2000. (A. Calender et al, 1997)

ENQUÊTE FAMILIALE

a) Interrogatoire :

notion de goitre, phéochromocytome, mort subite, anomalies morphologiques, hyperparathyroïdie, tumeurs (poumon, os), d'HTA, de troubles digestifs mineurs de type « hirsprung »
savoir que :

- dans près d'un cas sur deux une pathologie familiale est ignorée du malade
- 70% des porteurs du gène de prédisposition auront développé une symptomatologie clinique avant l'âge de 60 ans

b) Etablir un arbre généalogique

■ Etat civil du patient précis :

Nom marital

Nom de jeune fille

Sexe

Prénom

Naissance : date

lieu (localité/département/pays)

Adresse

■ Dresser un arbre généalogique et préciser pour tous les apparentés

Noms, prénoms, dates et lieux de naissance, pathologie, dates et causes de décès. Si on ne peut obtenir tous les renseignements, indiquer au moins le **nombre de sujets** par génération.

L'enquête portera au minimum sur tous les apparentés au premier degré, parents, enfants, collatéraux

c) Réaliser un prélèvement sanguin pour analyse génétique en tenant compte des impératifs légaux concernant le dépistage des sujets asymptomatiques (vide infra)

d) Participer à l'enquête épidémiologique nationale en déclarant le cas au Fichier National NEM2 du GTE

Cette enquête se poursuit au sein du GTE et fait l'objet de travaux communs. Il est capital de la poursuivre en colligeant des renseignements aussi précis que possible concernant la famille.

Toutes précision sur des anomalies ou associations, même non décrites jusqu'ici dans le cadre des NEM 2 est utile à relever chez tous les membres identifiés de la famille examinés ou non.

L'ATTRIBUTION DES N° de FAMILLE et d'INDIVIDU RESTE SOUS LA RESPONSABILITE DU RESPONSABLE NATIONAL DU FICHIER ET DOIVENT ETRE DEMANDES AVEC L'ENVOI DU RECUEIL DE DONNEES LE PLUS COMPLET POSSIBLE (cf. Annexe) à :

**Dr. Patricia NICCOLI-SIRE
Hôpital la Timone, 254 rue St Pierre
13385 Marseille cedex 05
Tél : 04.91.38.65.97 - Fax : 04.91.38.45.42
E mail : patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr**

ANALYSE GENETIQUE

• Introduction

Le gène de prédisposition à la NEM 2 est le proto-oncogène *RET*, codant pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase (*S. Manié et al, 2001*). Des mutations germinales de ce gène ont pu être identifiées dans 99% des NEM 2B, 98% des NEM 2A, et dans 95% des formes familiales de CMT isolé sans autres tumeurs endocrines associées (FCMT).

La liste (non exhaustive) des mutations de l'oncogène *RET* rapportées à ce jour est mentionnée dans la Figure 1, en rapport avec le phénotype de la maladie.

En ce qui concerne le phénotype **NEM 2A**, les premières mutations décrites affectent le domaine riche en cystéines de localisation juxta-membranaire. Toutes transforment l'une des 5 cystéines **en position 609-611-618-620 (exon 10) ou 634 (exon 11)** en un autre acide aminé. **98%** des patients atteints de **NEM 2A** présentent une mutation germinale dans cette portion de la protéine *RET*.

D'autres cas de mutations de *RET* associées à un phénotype NEM 2A ont été rapportées: mutations ponctuelles sur les **codons 630, 631, 640** (*Y. Kitamura et al, 1997, I. Berndt et al, 1998*), et duplications sur les **codons 634,635,636 et 637 (exon 11)** (*W. Hoppner et al, 1998*), mutation sur le **codon 624 (exon 10)** (*81th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1999*), duplication des codons 634/640 sur le même allèle (*A. Tessitore et al, 1999*).

Enfin, des mutations de *RET* identifiées sur les codons **790, 791 (exon 13) et 804 (exon 14)** ont été

récemment rattachées à un phénotype **NEM 2A** (*exon 13 : I. Berndt et al, 1998*). **Ces mutations, considérées jusqu'à présent comme associées à un phénotype FMTC justifient de rechercher systématiquement un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie quelque soit la mutation de RET identifiée.**

Une altération du **codon 918 (exon 16)**, transformant une méthionine en thréonine, est associée de manière quasi spécifique à la **NEM 2B** : près de **98%** des patients atteints de ce syndrome en sont porteurs. Quelques rares familles de NEM 2B ont une mutation du **codon 883 (exon 15)** (*O. Gimm et al, 1997 ; DP. Smith et al, 1997*). Récemment, de rares cas isolés de NEM2B ont été rattachés à des mutations de RET dans les codons **912, 918 et 922 de l'exon 16** (*7th Workshop MEN, 1999*), ainsi que dans **l'exon 14**, sur les codons **804 et 806** dans le même allèle (*A. Miyauchi et al, 1999*).

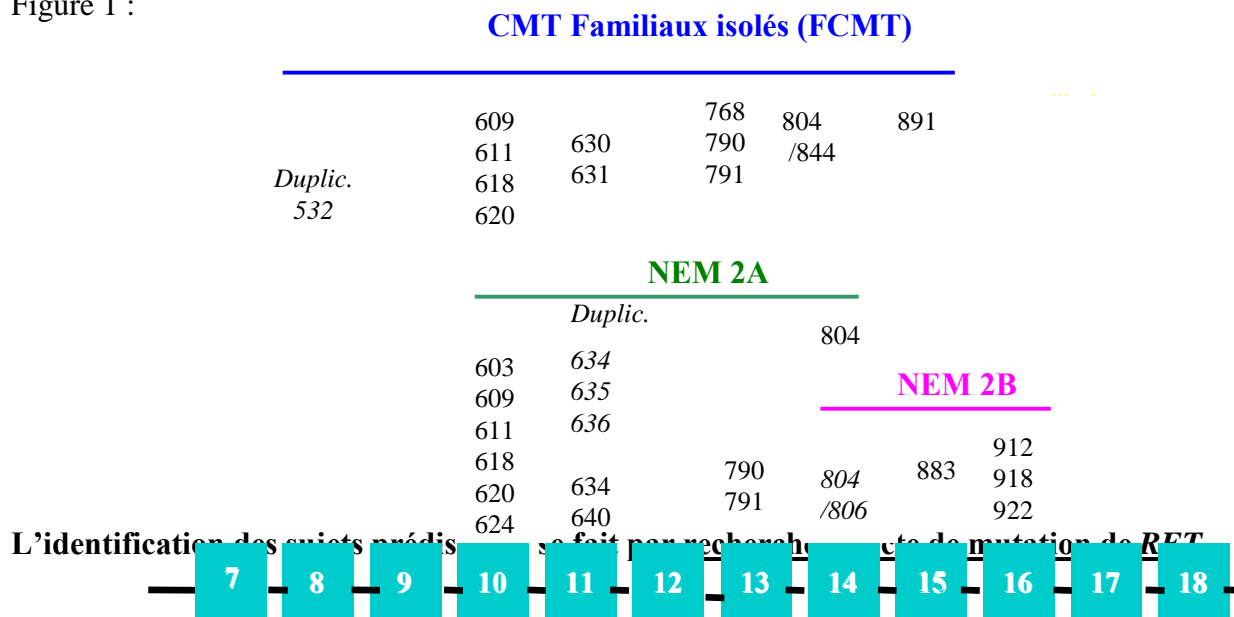
Le phénotype **FMTC** a été associé dans 50% des cas à des mutations de RET situées dans **l'exon 10**, principalement sur les codons **618 et 620** (*C. Eng et al, 1996*). Des mutations dans les **exon 10** au codon **603** (*JM. Rey et al, 2001*) et dans **l'exon 11**, sur les codons **630, 631 et 634** sont également décrites dans un nombre restreint de cas (*C. Eng et al, 1996 ; Y. Kitamura et al, 1997*).

Des mutations sont également retrouvées dans le domaine intracellulaire de RET : dans les **exons 13 (codons 768, 790, 791), 14 (codons 804 et 844), et 15 (codon 891)** (*RM. Hofstra et al, 1997 ; Y. Kitamura et al, 1997, I. Berndt et al, 1998, O. Fattoruso et al, 1998*). Ces mutations sont retrouvées chez 61% des familles de FMTC françaises (données du Fichier 2002), dont 50% dans l'exon 14. Ces FMTC sont retrouvés à un âge plus tardif (48.6 ans vs 41.8 ans pour les FMTC avec mutation dans l'exon 10 et 54.4 ans pour ceux avec mutation dans l'exon 14), et se présentent souvent comme des CMT sporadiques : pour 43% d'entre-eux le diagnostic était fait devant un goitre multinodulaire avec élévation de la calcitonine en base (*P. Niccoli-Sire et al, 2001*). Ces mutations sont classiquement associées à un phénotype d'apparition plus tardive (30-50 ans) avec des stades anatomocliniques de la maladie en règle peu avancés, bien que le potentiel invasif et métastatique de ces CMT existe (*P. Niccoli-Sire et al, 2001; F. Lombardo et al, 2002 ; O. Gimm et al, 2002*).

Des double mutations de RET associées à un phénotype FMTC sont actuellement rapportées (exon 14 : 804/844 ; exon 13 : 790/804) et sont en cours d'études fonctionnelles au sein du groupe.

Une duplication ; de RET a été également rapportée dans **l'exon 8** au **codon 532** dans une famille française de FCMT (*P. Pigny et al, 1999*).

Figure 1 : **Mutations (non exhaustives) de l'oncogène RET décrites dans les NEM 2A, NEM 2B et FCMT**



Dès lors que la mutation germinale de RET peut être identifiée dans une famille donnée, cette même altération génétique doit être recherchée dans un **but prédictif** chez les autres membres de cette famille.

Si la mutation ne peut être identifiée et qu'il s'agit à l'évidence d'une forme familiale, le dépistage génétique des sujets à risque repose comme auparavant sur des **analyses de liaison**. Celle-ci n'est possible **que si 2 cas de CMT** ainsi que **2 sujets sains** de cette famille ont été prélevés. Les résultats obtenus par analyses de liaison permettent l'estimation d'une probabilité d'être porteur ou non du gène de prédisposition avec une fiabilité supérieure à 99%.

• **Conditions de prélèvement et d'envoi pour analyse du gène RET**

Toute analyse de génétique moléculaire nécessite :

- l'information préalable du patient
- la signature d'une lettre de **consentement obligatoire**
- l'accréditation de l'équipe médicale dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (JO n°110 du 12/05/01, page 7547) pour le dépistage des sujets à risque asymptomatiques

L'identification d'une mutation doit être effectuée sur **2 prélèvements distincts** chez le cas index et chez les apparentés asymptomatiques.

En pratique

L'étude se fait à partir de l'ADN extrait des leucocytes du sujet

Conditions de prélèvement et d'envoi à un laboratoire accrédité

- sang total (20 ml) sur tube EDTA
- conservation à température ambiante
- envoi dans un emballage protégeant des chocs à température ambiante par la poste, en colissimo
- les prélèvements doivent parvenir sous 48h maximum

Renseignements à préciser pour l'envoi

Il est fondamental pour la fiabilité des études génétiques que le **diagnostic** soit **formellement établi chez le cas index**, et notifié au laboratoire. Une lettre motivant l'analyse génétique et incluant des renseignements cliniques sur le patient doit être jointe au prélèvement.

Il est important lors de l'envoi d'un **échantillon sanguin** que le sujet

- soit **clairement identifié** : nom patronymique et marital, prénom, date de naissance
- soit située aisément sur **l'arbre généalogique** pré-établi de sa famille et joint à l'envoi

Un **apparentement à d'autres familles** permet d'orienter la recherche de la mutation. S'adresser au responsable national du fichier pour cette recherche généalogique.

Envoi des prélèvements aux laboratoires réalisant l'analyse de l'oncogène RET

La liste des laboratoires ayant participé à la mise en place d'un réseau avec le GTE pour l'analyse de RET est fournie en annexe.

GENETIQUE

ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU CMT

Les modalités de cette prise en charge sont résumées dans le schéma décisionnel proposé à la fin de ce chapitre.

FORMES FAMILIALES

3 circonstances :

- L'existence d'un **2^{ème} sujet atteint de CMT** ou de **Phéochromocytome** dans la famille est nécessaire et suffisante pour porter le diagnostic de forme familiale.

- Le diagnostic de forme familiale est posé par la mise en évidence d'une **mutation de l'oncogène RET** chez le cas index.

- Les **NEM 2A** et les **NEM 2B apparemment sporadiques** sont en fait des formes **héréditaires** : on retrouve le plus souvent une mutation (néo-mutation) chez l'individu qui en est porteur. Il s'agit alors du **cas index** potentiellement susceptible de transmettre la maladie.

Conduite à tenir lorsque le diagnostic de CMT Familial est posé

- **Etendre l'enquête** aussi loin que possible dans la famille, avec discrimination des branches touchées ou non par l'hérédité
- **Réaliser l'analyse génétique** chez les collatéraux, les descendants directs et les ascendants potentiellement atteints

TOUJOURS confirmer les résultats génétiques sur un second prélèvement

Chez les sujets dépistés génétiquement et porteurs de la mutation familiale de RET

- **Réaliser le dosage de CT et le test à la pentagastrine**

- **Rechercher les autres atteintes des NEM 2** (Phéochromocytome et HPT) quelque soit le type de mutation de *RET* (cf. Supra)

- **Indication de thyroïdectomie** (Cf. Chap. VI)

Il peut être indiqué, si le patient en fait la demande, de réaliser un **conseil génétique** auprès d'un praticien non seulement formé à cette discipline mais aussi parfaitement au courant des caractéristiques de la maladie (expression variable, existence d'un marqueur biologique, guérison possible si détection précoce...).

CMT I SOLES

DE PRESENTATION APPAREMMENT SPORADIQUE

Le diagnostic d'une forme sporadique est un **diagnostic d'élimination** face à un cas de CMT (le premier...ou le seul connu dans une famille)

CELA IMPOSE : - l'absence de contexte familial de CMT

- l'absence de mutation de l'oncogène **RET** sur les 7 exons examinés

- l'absence de pathologies associées s'intégrant dans une NEM 2 (phéo, HPT) dans le reste de la famille, au moins chez les apparentés au premier degré

On sera conforté dans la notion d'une forme sporadique si après examen anatomo-pathologique de la pièce de thyroïdectomie :

- si le CMT est **strictement unilatéral**

- s'il n'existe pas d'**HCC (uni ?) bilatérale associée**

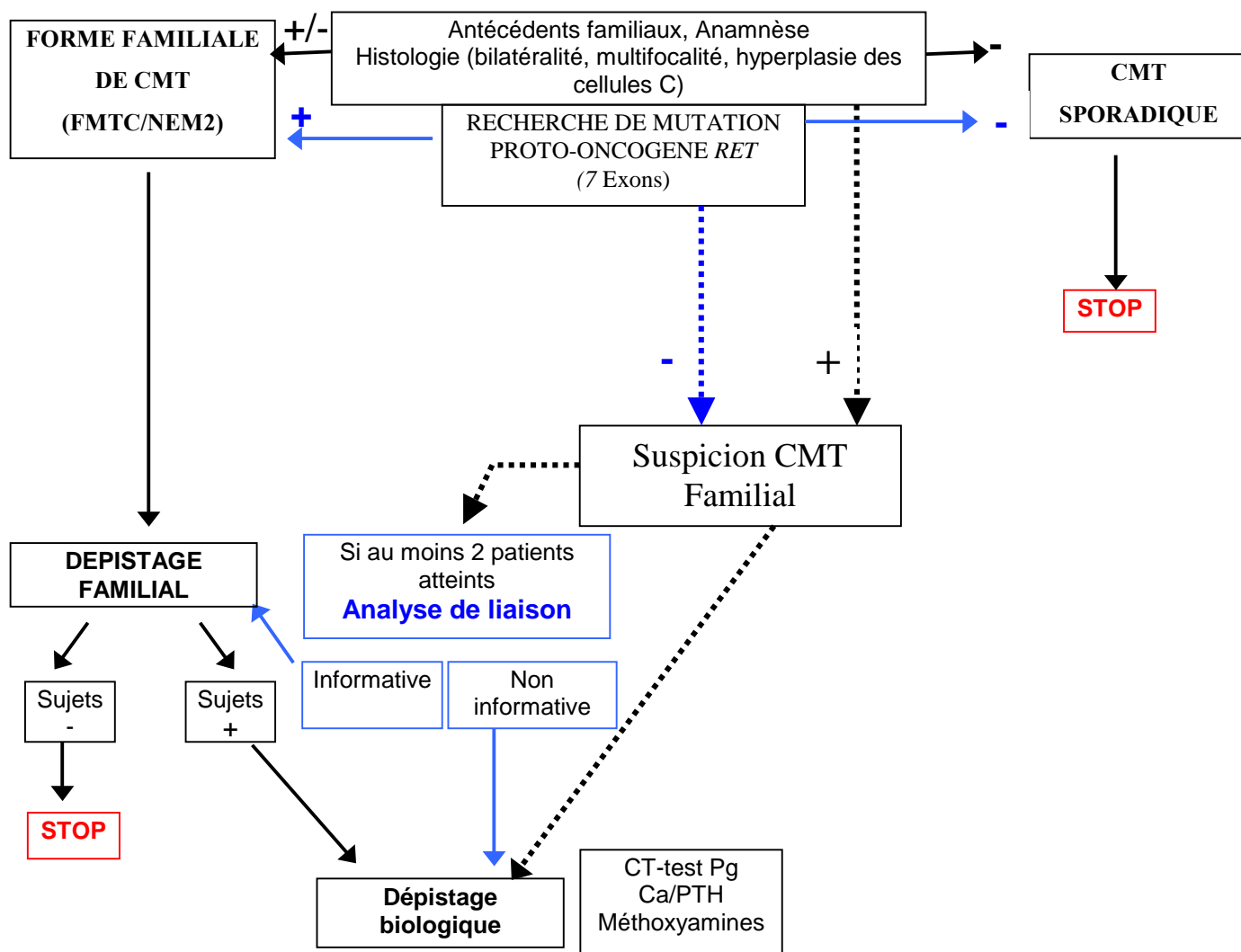
Il n'y a alors plus d'indication à réaliser de manière systématique un test Pg chez les apparentés si la recherche de mutation de **RET** est négative sur les 7 exons examinés.

Cependant, s'il existe des arguments en faveur d'une forme familiale, la négativité de l'analyse génétique doit être confirmée sur un second prélèvement. Dans ce cas, en cas de négativité confirmée deux fois, un dépistage par test à la Pg dans la famille peut être proposé. Un test Pg négatif chez 3 apparentés au premier degré, de préférence d'âge supérieur à 30 ans est en faveur dans ce cas du caractère sporadique du CMT.

Un programme de séquençage du gène **RET** sur sa totalité est en cours pour des familles authentiques ou des cas de NEM2 pour lesquels l'analyse de **RET** est restée négative sur les 7 exons : pour tout renseignement contacter P. NICCOLI-SIRE (feuille d'inclusion en annexe).

Arbre décisionnel proposé :

Cas Index CMT



CHAPITRE VI

THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE

Le geste chirurgical étant fondamental pour le traitement de ce cancer, il est **recommandé de s'adresser à un chirurgien habitué à la prise en charge de ces pathologies** qui appliquera le geste faisant l'objet d'un consensus national (ci-après).

Le pronostic dépend principalement du stade anatomoclinique du CMT et de la qualité du geste chirurgical initial. (*E. Modigliani et al, 1998b ; B. Franc et al, 1998a ; E. Kebebew et al, 2000*).

Le risque actuel consisterait à opérer un patient en méconnaissant le diagnostic de CMT : d'où l'intérêt du dosage de CT systématique pré-opératoire (*pour revue : P. Niccoli et al, 1997 ; K. Kaserer et al, 1998, Ozgen et al, 1999 ; JR. Hams et al, 2001 ; M. Iacobone et al, 2002*).

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CMT/NEM 2

(document élaboré par le GTE, relecture par les Prs. JL. KRAIMPS, JF. HENRY et JL. PEIX, membres de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE)).

CMT: attitude chirurgicale de première intention

Le geste chirurgical de première intention doit toujours être une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire.

Dans 30% des microCMT il existe déjà un envahissement ganglionnaire (*N. Beressi et al, 1998*). La taille du CMT n'apparaît donc pas comme un argument à considérer pour poser l'indication d'un curage ganglionnaire associé à la thyroïdectomie.

La négativité de l'examen extemporané des ganglions sous digastriques n'exclut pas un envahissement du compartiment latéral qui est retrouvé dans environ 10% des cas, de même la négativité des ganglions centraux s'accompagne une fois sur trois de métastases du compartiment latéral homolatéral.

L'intervention est menée par voie cervicale pure.

Thyroïde : thyroïdectomie totale bilatérale

Ganglions : le curage extensif avec cellulo-lymphadénectomie est essentiel étant donnée la fréquence de l'envahissement ganglionnaire histologique (*JF. Moley et al, 1999 ; A. Machens et al, 2002*)

- **toujours, curage ganglionnaire cervical central et prétrachéal** de l'os hyoïde au dôme aortique entre les deux paquets jugulo-carotidiens

- **curage ganglionnaire cervical latéral** (jugulo-carotidien et spinal)

- Quelque soit la taille de la tumeur

- Quelque soit l'état des ganglions centraux
 - Quelque soit l'aspect des ganglions latéraux
-
- **Au moins** unilatéral et homolatéral en cas de cancer sporadique unilatéral **sans** lésion ganglionnaire macroscopiquement décelable
 - bilatéral en cas de cancer familial, si cette information est connue

Dans le cas où la notion familiale du CMT n'était pas connue lors de l'intervention, le curage a pu n'être qu'unilatéral, il faudra alors le compléter dans un second temps.

- l'indication du curage médiastinal par sternotomie est actuellement difficile à standardiser.

En principe, le curage médiastinal est à effectuer :

- de préférence dans un second temps opératoire,
- si les ganglions extrêmes du curage prétrachéal ou latéral sont envahis et/ou si la CT reste élevée après cervicotomie.
- après avoir recherché et éliminé d'autres localisations à distance et en particulier des micrométastases hépatiques par laparoscopie.

Autres atteintes des NEM 2 : attitude chirurgicale

Parathyroïdes

Les CMT faisant partie d'une NEM 2 peuvent s'accompagner d'HPT. Une exploration complète des glandes parathyroïdes permettra de repérer les glandes macroscopiquement normales et les glandes hyperfonctionnelles dont on réalisera l'ablation (*JL. Kraimps et al, 1996*). A noter qu'une hyperplasie diffuse, symétrique et minime peut être secondaire à l'hypercalcitoninémie.

Actuellement, la parathyroïdectomie totale ou subtotale n'est pas recommandée.

Le geste chirurgical préconisé est :

- résection et cryopréservation des parathyroïdes pathologiques
- réimplantation des parathyroïdes normales dévascularisées par le curage, en particulier les parathyroïdes inférieures
- repérage (clips) des parathyroïdes normales

Du fait de leur topographie assez constante, il est en général possible de conserver les parathyroïdes supérieures lors du temps de la thyroïdectomie et du curage ganglionnaire central.

Phéochromocytome

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrenalectomie (*E. Modigliani et al, 1995 ; N'Guyen et al, 2001*)

- indication opératoire dès que la preuve de l'existence de phéochromocytomes est apportée par la biologie.

Les conditions actuelles de localisation des phéochromocytomes (tomodensitométrie, IRM, MIBG) sont suffisamment performantes (*ND. Jalil et al, 1998*) pour que la surrénalectomie par voie coelioscopique soit proposée (*JP. Chigot et al, 1998*).

- **Phéochromocytome bilatéral : surrénalectomie bilatérale**
- **Phéochromocytome unilatéral : surrénalectomie unilatérale ou bilatérale d'emblée**

Ce choix est conditionné par l'analyse du risque individuel : risque d'insuffisance surrénale par non observance du traitement substitutif par hydrocortisone et difficultés de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome controlatéral.

En cas de surrénalectomie unilatérale par coeliochirurgie, la 2^{ème} surrénalectomie peut se faire selon la même technique.

Compte tenu de la fréquente bilatéralité (70%) des phéochromocytomes justifiant une surrénalectomie bilatérale en un ou deux temps, certaines équipes proposent d'enlever le phéochromocytome en épargnant la cortico-surrénale ("cortical sparing surgery") (*HP. Neumann et al, 1999 ; JS. De Graf et al, 1999*). Ces techniques exposent cependant à la possibilité de récidives du phéochromocytome in situ. Il n'y a pas de recul suffisant à ce jour pour évaluer ce risque.

ATTITUDE CHIRURGICALE DEVANT UN MICROCMT

La réalisation plus systématique du dosage de CT en pathologie thyroïdienne et l'analyse plus fine des pièces de thyroïdectomie a conduit ces dernières années à une augmentation très nette du nombre de microCMT (CMT < 10 mm) dépistés.

La réalisation conjointe de l'analyse de RET devant tout CMT à titre systématique a également conduit à retrouver des formes familiales parmi ces microCMT diagnostiqués en pré-opératoire ou de manière fortuite sur une pièce de thyroïdectomie.

Ces microCMT présentent une gravité potentielle en terme d'envahissement ganglionnaire, de métastases à distance ou d'authentiques récidives (*N. Beressi et al, 1998 ; S. Franc et al, 2001*).

Trois cas de figure peuvent se présenter :

- Soit il s'agit d'une **forme familiale connue** (sujet génétiquement prédisposé) : cf. supra "Chirurgie d'un CMT de diagnostic génétique"
- Soit il s'agit d'un **microCMT d'allure sporadique**

Deux attitudes se discutent :

- **Attitude Maximaliste** : prise en charge identique à celle d'un CMT > 10 mm
- **Attitude Minimaliste** : Lobo-isthmectomie associée à un curage ganglionnaire central bilatéral +/- Latéro cervical homolatéral (*A. Miyaushi et al, 2000*).

Cette attitude ne peut être justifiée qu'à la condition d'être certain qu'il s'agisse d'une forme

de CMT sporadique c'est à dire : analyse de RET en pré-opératoire négative sur les 7 exons
(ce qui n'exclut pas la possibilité d'une forme familiale avec mutation non connue).

- Soit il s'agit d'un **microCMT de découverte fortuite** sur une pièce de lobectomie : la question est de savoir s'il faut totaliser la thyroïdectomie.

La totalisation est indiquée (JL. Peix et al, 2000)

- s'il s'agit une forme familiale ou si l'analyse de RET s'avère positive.
- si taille du CMT > 5 mm ou s'il existe une invasivité locale (risque de dissémination)
- si le CMT est multifocal (association à une forme familiale +++)
- si non guérison biologique post-opératoire (test Pg positif)

MALADIE RESIDUELLE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie dépend de l'acte chirurgical initial, du bilan d'extension de la maladie et du résultat des dosages de CT.

Bilan d'extension du CMT

Il se justifie si la CT en base est élevée (en pratique **au minimum > 100 pg/ml**).

Si les taux de CT basale et d'ACE sont normaux, il n'est pas possible de localiser les cellules résiduelles ; si le taux de CT basale est discrètement élevé (< 100 pg/ml), les chances de localisation par imagerie de foyers tumoraux sont très faibles.

Ce bilan comprend : : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastino-pulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM), osseuse (scintigraphie), laparoscopie à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infra-cliniques. En fonction du contexte, cathétérisme veineux étagé.

Les investigations par Pet Scan sont en cours d'évaluation. Elles donnent des renseignements complémentaires par rapport aux autres techniques d'évaluation sans toutefois s'y substituer (S. Hoegerle et al, 2001 ; S. Szakall et al, 2002).

Attitude chirurgicale devant une maladie résiduelle

- **Si métastases à distance :**
 - reprise chirurgicale cervicale **non indiquée**
 - **autres traitement à discuter de façon pluridisciplinaire** (cf. Infra)
- **Si hypercalcitoninémie résiduelle et geste chirurgical initial incomplet** (thyroïdectomie

incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate)

- totalisation avec curage ganglionnaire comme en chirurgie de 1^{ère} intention
- curage complémentaire par cervicotomie et éventuellement sternotomie, si adénopathie cervicale et/ou médiastinale persistante

Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales (*JB. Fleming et al, 1999 ; P. Tamagnini et al, 2001 ; A. Machens et al, 2002*).

Il convient donc de discuter au cas par cas :

- l'intérêt d'un cathétérisme veineux pour régionaliser les lieux de sécrétion de la CT
- les imageries conventionnelles (vide supra) et en cours de validation (radio-guidage peropératoire par anti-ACE, Pet Scan)
- l'intérêt avant cervicotomie itérative d'effectuer une laparoscopie pour exclure l'existence d'une miliaire métastatique hépatique et/ou péritonéale

- **Si hypercalcitoninémie résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisables**

- une radiothérapie cervico-médiastinale de complément peut se discuter, car elle pourrait retarder la survenue des rechutes
- appréciation de l'évolutivité par la biologie : l'évolutivité biologique se juge sur le suivi des valeurs de CT (et d'ACE) au moins annuelles
- L'attitude thérapeutique actuelle est nuancée :

- **Si les taux de CT (et d'ACE) restent stables** : simple surveillance

- **Si les taux augmentent**, rechercher une reprise évolutive (cf. bilan extension supra)

CHIRURGIE D'UN CMT DE DIAGNOSTIC GENETIQUE

Toutes les études internationales et celle du GTE en particulier (*P. Niccoli-Sire et al, 1999 et 2001 ; GE. Sanso et al, 2002 ; Ukkat et al, 2002*) ont montré que la pathologie des cellules C (HCC ou microcarcinome) sont présents dès le plus jeune âge, justifiant la thyroïdectomie totale précoce.

Parce que :

- lorsque la CT basale est **anormale (> 10 pg/ml)**, il existe toujours un CMT et au minimum une HCC
- un CMT macroscopique et/ou des métastases ganglionnaires peuvent être retrouvés alors que seul le test Pg est pathologique (avec CT basale normale)

Pour les **NEM 2A**, il ne faut donc pas attendre d'élévation de la CT basale pour proposer la thyroïdectomie qui doit être réalisée dès que la réponse de la CT à la Pg dépasse **10 pg/ml**, et ce quelque soit l'âge des patients (le plus jeune de la série Française avec un CMT est âgé de 2 ans).

Cependant, la thyroïdectomie est **recommandée dès l'âge de 5 ans même si la CT sous pentagastrine reste indosable** lorsque la mutation de *RET* est retrouvée sur le **codon 634**, du fait de l'agressivité particulière du CMT pour ce génotype.

Pour les **NEM 2B**, un consensus existe sur la nécessité de la thyroïdectomie dans la première année de vie compte tenu de la gravité de ce phénotype (*S. Leboulleux et al, 2002*).

Les **FMTC** avec mutation de *RET* dans l'exon 10 sont à considérer à priori comme des NEM 2A.

Pour les FMTC avec mutation de *RET* dans les exons 13,14,15, l'intervention pourrait être proposée plus tardivement puisque la maladie semble être d'apparition différée et le stade anatomoclinique en règle peu évolué : 20% des sujets dépistés n'ont qu'une HCC isolée à un âge moyen de 38 ans et 44% des sujets dépistés non opérés conservent toujours un test Pg négatif (*P. Niccoli-Sire et al, 2001 ; Lombardo et al, 2002*). Ce génotype peut cependant être associé à un phénotype potentiellement agressif (*MK. Frohnauer et al, 2000 ; GL. Feldman et al, 2000 ; P. Niccoli-Sire et al, 2001*).

Le dosage de CT en base et le test Pg conservent donc ici tout leur intérêt pour décider du moment de la chirurgie. Il n'existe pas à ce jour d'attitude consensuelle : soit surveillance par test Pg et CT (une fréquence annuelle sera idéale mais très contraignante pour les patients), soit thyroïdectomie de principe à un âge restant à déterminer (adolescence ?).

Une discussion au cas par cas avec la famille s'impose et la décision est en règle prise conjointement entre l'équipe médicale et la famille.

Le geste chirurgical préconisé est actuellement :

CMT

- thyroïdectomie totale
- curage ganglionnaire central et prétrachéal
- extension du curage aux compartiments cervicolatéraux si N+ dans le compartiment central ou si prélèvement latéro-cervical sous digastrique positif en extemporané, ou curage latéro-cervical réalisé de principe.

Dans l'avenir, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie pourrait permettre de proposer une thyroïdectomie prophylactique vraie (thyroïde histologiquement saine) et se dispenser alors du curage ganglionnaire.

Parathyroïdes

Un repérage des 4 glandes doit être réalisé. Une parathyroïdectomie sélective est proposé sur la(les) glande(s) pathologique(s).

En cas de dévascularisation glandulaire liée au curage ganglionnaire du compartiment central, une autotransplantation intramusculaire des glandes dévascularisées est indiquée.

Phéochromocytome

Il n'est bien sûr pas légitime de proposer une surrénalectomie à visée prophylactique.

CHAPITRE VII

ANATOMO-PATHOLOGIE

LES SITUATIONS DIAGNOSTIQUES

(Document élaboré par le GTE, relecture par le Pr. B. FRANC, Hôpital A. Paré, 9, avenue de Longchamp, 92100 Boulogne/Seine ; Tel : 01 49 09 57 24 ; Fax : 01 49 09 58 72, E mail : brigitte.franc@apr.ap-hop-paris.fr)

Elles sont au nombre de 4 :

- Le CMT est le nodule qui a justifié l'intervention
- Le CMT est une découverte fortuite lors de l'examen d'une pièce de lobectomie ou de thyroïdectomie totale ou subtotale pour une autre cause
- Le CMT est détecté par des dosages biologiques de CT basale ou après test de stimulation à la pentagastrine. Il peut de ce fait ne pas être macroscopiquement repérable et nécessite une technique de prélèvement standardisée.
- La thyroïdectomie est pratiquée après dépistage génétique positif : les lésions des cellules C peuvent être absentes (chirurgie prophylactique), ou se limiter à une hyperplasie des cellules C isolée ou un microCMT.

CONDITIONS D'ANALYSE ET DE PRELEVEMENT D'UN CMT

La pièce opératoire est adressée orientée par le chirurgien : fil de repère à l'un des pôles supérieurs, avec précision du côté.

On retiendra que la zone naturelle des cellules C est en général située à **l'union des tiers supérieurs et moyens de chaque lobe.**

MACROSCOPIE

Quelle que soit la taille du CMT et les conditions de son diagnostic, les précisions suivantes sont nécessaires :

- **taille** de ou des lésion(s)
- **siège** dans le lobe
- caractère **uni** ou **bilatéral**
- **multifocalité** éventuelle. (si la lésion est bilatérale, la différence de taille entre les 2 localisations peut être importante avec un coefficient multiplicateur de 10, ex : une lésion

de 1 cm d'un côté et une lésion de 1 mm de l'autre). Il faut donc savoir le rechercher attentivement par coupes sériées.

- nombre de **ganglions** prélevés par le chirurgien et leur siège

HISTOLOGIE

Le diagnostic de CMT est confirmé par :

- le résultat de l'**immunomarquage** par la CT (exprimé en % de cellules tumorales positives, > ou < à 50%)

Le diagnostic doit être complété par une recherche d'HCC associée

- la première démarche est de savoir s'il y a ou non des cellules C. Ensuite existe-t-il ou non une HCC, est-elle uni ou bilatérale ? Pour y parvenir un immunomarquage à la CT des blocs disponibles repère la zone des cellules C.

Il n'existe pas de consensus officiel sur ce qu'est un contingent C normal, d'autant que certaines situations peuvent augmenter le nombre des cellules C. Les résidus du corps ultimobranchial ou SCN (solid cell nest) sont entourés d'un grand nombre de cellules C, sans que l'on puisse, dans ce cas particulier, parler d'HCC.

- Critères d'HCC :

- certains auteurs parlent d'HCC si l'on voit plus de 6 cellules C autour de plus de 4 vésicules dans une coupe

- notre définition : **plus de 40 cellules C par cm² de thyroïde examinée ou au moins 3 champs de plus de 50 cellules C au grossissement x 100**

Suivant la quantité et la répartition des cellules C, en croissant tout autour du follicule, ou en petit groupement, on distinguera des HCC diffuses, focales, nodulaires.

- Les difficultés

Elles résident dans le diagnostic des états frontières :

- contingent cellulaire C normal ou réelle HCC
- HCC ou microcancer médullaire

Dans les cas de diagnostic difficile, on peut s'adresser à l'un des anatomopathologistes figurant sur la liste jointe en annexe.

Il s'agit en effet d'un enjeu important, tant pour valider les tests biologiques et génétiques de plus en plus performants, que pour mieux délimiter des zones à risque de CMT présentes lors du dépistage (*B. Franc et al, 1998b*).

LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS LE CMT

En pré-opératoire

Cytoponction

- MGG : grains roses 10 % des cellules tumorales (inconstants), en faveur du diagnostic : mélange de cellules rondes et fusiformes

Immunomarquage possible sur cyto (CT, ACE) : séchage à l'air, fixation acétone ou directement sur lames déjà colorées par la méthode de Papanicolaou.

En per-opératoire

examen de la pièce fraîche

1) Prélever toute la thyroïde avec des **coupes étagées et numérotées du pôle supérieur au pôle inférieur, effectuées tous les cm selon un plan antéro-postérieur.**

L'idéal serait de surcroît de diviser chacun des prélèvements transversaux en deux : l'un inclus en paraffine après fixation formolée, l'autre congelé dans l'azote liquide ; le tout devra bien entendu être étiqueté et recopié sur un schéma.

2) La tumeur

- Si elle est suffisamment volumineuse et que le diagnostic n'en souffre pas, il serait souhaitable qu'elle fasse l'objet de **prélèvements congelés** rapidement dans de l'azote liquide en 3 fragments de 10 mm sur 3 mm.

La congélation n'intéresse que du tissu frais. Il faut également **congeler du tissu sain**, de façon distincte.

La conservation ultérieure peut se faire soit dans l'azote ou dans un congélateur à - 80°C. Pour éviter la dessiccation, on a intérêt à mettre un peu de PBS congelé au fond des tubes polylabo NUNC utilisés pour la congélation.

- Si la thyroïde n'a pu être traitée comme précédemment conseillé, il paraît utile de **prélever un peu de thyroïde saine.**
- Si cela est possible, il est également utile de faire un **prélèvement à l'interface tumeur/tissu sain** que l'on fixe dans le paraformaldéhyde.

Des prélèvements pour la microscopie ultrastructurale peuvent être effectués selon les techniques habituelles. Ils semblent à l'heure actuelle moins importants que les prélèvements congelés.

- Préciser sur un schéma : taille, localisation de la tumeur, caractère uni ou multifocal dans un lobe ou les deux, caractère invasif ou non (*cf. Annexe*)

Lors des prélèvements pour l'inclusion en paraffine, ne pas oublier de tatouer la pièce opératoire en périphérie pour évaluer l'état des marges chirurgicales en regard de la lésion.

Examen histologique

- **la tumeur** : HES, immunomarquage CT qui confirme le diagnostic. Il peut-être associé à la chromogranine en cas de difficulté d'immunomarquage avec la CT ou en l'absence de CT disponible.
L'ACE est un complément non indispensable au diagnostic, la Tg est utile dans les cas difficiles et les tumeurs mixtes.
- **L'hyperplasie à cellules C** est recherchée par immunohistochimie par la CT surtout sur les coupes situées autour de la tumeur et dans la *zone de jonction 1/3 supérieur 1/3 moyen si la tumeur n'est pas visible*.

Réponses devant figurer dans le compte-rendu anatomo-pathologique définitif

- **Diagnostic de cancer médullaire** : il faut préciser
 - tumeur uni ou bilatérale
 - taille (préciser pour chaque côté son caractère uni ou multifocal)
 - niveau d'extension (capsule thyroïdienne franchie ou non)

pTNM

pTX statut tumoral inconnu

pT0 pas de tumeur visible

pT1 tumeur d'1cm ou moins dans son plus grand diamètre, limitée à la thyroïde

pT2 tumeur de >1 cm de grand axe mais < 4 cm, limitée à la thyroïde

pT3 tumeur > 4 cm de grand axe, limitée à la thyroïde

pT4 tumeur dépassant la capsule thyroïdienne quelque soit sa taille

note : en cas de tumeur unique : **a**, en cas de tumeur multiple : **b**

NX statut ganglionnaire inconnu

N0 pas de ganglion régional métastatique

N1 ganglion régional métastatique

N1a métastases ganglionnaires ipsilatérales

N1b métastases ganglionnaires cervicales bilatérales, ou controlatérales, ou médianes, ou médiastinales.

MX statut inconnu

M0 pas de métastases à distance

M1 métastases à distance

Résultats de l'immunohistochimie

- pour la calcitonine (% de cellules positives, < 50% oui/non, hétérogénéité du marquage)
- à défaut pour la chromogranine (même type de réponse)

• **Recherche des cellules C**

- vues /non vues
- **hyperplasie à cellules C**
- absente présente
- diffuse, focale ou nodulaire
- uni ou bilatérale
- douteuse avec un microcancer
- douteuse avec un contingent cellulaire C normal (moins de 30 à 50 cellules C / cm²)

- **Pathologie thyroïdienne associée** : goître multinodulaire, adénome, cancer vésiculaire, cancer papillaire, thyroïdite lymphocytaire chronique, lymphome, cancer anaplasique, autre...

• **Examen des ganglions cervicaux**

- siège (si connu)
- côté
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés (N+/N)
- rupture capsulaire et type de la métastase (micrométastase, envahissement massif)

CHAPITRE VIII

AUTRES TRAITEMENTS DU CMT

(Document élaboré par le GTE : relecture : Dr. E. BAUDIN, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif ; Tel : 01 42 11 44 96 ; Fax : 01 42 11 52 23)

1- Traitement Symptomatique

- Traitement substitutif en hormones thyroïdiennes
- Traitement symptomatique de la douleur en cas de CMT métastatique

2- Traitement à visée antitumorale

- Analogues de la somatostatine et interféron : peu ou pas d'intérêt
- Chimioembolisation hépatique à discuter en cas de CMT métastatique avec atteinte hépatique*

- Radiothérapie externe

- **Radiothérapie externe cervico-médiastinale :**

Technique

Elle doit délivrer 50 Grays en 25 séances de 2 Grays étalés sur 5 semaines avec un surdosage de 5 à 10 grays sur les masses palpables, sans dépasser 50 Grays sur l'ensemble du cou et pas plus de 60 Grays sur un reliquat tumoral localisé.

Indications

- résidu tumoral ou récurrence cervico-médiastinale, dont l'exérèse chirurgicale complète ne peut être réalisée. Elle permettrait dans ce cas de contrôler l'évolutivité de la maladie locale et diminuerait le risque d'apparition de complications compressives (*KM. Fife et al, 1996*).
- discutée si hypercalcitoninémie résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisables : elle diminuerait le risque de rechutes.

- **Radiothérapie externe osseuse :**

Technique : - techniques classiques de la radiothérapie osseuse

Indications

- à visée antalgique et/ou anti-tumorale

- en fonction du caractère isolé ou multiple des localisations, de leur évolutivité, du risque de compression neurologique ou fracturaire, et du caractère douloureux ou non.

• Chimiothérapie

Indications : à visée ablative uniquement, pas d'indication adjuvante

- réservée à la maladie locale ou aux métastases évolutives inextirpables par la chirurgie.

Protocoles

- Une association de 5 FU, Dédicène et Streptozotocine a permis d'obtenir une régression partielle dans certains cas (*M. Schlumberger et al, 1995*) : 10% réponses partielles, 20-50% de stabilisation tumorale.
- Celle ci peut s'associer à une chimioembolisation de métastases hépatiques

• Autres Traitements

• Irradiation I131

Une totalisation isotopique de la thyroïdectomie ne se justifie pas sauf s'il y a détection de thyroglobuline dans la tumeur, c'est-à dire devant une rare forme mixte de CMT.

- **Irradiation isotopique par la MIBG** : l'évaluation faite au sein du GETC n'en démontre pas l'efficacité, même s'il existe une fixation de l'isotope (en règle faible) au niveau du tissu tumoral.

• Protocole Thérapeutiques Phase II en cours :

uniquement pour des patients avec maladie évolutive

- **Irradiation thérapeutique anti-ACE** : cette thérapeutique vient de faire l'objet d'un PHRC National pour une étude multicentrique thérapeutique de phase II. Pour tout renseignement concernant le protocole, contacter le Pr. JF. CHATAL, CHU de Nantes, Tel : 02 40 67 99 31).
- **Traitement systémique par l'Aplidine** : Pour tout renseignement concernant le protocole, contacter le Dr. E. BAUDIN, Institut Gustave Roussy, Tel : 01 42 11 44 96 ; Fax : 01 42 11 52 23)

CHAPITRE IX

SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE CMT/NEM2

- Dosage CT basale une semaine après l'intervention, puis 6 semaines après
- Test Pg dans un délai de 4 à 6 semaines si la CT basale est normale
- Contrôler le taux d'ACE s'il était pathologique en préopératoire, 6 semaines après l'intervention

MODALITES DE SURVEILLANCE

(cf. Feuille de surveillance proposée en Annexe)

Recherche de récurrence de CMT

- Palpation cou et foie
- CT basale +/- test Pg, dosage d'ACE
- Un dosage de Thyroglobuline (Tg) peut être justifié par une forme mixte (cancer papillaire/vésiculaire associé à un cancer médullaire)

Recherche systématique de Phéo et d'HPT

- Prise de TA couché et debout
- Dosage urinaire des métanéphrines urinaires, ou des métanéphrines plasmatiques plus facile en ambulatoire
- Calcémie et dosage de PTH

Cette recherche doit être **systématique** compte tenu de la pénétrance incomplète de ces deux affections, de leur survenue parfois lointaine après le CMT, et de récurrences tardives (allant jusqu'à 20 ans) après surrénalectomie unilatérale (*E. Modigliani et al, 1995 : N'Guyen et al, 2001*).

Elle doit être réalisée **quelque soit la mutation familiale de RET identifiée** pour les cas familiaux.

En ce qui concerne les CMT d'allure apparemment sporadique, il ne semble pas légitime de s'en dispenser compte tenu du caractère non invasif de cette recherche.

Rythme de Surveillance

- **Surveillance du CMT :**
 - **CT de base** : dosage **annuel**
 - **Test Pg** : si CT base normale, le test Pg doit être réalisé au moins une fois après l'intervention afin d'attester de la rémission. Si le test est négatif, un contrôle du test à 5 ans (de principe) apparaît suffisant si la CT en base dosée annuellement reste indosable.

S'il existe une hypercalcitoninémie basale résiduelle, la surveillance par dosage de CT en base est suffisante pour assurer la surveillance. De même en cas de contre-indication au test Pg.

- **Recherche de Phéochromocytome et HPT** : recherche annuelle

ANNEXES

- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RECENTES
- LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS ET DE CONSENTEMENT POUR PARTICIPATION AU FICHIER NEM 2 DU GTE
- LETTRE DE CONSENTEMENT POUR ANALYSE GENETIQUE
- LISTE DES LABORATOIRES REALISANT L'ANALYSE MOLECULAIRE DU PROTO-ONCOGENE *RET*
- RESEAU DES LABORATOIRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU GTE
- EXEMPLE DE FEUILLE DE SURVEILLANCE CMT/NEM 2
- LISTE DE MEDECINS CORRESPONDANTS PARTICIPANT AU FICHIER NEM 2 du GTE
- FEUILLE D'INCLUSION PROTOCOLE DE SEQUENCAGE DU GENE RET ENTIER
- FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNEES POUR LE GTE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RECENTES

(par ordre alphabétique)

ALBORES-SAAVEDRA J., MONFORTE H., NADJIK M., MORALES A.R. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum. Pathol.* 1988, 19:795-799.

BARBET J., PELTIER P., BARDET S., VUILLEZ JP., BACHELOT I., DENET S., et al. Radioimmunodetection of medullary thyroid carcinoma using Indium-111-bivalent hapten and anti-CEA X anti-DTPA-Indium bispecific antibody. *J. Nucl. Med.* 1998, 39 :1172-1178.

BARBOT N., CALMETTES C., SCHUFFENECKER I., SAINT-ANDRE J.P, FRANC B., ROHMER V. 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, 78:114-120.

BAUDIN E., BIDART J.M., ROUGIER P., LAZAR V., RUFFIE P., ROPERS J. et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:69-75.

BERESSI N., CAMPOS J.M., BERESSI J.P., FRANC B., NICCOLI-SIRE P., CONTE-DEVOLX B. et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid : a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 1998, 8:1039-1044.

BERNDT I., REUTER M., SALLER B., FRANK-RAUE K., GROTH P., GRUSSENDORF M. et al. A new hot spot for mutations in the *RET* proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83:770-774.

BRANDI ML., GAGEL RF., ANGELI A., BILEZIKIAN JP., BECK-PECCOZ P., BORDI C., CONTE-DEVOLX B., et al. Consensus : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86:5658-5671.

CALENDER A., GIRAUD S., GUICHARD-RODE S. Recommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affections endocrines à caractère héréditaire. *Ann. Endocrinol.* 1997, 58:343-344.

CHIGOT J.P., MOVSCHIN M., EL BARDESSI M., FERCOCQ O., PARASKEVAS A. Etude comparative entre la surrénalectomie laparoscopique et conventionnelle dans les phéochromocytomes. *Ann. Chir.* 1998, 52: 346-349.

COHEN R., CAMPOS MJ., SALAUN C., HESHMATI HM., KRAIMPS JL., PROYE C., et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85,2:919-922.

CONTE-DEVOLX B., NICCOLI-SIRE P. Les Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-08, Elsevier, Paris, 1999.

DE GRAAF J.S., C.J.M. LIPS, J.E. RUTTER, J.M.V. VAN VROONHOVEN. Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A. *Eur. J. Surg.* 1999, 165: 535-538.

D'HERBOMEZ M., LECLERC L., VANTYGHM MC., FOURRIER F., PROYE C., WEMEAU JL. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay : study of specificity. Clin. Chim. Acta, 2001, 311:149-155.

ENG C., CLAYTON D., SCHUFFENECKER I., LENOIR G., COTE G., GAGEL R.F. et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International *RET* mutation consortium analysis. JAMA 1996, 276:1575-1579.

EISENHOFER G., LENDERS J.W.M., LINEHAN W.M., WALTER M.M., GOLSTEIN D.S., KEISER H.R. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N. Engl. J. Med. 1999, 340:1872-1879.

FATTORUSO O., QUADRO L., LIBROIA A., et al. A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the *RET* proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma. Hum Mut. 1998, 1:S167-S171.

FELDMAN GL., EDMONDS MW., AINSWORTH PJ., SCHUFFENECKER I., LENOIR GM., SAXE AW., et al. Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a *RET* V804M mutation. Surgery 2000, 128:93-98.

FIFE K.M., BOWER M., HARMER C.L. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. Eur. J. Surg. Oncology 1996, 22:588-591.

FLEMING JB., LEE JE., BOUVET M., SCHULT PN., SHERMAN SI., SELLIN RV., FRIEND KE. et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann. Surg. 1999, 5 :697-707.

FRANC B., ROSENBERG-BOURGIN M., CAILLOU B., DUTRIEUX-BERGER N., FLOQUET J., HOUCHE-LECOMTE M. et al. Medullary thyroid carcinoma : search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). Hum. Pathol. 1998a, 29:1078-1084.

FRANC B., MODIGLIANI E. Le carcinome médullaire de la thyroïde: Evolution des concepts. Arch. Anat. Cytol. Path. 1998b, 46:100-111.

FRANC S., NICCOLI-SIRE P., COHEN R., BARDET S., MAES B., MURAT A., et al and the GETC. A complete lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. Clin. Endocrinol., 2001, 55 :403-409.

FROHNAUER MK., DECKER RA. Update on the MEN2A c804 *RET* mutation : is prophylactic thyroidectomy indicated ? Surgery 2000, 128:1052-1058.

GIMM O., MARSH D.J., ANDREW S.D., FRILLING A., DAHIA P.L.M., MULLIGAN L.M. et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82:3902-3904.

GUYETANT S., WION-BARBOT N., ROUSSELET M.C., FRANC B., BIGORGNE J.C., SAINT-ANDRE J.P. C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. Hum. Pathol. 1994, 25:514-521.

HAHMS JR., LEE MS. , MIN YK., KIM KW., NAM SJ., YANG JH., CHUNG JH. 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.

HERON I., CHATELLIER G., BILLAUD E., FOOS E., PLOUIN P.F. The urinary metanephrine to creatinine ratio for the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann. Int. Med* 1996, 125:300-303.

HOEGERLE S., ALTEHOEFER C., GHANEM N., MOSER E., NITZSCHE E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumor detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur. J. Nucl. Med. ,* 2001, 28:64-71.

HOFSTRA R.M., FATTORUSO O. QUADRO L., WU Y., LIBROIA A., VERGA U., et al. A novel point mutation in the intracellular domain of the *RET* proto-oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82:4176-4178.

HOPPNER W., DRALLE H., BRABANT G. Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the *RET* proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hum. Mut.* 1998, Suppl1:S128-S130.

IACOBONE M., NICCOLI-SIRE P., SEBAG F., DE MICCO C., HENRY JF. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted ? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J. Surg.* 2002, 26 :886-890.

JALIL N.D., PATTOU F.N., COMBEMALE F., CHAPUIS Y., HENRY J.F., PEIX J.L., PROYE C.A. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of phaeochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. *Eur. J. Surg.* 1998, 164: 23-28.

KASERER K., SCHEUBA C., NEUHOLD N., WEINHAUSL A., VIERHAPPER H. et al. C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, 22:722-728.

KEBEBEW E., ITUARTE PHG. SIPERSTEIN AE., DUH QY.,CLARK OH. Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000, 88:1139-1148.

KRAEBER-BODERE F., BARBET S., HOEFNAGEL CA., VIERIRA MR., VUILLEZ JP., MURAT A. et al. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent haptens : preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin. Cancer. Res.* 1999, 5 :3190-3198.

KITAMURA Y., GOODFELLOW PJ., SHIMIZU K. et al. Novel germline *RET* proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC) : mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997, 14:3103-3106.

KRAIMPS J.L., DENIZOT A., CARNAILLE B., HENRY J.F., PROYE C., BACOURT A., et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: a retrospective french multicentric study. *World J. Surg.* 1996, 20:808-813.

LEBOULLEUX S., TRAVAGLI JP., CAILLOU B., LAPLANCHE A., BIDARD JM., SCHLUMBERGER M., BAUDIN E. Medullary thyroid carcinoma as part of multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome : influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002, 94 :44-50.

LENDERS JW., PACAK K., WALTHER MM., LINEHAN WM., MANNELLI M., FRIBERG P., et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma : which test is best ? JAMA 2002, 287 :1427-1434.

LOMBARDO F., BAUDIN E., CHIEFARI E., ARTURI F., BARDET S., CAILLOU B. et al. Familial medullary thyroid carcinoma : clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87 :1674-1680.

MANIE S., SANTORO M., FUSCO A., BILLAUD M. The RET receptor : function in development and dysfunction in congenital malformation. Trends Genet. 2001, 17 :580-589.

MACHENS A., HINZE R., THOMUSCH O., DRALLE H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J. Surg. 2002, 26 :22-28.

MIYAUCHI A., FUTAMI H., YOKOZAWA T. et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. Jpn J Cancer Res. 1998, 90:1-5.

MIYAUCHI A., MATSUZUBA F., HIRAI K., YOKOZAWA T., KOBAYASHI K., KUMA S. et al. Unilateral surgery supported by germline RET oncogene mutation analysis in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. World J. Surg., 2000, 24:1367-1372.

MODIGLIANI E., VASEN H.M., RAUE K., DRALLE H., FRILLING A., GHERI R.G., et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 : European study. J. Intern. Med. 1995, 238:363-367.

MODIGLIANI E. Les néoplasies endocriniennes de type 2. Presse Med. 1998a, 27:628-640.

MODIGLIANI E., COHEN R., CAMPOS M.J., CONTE-DEVOLX B., MAES B., BONEU A., et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. Clin. Endocrinol. 1998b, 48, 265-273.

MOLEY JF., DeBENEDETTI MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Ann. Surg. 1999, 6 :880-888.

MURAT A., NICCOLI-SIRE P. Le cancer médullaire de la thyroïde. Mt endocrinologie. 2000 2,5:430-437.

NEUMANN H.P., M. REINCKE, B.U. BENDER, R. ELSNER, G. JANETSCHKEK. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2608-2610.

NEUMANN H.P., BAUSCH, B., MCWHINNEY, B.A. BERNHARD, U. GIMM, O., FRANKE G. et al. Germ line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N. Engl. J. Med. 2002, 346: 1459-1466.

N'GUYEN L., NICCOLI-SIRE P., CARON P., BASTIE D., MAES B., CHABRIER G et al, and the GETC. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 : a prospective study. Eur. J. Endocrinol. 2001, 144:37-44.

NICCOLI P., CONTE-DEVOLX B., LEJEUNE P.J., CARAYON P., HENRY J.F., ROUX F., et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. Ann. Endocrinol. 1996, 57:15-21.

NICCOLI P., WION-BARBOT N., CARON P., HENRY J.F., DE MICCO C., SAINT ANDRE J.P., et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82:338-341.

NICCOLI-SIRE P. MURAT A., BAUDIN E., HENRY J.F., PROYE C., BIGORGNE J.C. et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers : results in 71 thyroidectomized patients. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141 :468-474.

NICCOLI-SIRE P., MURAT A., ROHMER V., FRANC S., CHABRIER G., BALDET L, et al and the GETC. 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(8):3746-3753.

NOCERA M, BAUDIN E., PELLEGRITTI G., CAILLEUX AF., MECHELANY-CORONE C., SCHLUMBERGER M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br. J. Cancer* 2000, 83:715-718.

OZGEN AG., HAMULU F., BAYRAKTAR F., YILMAZ C., TUZUN M., YETKIN E. 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.* 9,6:579-582.

PEIX JL., BRAUN P., SAADAT M., BERGER N., EL KHASSEN M., MANCINI F. occult micro medullary thyroid carcinoma : therapeutic strategy and follow-up. *World J. Surg.* 2000, 24:1373-1376.

PIGNY P., BAUTERS C., WEMEAU J.L., HOUCHE M.L., CREPIN M., CARON P. et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999,4:1700-1704.

REY JM., BROUILLET JP., FONTENEAU-ALLAIRE J., BONEU A., BASTIE D., MAUDELONDE T., PUJOL P. Novel germline RET mutation segregating with papillary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes Cancer* 2001, 32: 320-325.

SANSO GE., DOMENE IIM., GARCIA R., PUSIOL E., ROQUE M., RING A. et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children : presence of C cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002, 94 :323-330.

SCHLUMBERGER M., ABDELMOUMENE N., DELISLE M.J., COUETTE J.E. and the Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with an alternating combination of 5 FU-Streptozotocin and 5 FU-Dacarbazine. *Br. J. Cancer* 1995, 71:363-365.

STEIN R., CHEN S., RED L. RICHEL H., GOLDENBERG DM. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of dacarbazine. *Cancer* 2002, 94 :51-61.

SZAKALL S., ESIK O., BAJZIK G., REPA I., DABASI G. SINKOVICS I. et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl. Med.* 2002, 43 :66-71.

SMITH D.P., HOUGHTON C., PONDER B.A. Germline mutation of *RET* codon 883 in two cases of de novo NEM2B. *Oncogene* 1997, 15:1213-1217.

TAMAGNINI P., BERNANTE P., PIOTTO A., TONIATO A., PELIZZO MR. Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann. Chir.* 2001, 126 :762-767.

TESSITORE A., SISINI AA., PASQUALI D., CARDONE M., VITALE D., BELLASTELLA A., COLANTUONI V. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:3522-3527.

UKKAT J., LORENZ K., HINZE R., THOMUSCH O., DRALLE H. Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex ret germline carriers. *World J. Surg.* 2001, 25 :713-717.

VITALE G., CARAGLIA M., CICCARELLI A., LUPOLI G., ABBRUZZESE A., TAGLIAFERRI P., LUPOLI GI. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001, 91 :1797-1808.

WEISE M., MERKE DP., PACAK K., WALTHER MM., EISENHOFER G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87:1955-1960.

WHANG K.T., STEINWALD P., WHITE J.C., NYLEN E.S., SNIDER R.H., SIMON G.L. et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83:3296-3301.

WION-BARBOT N., SCHUFFENECKER I., NICCOLI P., CONTE-DEVOLX B., LECOMTE P., HOUDENT C., 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.* 1997, 58:302-308.

Formulaire d'information et de consentement de participation au fichier NEM2 du GTE

Le Dr _____ m'a informé (e) de l'existence d'un **Fichier National** des patients atteints d'une pathologie des cellules C de la thyroïde et/ou de tumeurs endocrines. Ce fichier est géré par le **Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE)**.

Le GTE a pour but de développer, d'étudier et de comparer les méthodes diagnostiques et thérapeutiques mises en oeuvre pour cette pathologie, dont la rareté impose de regrouper les données de plusieurs centres, afin d'améliorer la prise en charge de chacun des patients.

L'inclusion dans le répertoire n'influencera en rien le traitement et le suivi de ma maladie, sous la responsabilité du Dr _____.

Les données me concernant porteront sur les critères cliniques et biologiques du diagnostic, du suivi de la maladie, et sur les modalités des traitements chirurgicaux et médicaux qui sont effectués, et sur l'évolution de la pathologie.

Parmi les méthodes de diagnostic, il a pu être effectué une recherche génétique, sur moi-même et éventuellement chez mes enfants. J'ai été informé(e) de la réalisation de ce type de prélèvement et j'ai signé à cette fin une lettre de consentement spécifique. J'accepte que les résultats de ces tests génétiques soient transmis au fichier du GTE.

Les données me concernant seront transmises aux responsables médecins du GTE qui auront connaissance de mon identité et qui attribueront à mon dossier un code confidentiel. L'analyse des données à partir du fichier sera non nominative.

Le Dr _____ sera seul informé de la correspondance du code d'identification avec mon identité nominale et sera responsable du maintien de la confidentialité.

Ce fichier a été déclaré à la **Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés**. Conformément à la Loi, je pourrai avoir connaissance des informations transmises au département d'Information Médicale de Marseille, qui gère ce fichier, par l'intermédiaire du Dr _____ et je pourrai, si nécessaire, obtenir des modifications.

Je donne mon accord pour participer à ce fichier.

Lu et approuvé le _____ à _____

CONSENTEMENT ECRIT POUR UNE ETUDE GENETIQUE A DES FINS MEDICALES

Je soussigné(e), Monsieur, Madame (1).....

atteste que conformément aux prescriptions des lois **n°94-653 et 94-654 du 29 Juillet 1994**, j'ai donné mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique à partir d'une prise de sang.

sur moi-même

sur mon enfant mineur

Cette analyse repose sur l'étude de mon patrimoine génétique (ADN). Elle a pour but de déterminer si un des gènes, ou un des gènes de mon enfant, présente une anomalie en rapport avec la maladie des cellules C de la thyroïde :

pour laquelle je suis suivi

pour laquelle mon enfant est suivi

présente dans ma famille

Cette prise de sang ne pourra être utilisée à une autre fin, sans mon accord préalable. Dans le cadre de cette même étude, mon accord devra être recueilli pour la réalisation d'une enquête familiale. Dans cette hypothèse, il m'appartiendra de prendre les contacts nécessaires auprès de membres de ma famille.

Les résultats de mon analyse ne seront transmis à aucun membre de ma famille. Si cette transmission apparaissait médicalement essentielle, elle n'interviendrait qu'avec mon accord.

Fait à _____, le _____

Signature (2)

Visa du médecin demandant l'étude génétique

(1): Rayer la mention inutile

(2): Préciser le lien de parenté pour les mineurs

Nécessité de la signature des titulaires de l'autorité parentale

LABORATOIRES REALISANT L'ANALYSE DU PROTO-ONCOGENE RET

Pr Y. MALTHIERY/Dr F. SAVAGNER
Laboratoire de Biochimie-Biologie
Moléculaire
CHU d'Angers, 4, rue Larrey
49033 **ANGERS** cedex 01
Tél. : 02 41 35 33 14 ; Fax. : 02 41 39 40 17
e.mail. : yvmalthiery@chu-angers.fr
frsavagner@chu-angers.fr

Pr N. PORCHET/Dr P. PIGNY
Laboratoire de Biochimie Endocrinologique
et de Biologie Moléculaire
Clinique Marc Linquette-USNA
CHU de Lille, 6 rue du Pr Laguesse
59037 **LILLE** Cedex
Tél. : 03 20 44 69 00 ; Fax. : 03 20 44 69 85
e.mail. : nporchet@chru-lille.fr
p-pigny@chru-lille.fr

Pr A. CALENDER/Dr S. GIRAUD
Laboratoire de Génétique, Pavillon E
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval
69437 **LYON** Cedex 03
Tél. : 04 72 11 73 80 ; Fax. : 04 72 11 73 81
e.mail. : calender@cismsun.univ-lyon1.fr

Pr T. MAUDELONDE/Dr P. PUJOL
Laboratoire de Biologie Cellulaire
Hôpital Arnaud de Villeneuve
Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 **MONTPELLIER**
Tél. : 04 67 33 58 77 ; Fax. : 04 67 33 95 90
e.mail. : bio-cel-sec@chu-montpellier.fr

Pr JP. MOISAN/Dr S. BEZIEAU
Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Hôtel Dieu, 9, quai Moncoussu
44035 **NANTES** Cedex
Tél/Fax : 02 40 08 40 20
e mail : sbezieau@nantes.inserm.fr

Dr V. BARBU
Laboratoire Commun de Biologie Moléculaire
Hôpital Saint Antoine, 184, rue du Faubourg St
Antoine
75571 **PARIS** Cedex 12
Tél. : 01 49 28 28 09 ; Fax. : 01 49 28 22 06
e.mail. : barbu@st-antoine.inserm.fr

Pr A. RAISONNIER/Dr A. CARRIE
Unité de Génétique Moléculaire
CH Pitié-Salpêtrière, 91, Boulevard de l'hôpital
75634 **PARIS** cedex 13
Tél. : 01 40 77 98 14 ; Fax. : 01 40 77 95 92
e.mail. : carrie@chups.jussieu.fr

Pr X. JEUNEMAITRE/Dr AP. GIMENEZ-ROQUEPLO
Laboratoire de Génétique
Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue
Leblanc
75908 **PARIS** cedex 15
Tél. : 01 56 09 38 81/78 ; Fax : 01 56 09 38 84
e mail : xavier.jeunemaitre@hop.egp.ap-hop-paris.fr
anne-paule.gimenez@hop.egp.ap-hop-paris.fr

Pr JM. BIDART/Dr. B. BRESSAC de PAILLERETS
Département de Biologie Clinique
Institut Gustave Roussy
94 805 **VILLEJUIF** cedex
Tél. : 01 42 11 40 23/54 90 ; Fax : 01 42 11 52 67
e mail : bidart@igr.fr
bressac@igr.fr

Pr V. DAVID/Dr AM. JOUANOLLE
Service de Génétique Moléculaire et Hormonologie
Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux
35033 **RENNES** cedex
Tél. : 02 99 28 42 71
Fax. : 02 99 28 41 85
e mail : anne-marie.jouanolle@chu-rennes.fr

Pr ML. KOTTLER/Mr H. MITTRE
Département de Génétique et Reproduction
CHU de Caen, Avenue Clémenceau
14033 CAEN cedex
Tél. : 02 31 27 25 04
Fax : 02 31 27 26 58
e mail : kottler-ml@chu-caen.fr
e mail : mittre-h@chu-caen.fr

**Pr D.GAILLARD/Dr MC. GORISSE/Dr C.
DELVINCOURT**
Service de Génétique et Biologie de la Reproduction
CHU de REIMS, 45 rue Cognacq Jay
51092 REIMS Cedex
Tél. : 03 26 50 42 77/62
Fax. : 03 26 50 44 94/42
e mail : chantal.delvincourt@reims.fnclcc.fr
marie-claude.gorisse@reims.fnclcc.fr

Pr A. ENJALBERT/Dr A. BARLIER
Laboratoire de Biochimie- Biologie Moléculaire
Hôpital de la Conception
147 Bd Baille
13385 MARSEILLE cedex 05
Tél. : 04 91 38 39 16
Fax : 04 91 38 30 12
e mail : labo.icne@jean-roche.univ-mrs.fr

RESEAU DES LABORATOIRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU GTE

- **Bernard CAILLOU** : Anatomie Pathologique, Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 VILLEJUIF cedex. Tel : 01 42 11 44 05.
- **Catherine DE MICCO** : Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques. Faculté de Médecine Nord, 13915 MARSEILLE cedex 20. Tel : 04 91 69 88 72.
- **Nicole DUTRIEUX-BERGER** : Anatomie Pathologique, Hôpital de l'Antiquaille, 1 rue de l'Antiquaille, 69321 LYON cedex 01. Tel : 04 72 38 51 28. **Myriam DECOSSAUSSIN** : Anatomie Pathologique, centre hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite 69495. Tel : 04 78 86 11 86
- **Brigitte FRANC** : Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100 BOULOGNE /Seine. Tel : 01 49 09 57 24.
- **Emmanuelle LETEURTRE** : Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine, Place de Verdun, 59037 LILLE cedex. Tel : 03 20 44 47 37/55 56.
- **Eve JUSTRABO** : Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21034 DIJON. Tel : 03 80 39 33 42.
- **Nathalie STURM** : Pathologie Cellulaire, CHU Michallon, BP 217X, 38043 GRENOBLE cedex. Tel : 04 76 76 54 86.
- **Françoise LANGE** : Anatomie Pathologique, Hôpital Henri Mondor, 51 av. de Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL. Tel : 01 49 81 27 36.
- **Marie-Françoise HEYMANN**: Anatomie Pathologique, Hôpital Laennec, 44035 NANTES. Tel : 02 40 16 54 39/47.
- **Martine PATEY** : Anatomie Pathologique, Hôpital Robert Debré, rue Alexis Carrel, 51092 REIMS cedex. Tel : 03 26 78 42 93.
- **Jean-Paul SAINT-ANDRE** : Anatomie Pathologique, CHU, 49033 ANGERS cedex 01. Tel : 02 41 35 45 62 41/69.
- **Hélène TROUETTE** : Service d'anatomie et de cytologie, (Pr A de Mascarel), CHU Bordeaux, Hôpital Haut Levêque, 33604 PESSAC cedex. Tel : 05 56 55 50 26.
- **Gabriel VIENNET** : Anatomie Pathologique, CHU Jean Minjoz, Bd Fleming, 25030 BESANCON cedex. Tel : 03 81 66 82 90.
- **Françoise VILDE** : Anatomie Pathologique, Hôpital Européen G. Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75908 PARIS cedex 15. Tel : 01 56 09 23 32.

- **Serge GUYETANT** : Servie d'anatomopathologie, hôpital Trousseau , 1 avenue de la république, 37044 Tours, Cedex 01. Tel : 02 47 47 80 69.

FEUILLE DE SURVEILLANCE CMT/NEM 2

Date :

Médecin consultant :

Date dernière consultation

NOM patronymique:

Prénom:

n°GETC

n°Fam

Traitements:

THYROÏDE

Date(s) chirurgie(s):

Clinique:

Biologie: TSH:

CT base (pg/ml) :

ACE:

Test Pentagastrine : base:

Pic:

Observations ou autres paramètres

SURRENALES

Date(s) si chirurgie(s):

Clinique:

TA:

Pouls:

Biologie:

dérivés méthoxylés urinaires :

dérivés méthoxylés plasmatiques:

TDM ou IRM:

MIBG:

Observations ou autres paramètres

PARATHYROÏDES

Date(s) si chirurgie(s):

Clinique:

Biologie: calcium (mmol/ml) :

PTH (pg/ml):

Observations ou autres paramètres

ENQUETE FAMILIALE : Faite

Non Faite

A Compléter

CONCLUSIONS ET CONDUITE A TENIR :

GTE

Médecins correspondants habituels participant au Fichier NEM2

V. ROHMER**J.C. BIGORGNE**

Service d'Endocrinologie,
Medec C
CHU Angers
49033 **ANGERS** Cedex
T:02.41.35.34.24
F:02.41.35.47.00

A. PENFORNIS

Service d'Endocrinologie
CHU Jean Minjoz
25030 **BESANCON**
Cedex
T:03.81.66.80.24
F:03.81.66.83.74
alfred.penfornis@ufc-chu.univ-fcomte.fr

R. COHEN

Service d'Endocrinologie
CHU Avicenne
93009 **BOBIGNY**
T:01.48.95.51.51
F:01.48.95.58.57
regis.cohen@avc.ap-hp-paris.fr

F. BONICHON

Institut Bergonié
180, rue St Genès
33076 **BORDEAUX**
Cedex
T:05 56 33 33 21/90
F:05 56 33 33 301
bonichon@bergonie.org

S. BARDET**P. COUETTE**

Service de Médecine
Nucléaire
Centre F. Baclesse
BP 5026
14076 **CAEN** Cedex 05
T:02.31.45.50.32
F:02.31.45.51.01

O. CHABRE

Service d'Endocrinologie
CHU Grenoble, BP 217
38043 **GRENOBLE**
cedex 09
T:04.76.76.54.39
F:04.76.76.50.42
olivier.chabre@ujf-grenoble.fr

**L. LECLERC-
COORNAERT**

Service d'Endocrinologie
CHU de Lille
59037 **LILLE** Cedex
T:03.20.44.45.15/45.16
F:03.20.44.69.85

**F. ARCHAMBEAUD
MF. TORTUL**

Service d'Endocrinologie
Hôpital du Cluzeau
87042 **LIMOGES** Cedex
T:05.55.05.68.51
F:05.55.05.67.94

MH. BERNARD

Clinique Endocrinologique
Hôpital de l'Antiquaille
1, rue de l'Antiquaille
69321 **LYON** Cedex 05
T:04 72 38 50 67
F:04.72 38 50 71

P. NICCOLI-SIRE

Service d'Endocrinologie
CHU TIMONE
13385 **MARSEILLE**
Cedex 05
T:04.91.38.65.97
F:04.91.92.45.42
patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr

L. BALDET

**C. ESPITALIER-
RIVIERE**
Service d'Endocrinologie
Hôpital Lapeyronie
34295 **MONTPELLIER**
Ced 5
T:04.67.33.83.82/83
F:04.67.04.13.56

A. MURAT

Service d'Endocrinologie
Hotel Dieu BP1005
44035 **NANTES** Cedex 01
T:02.40.08.31.05
F:02.40.08.30.79

F. BUSSIÈRE

Service de Médecine
Nucléaire
Centre A. Lacassagne
33, avenue de Valombrose
06050 **NICE** Cedex 01
T:04.92 03 11 48
F:04.92 03 15 72
francoise.bussier@cal.nice.fr
nlcc.fr

Ph. EMY

Service d'Endocrinologie
CHR Orléans
45067 **ORLEANS** cedex
02
T:02 38 51 47 25
F : 02.38.51.47.26

C. GUILLAUSSEAU

Service de Médecine
Nucléaire
Hôpital Pitié-Salpêtrière
83, bd de l'Hôpital
75651 **PARIS** Cedex 13
T:01 42 17 62 81
F:01 42 17 62 92

J.L. KRAIMPS

Service de Chirurgie
Endocrinienne
Hôpital J. Bernard, BP 577
86021 **POITIERS** Cedex
T:05.49.44.43.21
F:05 :49.44.41.19
j.l.kraimps@chu.univ-poitiers.fr

B. MAES

Institut Jean Godinot
1, rue du G. Koenig
B.P. 171
51056 **REIMS** Cedex
T:03.26.50.43. 21
F:03.26.50.49.21

I. GUILHEM

Service de Médecine F
Hopital Sud
B.P 56129
35056 **RENNES** Cedex 02
T:02.99.26.71.18
F:02.99.26.71.49

G. CHABRIER

Service de Médecine
Interne
Hôpital de Hautepierre
67098 **STRASBOURG**
Cedex
T:03.88.12.76.00/22.01.58
F:03.88.75.12.24
chabrierg@mailclub.net
et

A. BONEU

D. BASTIE
Service de médecine
Nucléaire
Centre Claudius Regaud
20/24 rue du Pont Saint
Pierre
31052 **TOULOUSE**
Cedex
T:05.61.42.42.13
F:05.61.59.37.47
Bastie@icr.fncc.fr

P. LECOMTE

Service d'Endocrinologie
CHR Bretonneau
37044 **TOURS** Cedex
T:02.47.47.38.06
F:02.47.47.38.04
Lecomte@med.univ-tours.fr

JL. BAULIEU

Service de Médecine
Nucléaire
CHR Bretonneau
37044 **TOURS** Cedex
T:02.47.47.36.06
F:02.47.47.38.76

A. LABUSSIÈRE

Service d'Endocrinologie
CH J. Cœur, BP 603
18000 **BOURGES** Cedex
T:02.48.48.49.43
F:02.48.48.48.02

V. BEX-

BACHELLERIE
Département
d'Endocrinologie
CH Haut Lévêque
33604 **BORDEAUX**
PESSAC
T:05.56.55.65.65
F:05.56.55.65.29

J. DUPREY

Service de Médecine
Interne
Hopital A. Paré
9 av C. de Gaulle
92104 **BOULOGNE**
Cedex
T:01.49.09.54.91
F:02.47.47.38.04

P. CARON

Service d'Endocrinologie
CHU de Ranguel
1 av J Poulhès
31403 **TOULOUSE**
Cedex 04
T:05.61.32.23.44
F:05.61.32.20.55
caron.p@chu-toulouse.fr

I. HERON

Service d'Endocrinologie
CHU de Rouen
147 av Mch. Juin,
Boisguillaume
73031 **ROUEN** Cedex
T:02.32.88.90.81
F:02.32.88.91.54

E. MODIGLIANI

Centre médical Europe
44 rue d'Amsterdam
75009 **PARIS**
T:01 42 81 93 33
F:01 42 81 80 15

N. BALARAC

Institut A. Tzanck
BP 67, 28 av M. Donat
06721 **ST LAURENT DU VAR**
Cedex
T:04 93 27 38 75
F:04 93 07 18 91
balarac@tzanck.org

C. CORONE

Centre R. Huguenin
35 rue Dailly
92210 **ST CLOUD** Cedex
T:02.32.88.90.81
F:02.32.88.91.54
corone-c@yahoo.fr

S. FRANC

Service d'Endocrinologie Pr
Turpin
GH Pitié Salpêtrière
47-83 Bd de l'Hôpital
75651 **PARIS** Cedex 13
T:01 42 17 78 41
F:0142 17 78 50

Responsable du protocole
Patricia NICCOLI-SIRE
Service d'Endocrinologie
C.H.U. Timone, 254 rue St Pierre
13385 Marseille cedex 05
Tel. : 04 91 38 65 97
Fax. : 04 91 38 45 42
E mail : patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr

PROTOCOLE FCMT/NEM2

Séquençage Gène RET Entier

N° GETC :

N° Famille :

◆ **Etat civil du patient (ou étiquette)**

Nom marital :

Nom JF :

Prénom :

Date de Naissance :

◆ **Enquête familiale : joindre arbre généalogique**
(Si contexte familial décrire pour chacun des sujets atteints le phénotype histologique)

◆ **Analyse RET de routine (7 exons)**

Résultats :

date :

Laboratoire

◆ **Renseignements Cliniques motivant le séquençage du gène entier**

(préciser en particulier les caractéristiques du CMT, de l'HCC)

◆ **Conditions de prélèvement et d'envoi**

- sang total (20 ml) sur tube EDTA, conservation à température ambiante (2 tubes si possible)
- envoi dans un emballage protégeant des chocs, à température ambiante par la poste, en colissimo
- les prélèvements doivent parvenir sous 48h maximum (éviter d'expédier le vendredi pour que les prélèvements puissent être traités dès leur arrivé)

La lettre de consentement est obligatoire et sa photocopie doit être jointe à l'envoi.

◆ **Les prélèvements sont à adresser à :**

Docteur Anne BARLIER

Laboratoire de Biochimie-Biologie Moléculaire Pr. ROCHAT

Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille

13385 Marseille cedex 05

Tel : 04 91 38 39 16 Fax : 04 91 38 30 12

FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNEES

Vous trouverez dans les pages suivantes le dossier de saisie pour la base informatisée NEM2 du GTE.

Le fichier n'a pas la vocation d'exhaustivité qui est celle des registres. Plus que la quantité, nous souhaitons privilégier la qualité du recueil des données, seule capable de permettre une exploitation optimale des données pour les travaux collaboratifs.

Ces données que vous nous adressez permettent d'attribuer un **N° de Cas** et de **Famille** et d'exploiter les données médicales concernant les patients de façon évolutive.

Les formulaires sont à adresser à :

Dr. Patricia NICCOLI-SIRE

Service d'Endocrinologie

Hôpital la Timone

254 rue St Pierre

13385 Marseille cedex 05

Tél : 04.91.38.65.97

Fax : 04.91.38.45.42

E mail : patricia.niccoli-sire @ap-hmfr

Merci d'avance de votre collaboration.

G.T.E - FICHER NEM2

Dossier Initial de Saisie

RENSEIGNEMENTS PATIENT

Numéro d'identification du cas

Numéro de famille

NOM

.....

NOM DE JEUNE FILLE

.....

Prénom

.....

Sexe (M ou F)

Date de naissance

Lieu de naissance (pays)

.....

Lieu de naissance (ville)

.....

Code postal de résidence

Nom du méd. coordinateur :

.....

Centre (ville) :

.....

Nom du Médecin 1 :

.....

Adresse :

.....

Nom du Médecin 2 :

.....

Adresse :

.....

Consentement éclairé *

*Le consentement éclairé est indispensable pour que le dossier puisse être colligé par le GETC (loi n°78-17 du 6 janvier 1978).

FAMILLE

Cas index familial (N°GETC)

Etude familiale (complète,incomplète,non faite)

Analyse de liaison informative

Mutation familiale non recherchée

non identifiée

connue

Codon

Exon

Type

GENETIQUE PATIENT*

Centre d'analyse du DNA

.....

Analyse de liaison informative

Mutation

-non recherchée**-non identifiée**

dans ce cas recherchée sur :

exon 8

exon 10

exon 11

exon 13

exon 14

exon 15

exon 16

autre

-connue

Date premier prélèvement

Date résultat

Codon

Exon

Type

2ème prélèvement contrôlé

Date 2ème prélèvement

Date résultat

* Cette détermination nécessite le consentement éclairé spécifique du patient (articles n°94-653 et 94-654 du 29 juillet 1994).

PATIENT

Décédé

Date de décès

Cause du décès:

CMT

Phéo

Autre

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DU CMT

Date de consultation :

	positif	négatif	non fait
Nodule clinique unique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nodules cliniques multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Goître diffus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adénopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métastase autre (poumon, os, foie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptomatologie endocrinienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhée motrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bouffées vaso-motrices	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome de Cushing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enquête provoquée par un cancer médullaire dans la famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enquête provoquée par un phéochromocytome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enquête provoquée par par une hyperparathyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enquête provoquée par par une ganglioneuromatose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fortuite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (en clair)		
Microcarcinome de rencontre (anapath)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIAGNOSTIC

NEM 2A

NEM 2B

FMTC

CMT apparemment sporadique

CMT sporadique vrai

Indéterminé

CMT possible (CT élevée ou test Pg anormal ou hyperplasie des cellules C isolée)

Dépistage génétique

BIOLOGIE INITIALE**Calcitonine**

Kit

Valeur (en pg/ml)

Normale inférieure à

Test à la pentagastrine

Kit

Valeur à 0' (en pg/ml)

Valeur du pic (en pg/ml)

Dosage ACE

Non réalisé

Valeur (en ng/ml)

Normale inférieure à

Autres marqueurs (en clair)

.....

Ponction cytologique

Non réalisée ou ininterprétable

Négative

Positive

Douteuse

LOCALISATIONS EXTRA-THYROIDIENNES INITIALES DU CMT

indéterminé

Métastases

oui non

Siège de la ou des métastases

Adénopathie(s) cervicale(s)

Adénopathies médiastinale(s)

Poumon

Os

Foie

Autre (en clair)

.....

Mode de découverte des métastases

Clinique

Radio pulmonaire

Echographie cervicale

TDM ou IRM cervicale

TDM ou IRM thoracique

Echographie hépatique

positif négatif non fait

TDM ou IRM hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scinti osseuse (99 Tc- MDP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunoscintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre mode de découverte (en clair)		

TRAITEMENT

Abstention

Chirurgie thyroïdienne

Date

Rien ou simple biopsie

Lobectomie et/ou isthmectomie

Thyroïdectomie subtotale

Thyroïdectomie totale (en 1 ou 2 temps)

Chirurgie des organes adjacents

Date

En clair

Chirurgie ganglionnaire

Date

Rien

Simple prélèvement central (récurrentiel)

Simple prélèvement jugulo carotidien gauche

Simple prélèvement jugulo carotidien droit

Curage central (récurrentiel) gauche

Curage central (récurrentiel) droit

Curage jugulo carotidien et spinal gauche

Curage jugulo carotidien et spinal droit

Curage médiastinal sup gauche par cervicotomie

Curage médiastinal sup droit par cervicotomie

Curage médiastinal par sternotomie

	oui	non
Radiothérapie cervico-médiastinale et/ou des métastases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de début	<input type="text"/>	

Chimiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de début	<input type="text"/>	

Autre traitement (en clair)

Date

ANATOMO-PATHOLOGIE THYROIDIENNE

Date
 Nom de l'anatomopathologiste
 Centre

Hyperplasie des cellules C

- Unilatérale homolatérale
 Unilatérale controlatérale
 Bilatérale
 Pas d'hyperplasie retrouvée
 Indéterminé

Localisation du CMT

- Unilatéral unique
 Unilatéral multiple
 Bilatéral

Taille exacte du (des) CMT droit(s) (en mm)

Taille exacte du (des) CMT gauche(s) (en mm)

Caractéristiques du CMT

- Multifocal
 Invasif

Envahissement ganglionnaire cervical

Nombre de ganglions enlevés :

Nombre de ganglions positifs :

- Envahissement Gauche
 Envahissement Droit
 Indéterminé
 Pas d'envahissement ganglionnaire

Association à une autre tumeur maligne thyroïdienne

- Non
 Papillaire
 Vésiculaire
 Indifférenciée
 Lymphome
 Indéterminée
 Autre tumeur thyroïdienne

IMMUNOHISTOCHEMIE (MARQUAGE DE LA TUMEUR PAR LES AC ANTI-...)**Calcitonine**

- Négatif
 Positif
 Indéterminé ou non réalisé

ACE

- Négatif
- Positif
- Indéterminé ou non réalisé

Thyroglobuline

- Négatif
- Positif
- Indéterminé ou non réalisé

AUTRE PATHOLOGIE ASSOCIEE

- Maladie de Basedow
- Goître uni ou multinodulaire bénin
- Thyroïdite de Hashimoto
- Autre (en clair)
- Extrathyroïdienne bénigne (en clair)
- Extrathyroïdienne maligne (en clair)

EVOLUTION POST-OPÉRATOIRE CMT (< 6 mois)Date de consultation : Rémission complète (test Pg < = 10 pg/ml) Rémission apparente (CT basale < = 10 pg/ml) Non guérison Indéterminé **Calcitonine**

Kit

Valeur (en pg/ml) Normale inférieure à **Test à la pentagastrine**

Kit

Valeur à 0' (en pg/ml) Valeur du pic (en pg/ml) **Dosage ACE**Non réalisé Valeur (en ng/ml) Normale inférieure à **Morbidité post opératoire**Hypoparathyroïdie
transitoire définitive Paralysie récurrentielle

Autre (en clair)

Morbidité nulle

.....

EVOLUTION A DISTANCE CMT

Date de consultation :

Rémission complète (test Pg \leq 10 pg/ml)

Rémission apparente (CT basale \leq 10 pg/ml)

Non guérison

Indéterminé

BIOLOGIE**Calcitonine**

Kit
 Valeur (en pg/ml)
 Normale inférieure à

Test à la pentagastrine

Kit
 Valeur à 0' (en pg/ml)
 Valeur du pic (en pg/ml)

Dosage ACE

Non réalisé
 Valeur (en ng/ml)
 Normale inférieure à

METASTASES DEMONTREES

oui non indéterminé

Siège de la ou des métastases

Adénopathie(s) cervicale(s)

Adénopathie(s) médiastinale(s)

Poumon

Os

Foie

Autre (en clair)

Mode de découverte des métastases

positif négatif non fait

Clinique

Radio pulmonaire

Echographie cervicale

TDM ou IRM cervicale

TDM ou IRM thoracique

Echographie hépatique

TDM ou IRM hépatique

Scinti osseuse (99 Tc- MDP)

Immunoscintigraphie

Cathétérisme étagé: gradient
 Oui

Non
 Siège (en clair)
 Autre mode de découverte (en clair)

PHEOCHROMOCYTOME

Intervention médullo surrénalienne antérieure

Non
 Surrénalectomie gauche
 Surrénalectomie droite
 Ablation de phéo ectopique
 Date

Biologie postopératoire normalisée

Oui
 Non
 Indéterminé

Recherche de phéochromocytome actuel

Date
 Non
 Suspecté
 Confirmé

Signes cliniques

	oui	non	indéterminé
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HypoTA orthostatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (en clair)		

Catécholamines urinaires

Nle
 < 2 N
 >= 2 N

Catécholamines plasmatiques

Nle
 < 2 N
 >= 2 N

Métanéphrines urinaires

Nle
 < 2 N
 >= 2 N

Métanéphrines plasmatiques

Nle
 < 2 N
 >= 2 N

TDM / IRM Abdo

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Négative | <input type="checkbox"/> |
| Phéo gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéo droit | <input type="checkbox"/> |
| Pheo ectopique | <input type="checkbox"/> |

Scinti à la MIBG

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Négative | <input type="checkbox"/> |
| Phéo gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéo droit | <input type="checkbox"/> |
| Pheo ectopique | <input type="checkbox"/> |

Autres examens réalisés (en clair).....

Traitement chirurgical

- | | |
|---|--------------------------|
| Surrénalectomie gauche | <input type="checkbox"/> |
| Surrénalectomie droite | <input type="checkbox"/> |
| Ablation phéo ectopique Intra-abdominal | <input type="checkbox"/> |
| Ablation phéo ectopique Extra-abdominal | <input type="checkbox"/> |

Anatomopathologie

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| Phéochromocytome gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéochromocytome droit | <input type="checkbox"/> |
| Phéochromocytome ectopique | <input type="checkbox"/> |
| Hyperplasie gauche | <input type="checkbox"/> |
| Hyperplasie droite | <input type="checkbox"/> |
| Métastase (en clair) | |

Biologie postopératoire normalisée

- | | |
|-------------|--------------------------|
| Oui | <input type="checkbox"/> |
| Non | <input type="checkbox"/> |
| Indéterminé | <input type="checkbox"/> |

HYPERPARATHYROIDIE**Intervention antérieure sur les parathyroïdes**

Non
 Oui
 Date

Si oui, anatomopathologie antérieure

Adénome unique
 Adénomes multiples
 Nombre
 Hyperplasie

Biologie postopératoire normalisée

Oui
 Non
 Indéterminé
 Hypoparathyroïdie post opératoire

Recherche d'une hyperparathyroïdie primaire actuelle

Date

Hyperparathyroïdie

Non
 Oui
 Indéterminé

Signes cliniques

Lithiase rénale
 Autres (en clair)

Calcémie

Valeur
 Unités
 Normale inférieure à

PTH

Valeur
 Unités
 Normale inférieure à

Examens morphologiques réalisés (en clair) :

Traitement chirurgical
Anatomopathologie

Adénome unique	<input type="checkbox"/>
Adénomes multiples	<input type="checkbox"/>
Nombre
Hyperplasie	<input type="checkbox"/>

Biologie postopératoire normalisée

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>
Indéterminé	<input type="checkbox"/>
 Hypoparathyroïdie post opératoire	 <input type="checkbox"/>

AUTRES SIGNES

Notalgia	<input type="checkbox"/>
Ganglioneuromatose	<input type="checkbox"/>
Pseudo-hirschprung	<input type="checkbox"/>
Autres (en clair)

COMMENTAIRES :

G.T.E - FICHER NEM2

EVOLUTION

Nom:

Prénom:

N° GETC

Date de consultation :

CMT

Rémission complète (test Pg \leq 10 pg/ml)

Rémission apparente (CT basale \leq 10 pg/ml)

Non guérison (**dans ce cas remplir impérativement la page 3**)

Calcitonine Kit
 Valeur (en pg/ml)
 Normale inférieure à

Test à la pentagastrine Kit
 Valeur à 0' (en pg/ml)
 Valeur du pic (en pg/ml)

Dosage ACE
 Non réalisé
 Valeur (en ng/ml)
 Normale inférieure à

PHEOCHROMOCYTOME

Non
 Oui (**remplir impérativement la page 6**)
 Suspecté (**remplir impérativement la page 6**)
 Indéterminé

Catécholamines urinaires

Nle	<input type="checkbox"/>
< 2 N	<input type="checkbox"/>
>= 2 N	<input type="checkbox"/>

Catécholamines plasmatiques

Nle	<input type="checkbox"/>
< 2 N	<input type="checkbox"/>
>= 2 N	<input type="checkbox"/>

Métanéphrines urinaires

Nle	<input type="checkbox"/>
< 2 N	<input type="checkbox"/>
>= 2 N	<input type="checkbox"/>

Métanéphrines plasmatiques

Nle	<input type="checkbox"/>
< 2 N	<input type="checkbox"/>
>= 2 N	<input type="checkbox"/>

Autre examen (en clair)

.....

HYPERPARATHYROIDIE**Hyperparathyroïdie primaire**

Non	<input type="checkbox"/>
Oui (remplir impérativement la page 7)	<input type="checkbox"/>
Suspectée (remplir impérativement la page 7)	<input type="checkbox"/>
Indéterminée	<input type="checkbox"/>

Calcémie

Valeur	<input type="text"/>
Unités	<input type="text"/>
Normale inférieure à	<input type="text"/>

PTH

Valeur	<input type="text"/>
Unités	<input type="text"/>
Normale inférieure à	<input type="text"/>

COMMENTAIRES

**Feuilles à n'utiliser
qu'en cas d'événement intercurrent justifiant le remplissage
des items ci-dessous.**

SUIVI CMT

METASTASES DEMONTREES oui non indéterminé

Siège de la ou des métastases

Adénopathie(s) cervicale(s)	<input type="checkbox"/>
Adénopathie(s) médiastinale(s)	<input type="checkbox"/>
Poumon	<input type="checkbox"/>
Os	<input type="checkbox"/>
Foie	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>

.....

Mode de découverte des métastases

	positif	négatif	non fait
Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radio pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echographie cervicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM ou IRM cervicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM ou IRM thoracique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echographie hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM ou IRM hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scinti osseuse (99 Tc- MDP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunoscintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cathétérisme étagé: gradient			
Oui		<input type="checkbox"/>	
Non		<input type="checkbox"/>	
Siège			

.....
.....

TRAITEMENT

Chirurgie thyroïdienne

Date	<input style="width: 100px; height: 15px;" type="text"/>
Totalisation thyroïdectomie	<input type="checkbox"/>

Chirurgie des organes adjacents

Date	<input style="width: 100px; height: 15px;" type="text"/>
En clair

Chirurgie ganglionnaire

Date	<input style="width: 100px; height: 15px;" type="text"/>
Rien	<input type="checkbox"/>

- Simple prélèvement central (récurrentiel)
- Simple prélèvement jugulo carotidien gauche
- Simple prélèvement jugulo carotidien droit
- Curage central (récurrentiel) gauche
- Curage central (récurrentiel) droit
- Curage jugulo carotidien et spinal gauche
- Curage jugulo carotidien et spinal droit
- Curage médiastinal sup gauche par cervicotomie
- Curage médiastinal sup droit par cervicotomie
- Curage médiastinal par sternotomie

Radiothérapie

Date de début

Chimiothérapie

Date de début

Autre traitement

.....

Date

Traitement des métastases (en clair)

Date

.....

ANATOMO-PATHOLOGIE

Date

Nom de l'anatomopathologiste

Centre

.....

.....

Reintervention cervicale**Caractéristiques du CMT**

Multifocal

Invasif

Taille de la plus grosse lésion

<1 mm

de 1 à 10 mm

de 10 à 40 mm

>40mm

Indéterminé

Autre(s) Lésion(s) : détail**Envahissement ganglionnaire cervical**

Nombre de ganglions enlevés/gg envahis
Gauche	<input type="checkbox"/>
Droit	<input type="checkbox"/>
Indéterminé	<input type="checkbox"/>
Pas d'envahissement ganglionnaire	<input type="checkbox"/>

Lésions métastatiques (en clair)

Biologie post opératoire

Date

Calcitonine

Valeur (en pg/ml)

Normale inférieure à

Test à la pentagastrine

Valeur à 0' (en pg/ml)

Valeur du pic (en pg/ml)

Indéterminé

Morbidité post opératoire

Hypoparathyroïdie

transitoire

définitive

Paralysie récurrentielle

Autre (en clair)

SUIVI PHEOCHROMOCYTOME

TDM / IRM Abdo

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Négative | <input type="checkbox"/> |
| Phéo gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéo droit | <input type="checkbox"/> |
| Pheo ectopique | <input type="checkbox"/> |

Scinti à la MIBG

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Négative | <input type="checkbox"/> |
| Phéo gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéo droit | <input type="checkbox"/> |
| Pheo ectopique | <input type="checkbox"/> |

Autres examens réalisés (en clair)

Traitement chirurgical

- | | |
|---|--------------------------|
| Date | <input type="text"/> |
| Surrénalectomie gauche | <input type="checkbox"/> |
| Surrénalectomie droite | <input type="checkbox"/> |
| Ablation phéo ectopique Intra-abdominal | <input type="checkbox"/> |
| Ablation phéo ectopique Extra-abdominal | <input type="checkbox"/> |

Anatomopathologie

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| Phéochromocytome gauche | <input type="checkbox"/> |
| Phéochromocytome droit | <input type="checkbox"/> |
| Phéochromocytome ectopique | <input type="checkbox"/> |
| Hyperplasie gauche | <input type="checkbox"/> |
| Hyperplasie droite | <input type="checkbox"/> |
| Métastase (en clair) | |

Biologie postopératoire normalisée

- | | |
|-------------|--------------------------|
| Oui | <input type="checkbox"/> |
| Non | <input type="checkbox"/> |
| Indéterminé | <input type="checkbox"/> |

SUIVI HYPERPARATHYROIDIE

Signes cliniques

Lithiase rénale

Autres (en clair)

Examens réalisés :

.....

Traitement chirurgical

Date

Anatomopathologie

Adénome unique

Adénomes multiples

Nombre

Hyperplasie

Biologie postopératoire normalisée

Oui

Non

Indéterminé

Hypoparathyroïdie post opératoire