

LE CANCER MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE ou, Comment des marqueurs tumoraux et les outils de la génétique autorisent le déploiement de mesures préventives

N. MEURISSE (1), TH. DEFÈCHEREUX (2), E. HAMOIR (3), S. MAWEJA (4), M. MEURISSE (5), A. BECKERS (6)

RÉSUMÉ : Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se développe à partir des cellules C, responsables de la sécrétion de calcitonine. Il se présente sous une forme sporadique et sous une forme génétiquement déterminée par mutations au niveau du proto-oncogène RET. Une chirurgie extensive précoce (thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire) représente le seul espoir de guérison des patients atteints. A cette fin, le dosage systématique de la calcitonine sérique devant toute pathologie nodulaire thyroïdienne permet le diagnostic de l'affection au stade préclinique autorisant le recours à une chirurgie adéquate (prévention secondaire par chirurgie "précoce"). Tout cas index de cancer médullaire doit faire l'objet d'une étude génétique. En cas d'objectivation d'une mutation du RET, tous les membres de la famille doivent être dépistés génétiquement, pour permettre, en cas de positivité, soit une chirurgie "précoce" au stade d'hyperplasie pré-tumorale des cellules C ou de micro-carcinome médullaire, soit une chirurgie "prophylactique" (thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire) à un âge variable suivant le génotype observé mais de toute façon avant l'écllosion de la pathologie des cellules C.

MEDULLARY THYROID CANCER

SUMMARY : Medullary thyroid cancer (MTC) arises from parafollicular C cells secreting calcitonin. MTC occurs both as sporadic tumors and as part of specific inherited autosomal dominant syndromes in which point mutations within a discrete set of RET codons were described. Total thyroidectomy and aggressive neck dissection represents the only chance for cure in the affected patients. Therefore, all patients with thyroid nodular disease should undergo measurement of calcitonin plasma levels to allow preclinical diagnosis of the disease and early appropriate surgery ("secondary prevention"). In case of proband patient for inherited disease, all the family members should be genetically screened to detect the disease gene carriers. Patients with germline mutation would benefit either from earlier surgery at the stage of C-cell hyperplasia or microcarcinoma or prophylactic surgery (total thyroidectomy without neck dissection) (primary prevention) before the onset of any C-cells pathology. The ideal age for performance of such prophylactic surgery is determined by the genotypic features of the disease.
KEYWORDS : Medullary thyroid cancer - Thyroidectomy - Prevention - Genetics

INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), décrit pour la première fois par Hazard en 1959, se développe à partir des cellules C ou cellules parafolliculaires, dérivées de la crête neurale et responsables de la sécrétion de calcitonine (CT) (1). Il représente 5 à 10 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens primitifs (2). Ce cancer, de nature neuro-endocrinienne, présente un certain nombre de particularités biologiques et cliniques qui autorisent aujourd'hui la détermination de mesures de prévention primaire et secondaire.

LES PARTICULARITÉS BIOLOGIQUES

EXISTENCE DE MARQUEURS TUMORAUX

Le CMT possède des marqueurs tumoraux, parmi lesquels la calcitonine mature sérique, polypeptide monocaténaire de 32 acides aminés normalement sécrété par les cellules C de la thyroïde. Le dosage spécifique de cette forme monomérique intacte repose aujourd'hui sur les

techniques radio-immunométriques (dosage IRMA monoclonal, trousse Elsa hCT-Cis Bio Industrie), utilisant deux anticorps monoclonaux reconnaissant les séquences 11-17 et 24-32 de la calcitonine, la séquence des acides aminés 10 à 27 étant spécifiquement humaine. Le dosage, qui, chez un même patient, devrait impérativement être toujours réalisé dans le même laboratoire avec la même technique, s'effectue sur un sérum qui doit être congelé si les dosages ne sont pas immédiats. Avec ce type de méthodologie, la valeur basale normale de CT est inférieure à 10 pg/ml chez le sujet sain (3). En cas de pathologie des cellules C, la valeur basale de CT, est, à quelques exceptions près, d'autant plus élevée que la masse tumorale est plus importante (4). Il est cependant important de noter qu'en dehors du CMT, des élévations modérées de la CT peuvent être observées dans certaines circonstances comme la prise d'alcool en situation aiguë, la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux, le traitement par l'oméprazole, les thyroïdites chroniques, l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse, l'hyperparathyroïdie, la maladie osseuse de Paget (2, 5-7). Une sécrétion anormalement élevée peut aussi être observée dans certaines pathologies tumorales comme les tumeurs carcinoïdes, les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, le cancer du sein ou de la prostate, le myélome (8).

(1) Etudiant 3ème doctorat en Médecine, ULg.

(2) Chef de clinique-adjoint, (3) Chef de Clinique, (4) Résidente-Spécialiste, (5) Chef de Service, Chargé de Cours, Service de Chirurgie Abdominale, Endocrine et de Transplantation, CHU Sart Tilman, Liège.

(6) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, Liège.

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), glycoprotéine monocaténaire de la surface cellulaire, appartenant à la superfamille des immunoglobulines et dont les valeurs de référence sont habituellement $< 5\text{ng/ml}$ (avec des élévations non spécifiques rarement $> 10\text{ng/ml}$), peut être élevé dans certains CMT. Dans les stades précoces de la maladie, l'ACE et la CT ont une distribution similaire et sont retrouvés dans presque toutes les cellules. Quand la maladie est disséminée, il existe une relation inverse entre les niveaux d'expression de la CT et de l'ACE, l'expression de l'ACE étant seule conservée dans certains groupes de cellules calcitonine-négatives (9). Dans l'hyperplasie pré-tumorale des cellules C, l'ACE ne serait par contre pas exprimé (9). Le dosage de l'ACE est donc utile, non pas pour l'établissement du diagnostic du CMT mais bien pour sa surveillance, en particulier dans les formes évolutives (10)

TEST À LA PENTAGASTRINE (TEST PG)

La pentagastrine est un analogue synthétique de la gastrine qui est un puissant sécrétagogue de la sécrétion de CT (11). Le test de stimulation par la pentagastrine (test Pg) consiste à mesurer, chez un patient à jeun depuis 12 heures et n'ayant pas fumé, la CT à l'état basal puis à injecter, en présence d'un médecin en raison d'effets indésirables potentiels sérieux (gastro-intestinaux ou cardio-vasculaires) et en IV lente, $0,5\ \mu\text{g}$ de pentagastrine/kg de poids corporel, dilué dans 5 ml de NaCl isotonique. La concentration de CT est ensuite mesurée 3, 5 et 10 minutes après injection. La réponse normale est un pic de CT, dosée par radio-immunométrie, inférieur à 30ng/ml chez 96 % des sujets normaux adultes, avec un pic $< 10\text{ng/ml}$ chez 80 % des sujets normaux tous âges confondus et chez 100 % des sujets sains de moins de 20 ans (3, 11). Dans toutes les circonstances décrites plus haut, où une élévation modérée de CT basale peut être observée en dehors d'un CMT, le pic ne dépasse pas 50pg/ml .

LES PARTICULARITÉS CLINIQUES DU CMT

UNE FORME SPORADIQUE ET UNE FORME FAMILIALE

Le CMT se présente sous deux formes : la forme sporadique et la forme familiale. La forme sporadique représente 75 % des cas de CMT et a un pic d'incidence entre la quatrième et sixième décennies. Dans cette forme, la tumeur est habituellement unique et ne s'accompagne pas d'hyperplasie des cellules C (HCC). La forme familiale représente environ 25 % des

cas de CMT et s'intègre dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 2 (8, 12, 13). Dans cette forme, la tumeur est souvent bilatérale et multiple et la première manifestation de l'atteinte pathologique des cellules C est leur hyperplasie pré-tumorale. La forme familiale est liée à des mutations constitutionnelles du proto-oncogène RET, situé dans la région péri-centromérique du chromosome 10 et est transmise sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance proche de 100 % (8, 12, 13). Les NEM 2 comportent trois formes cliniques : la NEM 2A décrite par Sipple en 1961 est la plus fréquente (60 % des cas) et associe CMT (présent dans 100 % des cas), phéochromocytome et hyperparathyroïdie (14). La NEM 2B décrite par Gorlin est plus rare (5 % des cas) et associe CMT, phéochromocytome, ganglioneuromatose et dysmorphisme (habitus marfanoid) (15). Enfin, le CMT familial isolé ou F-CMT représente 35 % des NEM 2 et ne s'accompagne d'aucune autre manifestation pathologique que le CMT (16). Dans les NEM 2A et 2B, l'HCC est présente dès les premières années de la vie et apparaît à un âge variable dans les F-CMT. Quant aux microcancers, ils sont observés dès la période néonatale en cas de NEM 2B, potentiellement dès l'âge de 4 ans en cas de NEM 2A et volontiers plus tardivement en cas de F-CMT.

UNE EXTRÊME LYMPHOPHILIE

Le CMT est généralement plus agressif que les autres tumeurs différenciées de la thyroïde. A l'exception des enfants, chez lesquels le CMT a pu être détecté très précocement au cours de programmes de dépistage génétique ou biochimique, 54 à 75 % des patients atteints de CMT clinique et 30 % des sujets atteints de microcancers présentent déjà des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic de l'affection, en particulier dans les formes génétiquement déterminées (17). Un curage ganglionnaire systématique devra donc être réalisé en cas de CMT.

UNE RADIO- ET CHIMIO-RÉSISTANCE

Les cellules C ne captent pas l'iode, rendant dès lors les CMT insensibles à l'irradiation ablative utilisant l' ^{131}I . L'irradiation externe n'est, en principe, indiquée qu'à titre palliatif, dans les formes largement métastasées. En effet, bien que certains auteurs aient décrit une incidence moindre de récurrence de CMT après irradiation externe, cette attitude n'est pas généralisée en raison des séquelles locales post-radiques qui rendent très complexes, sinon impossibles, les

éventuelles reprises chirurgicales requises par des récurrences locales (18). En matière de chimiothérapie, plusieurs schémas de traitement ont été proposés sans qu'aucun se révèle réellement efficace (19). L'immunothérapie par interféron γ ou interleukine 2 s'est révélée inefficace. Il en va de même pour les traitements par MIBG marquée à l'I131 (20). Seule, la radio-immunothérapie utilisant des anticorps anti-CEA couplés à de l'I131, a donné quelques résultats mais très inconstants (21). C'est dire si une chirurgie précoce et adéquate, seule ressource thérapeutique actuelle, constituera la pierre angulaire du traitement du CMT.

LA PRÉVENTION DU CMT SOUS TOUS SES ASPECTS

LA PRÉVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire a pour but, une fois que la maladie s'est exprimée, d'essayer d'enrayer sa progression et d'éviter sa récurrence. Nous avons vu plus haut que le patient avait d'autant plus de chance de guérir de cette affection que son diagnostic était porté plus précocement. L'existence de marqueurs tumoraux comme la CT mature permet aujourd'hui un diagnostic de l'affection au stade préclinique. C'est ainsi que l'exploration de tout nodule solide de la thyroïde doit obligatoirement inclure le dosage systématique de la CT basale (2, 22). Un taux de CT basale supérieur à 35 pg/ml correspond quasi toujours à un CMT dont le diagnostic préopératoire rend possible une chirurgie d'emblée adéquate (2). Lorsque le taux de CT basale n'est que modérément augmenté (entre 1 à et 35 pg/ml), un taux de CT stimulée supérieur ou égal à 100 pg/ml, après test Pg est en faveur d'une pathologie des cellules C, HCC ou microcancer, éventuellement de découverte fortuite. Le traitement chirurgical consistera TOUJOURS en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire de principe du compartiment central du cou, consistant en une cellulo-lymphadénectomie complète entre les deux axes jugulo-carotidiens, de l'os hyoïde au tronc veineux brachio-céphalique gauche, en emportant les coulées thymiques et les ganglions médiastinaux antéro-supérieurs accessibles par la cervicotomie. Une première cervicotomie adéquate est la seule chance de guérison du patient. Toute reprise chirurgicale ultérieure imposée par un diagnostic de CMT méconnu en pré-opératoire, ne pourra plus être qu'incomplète en raison des remaniements cicatriciels de la première intervention rendant la dissection très malaisée avec un risque majeur de traumatisme parathyroïdien et récurrentiel défi-

nitif. Dans les CMT supra-centrimétriques, un curage uni- ou bilatéral jugulo-carotidien et spinal devra compléter encore le geste opératoire (23).

Le suivi des patients sera assuré par mesure de l'ACE et de la CT qui, si elle reste ou redevient détectable, signe l'existence de sites tumoraux résiduels ou métastatiques. Si la chirurgie initiale a été adéquate, des taux de CT résiduels ou récurrents inférieurs à 100 pg/ml rendent souvent vaines toutes explorations complémentaires à visée localisatrice, en raison de leurs limites de sensibilité. Au-delà de 100 pg/ml, tout devra être mis en œuvre pour localiser le tissu tumoral récidivant ou résiduel, en privilégiant en première intention le cathétérisme avec dosages veineux étagés.

Tout nouveau cas de CMT impose une enquête génétique du cas index, puis des membres de la famille, enquête qui repose sur la recherche directe de mutation du proto-oncogène RET (24). Tous les sujets indemnes de la mutation sont sains. Pour les autres, tout taux de CT supérieur à la normale doit imposer une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire central au minimum quel que soit l'âge du sujet. Pour les autres porteurs de la mutation, mais présentant au moment de l'enquête, des taux de CT normaux, un test Pg doit être impérativement réalisé (25). Ainsi, chez l'enfant et l'adulte de moins de 20 ans, toute augmentation de la CT après stimulation par la pentagastrine au-delà de la limite supérieure de la normale (10 pg/ml) implique un acte chirurgical. Chez l'adulte, tout pic de la CT après pentagastrine supérieur à 30 pg/ml est suspect et incite au geste chirurgical.

LA PRÉVENTION PRIMAIRE

La prévention primaire consiste à identifier des sujets à risque de développer la maladie et à prendre les mesures nécessaires pour empêcher l'apparition de l'affection. Jusqu'il y a peu, le traitement de la maladie à un stade préclinique consistait en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire extensif et le moment de l'intervention était fixé en fonction des résultats des tests Pg. Cette prise en charge correspondait au concept de chirurgie "précoce", c'est-à-dire à un stade où l'affection peut encore être considérée comme définitivement curable. Cette situation correspondait essentiellement aux patients opérés au stade de HCC (non identifiable cliniquement ou biologiquement en pré-opératoire du micro-carcinome) puisqu'à ce stade, il n'a jamais été mis en évidence de métastases ganglionnaires. Ce terme de chirurgie "précoce" devient déjà plus discuté lorsqu'un patient dûment dépisté, a subi l'exérèse d'une

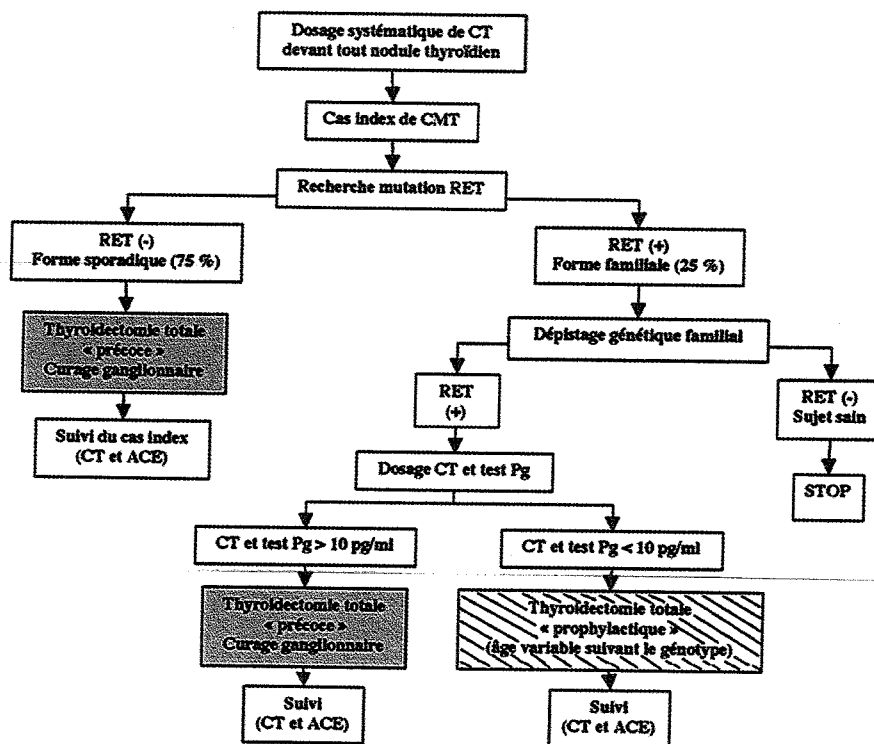


Fig. 1. Arbre décisionnel autorisant des mesures de prévention primaire et secondaire du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) par combinaison du dosage radioimmunométrique systématique de la calcitonine mature sérique (CT), de la réalisation de test à la pentagastrine (test Pg) et de la recherche de mutation au niveau du proto-oncogène RET.

thyroïde contenant un micro-carcinome médullaire, puisqu'on sait qu'à ce stade, des métastases ganglionnaires peuvent déjà s'observer (26). Dans ces cas, même si la guérison biologique peut être obtenue, il est encore trop tôt pour affirmer qu'elle sera définitive.

Depuis l'avènement du diagnostic génétique, il est aujourd'hui possible d'envisager une chirurgie "prophylactique", la thyroïde étant enlevée à un stade où elle ne présente encore aucune anomalie des cellules C. Dans ces cas, il n'y a pas lieu de pratiquer une lymphadénectomie. La question qui se pose est de savoir si tous les patients, porteurs de la mutation au niveau du proto-oncogène RET, doivent être opérés le plus tôt possible. Pour répondre à cette interrogation, on peut s'appuyer sur l'observation d'une corrélation phénotype-génotype basée sur un nombre croissant de cas collectés et permettant de distinguer trois groupes de patients (27) :

1) Les NEM 2b, du fait du caractère agressif de leur CMT, doivent certainement être opérés dans la première année de la vie, sinon même dans les premières semaines.

2) Pour les NEM 2a et les FCMT avec mutation du RET dans les exons 10 et 11, l'intervention sera décidée, soit de manière systématique entre 4 et 6 ans, sans tenir compte des valeurs de la CT et du test Pg (28), soit encore, dès que les taux de CT stimulée sont supérieurs à 10 pg/ml, quel que soit l'âge du patient. La thyroïdectomie est cependant recommandée dès l'âge de 5 ans

même si la CT stimulée reste indosable, lorsque la mutation est retrouvée sur le codon 634, du fait de l'agressivité particulière du CMT pour ce génotype.

3) Dans les cas plus rares de NEM 2a et F-CMT avec mutation de RET dans les exons 13, 14 et 15, la maladie apparaît plus tardivement, entre 30 et 50 ans (27). Cette apparition différée explique que les CMT sont souvent diagnostiqués à l'occasion d'un dosage systématique de la CT dans le cadre d'une pathologie nodulaire thyroïdienne dont le caractère génétiquement déterminé n'est pas soupçonné. Dans ce phénotype particulier, la thyroïdectomie prophylactique paraît réalisable sans qu'il soit nécessaire de la proposer à un âge très précoce.

L'avantage de la thyroïdectomie prophylactique est de dispenser le chirurgien de pratiquer un curage du compartiment central du cou qui majore le risque non pas tant de paralysie récurrentielle mais surtout d'hypoparathyroïdie, difficilement acceptable chez des jeunes enfants en parfaite santé au moment de leurs interventions (26).

CONCLUSIONS

En se basant sur l'arbre décisionnel rapporté dans la figure 1, le dosage radioimmunométrique systématique de la CT mature sérique, la réalisation du test à la pentagastrine et la recherche de mutation au niveau du proto-onco-

gène RET permettent aujourd'hui d'envisager des mesures de prévention primaire (chirurgie "prophylactique") et de prévention secondaire (chirurgie "précoce") du cancer médullaire de la thyroïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hazard JB, Hawk WA, Cril GJ.— Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1959, **19**, 152-161.
2. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al.— Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**(2), 338-341.
3. Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al.— Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol* (Paris), 1997, **58**(4), 302-308.
4. Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al.— Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and post-operative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**(2), 919-922.
5. Guliana JM, Calmettes C.— *Calcitonine et peptides apparentés*. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 1992, 100002 C 10.
6. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, et al.— Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol*, 1995, **132**(1), 75-81.
7. Hadjadj S, Nunez S, Bohme P, et al.— Fausse élévation du taux circulant de calcitonine induite par l'omeprazole. *Presse Med*, 1997, **26**(38), 1859.
8. Ponder BAJ.— *Medullary carcinoma of the thyroid*. In : Peckam M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. - Oxford Textbook of Oncology. Oxford (G.B.) : Oxford University Press, 1995. p. 2110-21, vol 2.
9. DeLellis RA, Rule AH, Spiler I, et al.— Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1978, **70**(4), 587-594.
10. Rougier P, Calmettes C, Laplanche A, et al.— The value of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of non familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*, 1983, **51**, 855-862.
11. Bardot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al.— Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **78**, 114-120.
12. Henry JF, Denizot A, Puccini M, et al.— Diagnostic précoce des cancers médullaires sporadiques de la thyroïde: intérêt du dosage systématique de la calcitonine. *Presse Med*, 1996, **25**(33), 1583-1588.
13. Moley JF.— Medullary thyroid cancer. [Review] [55 refs]. *Surg Clin North Amer*, 1995, **75**(3), 405-420.
14. Sipple JH.— The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*, 1961, **31**, 163-166.
15. Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenja J.— Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid: a syndrome. *Cancer*, 1968, **22**, 293-296.
16. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG.— Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a new clinical entity. *Br J Surg*, 1986, **73**, 278-281.
17. Modigliani E, Proye C.— Le traitement du cancer médullaire de la thyroïde. In Visset J, Chigot JP Eds. *Le traitement du cancer du corps thyroïde*. Velizy-Villacoublay : Arnette, 1998, 229-256.
18. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ et al.— Medullary thyroid cancer : analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*, 1996, **6**, 305-310.
19. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, et al.— Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazone. *Cancer*, 1994, **73**, 432-436.
20. Hoefnagel CA, Delprat CC, Valdes Olmos, RA.— Role of ¹³¹I metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Biol Med*, 1991, **35**, 334-336.
21. Juweid M, Sharkey R, Behr T, et al.— Targeting and initial radioimmunotherapy of medullary thyroid cancer with ¹³¹I-labeled monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res*, 1995, **55**(23 suppl), 5946s-5951s.
22. Pacini F, Fontanelli M, Fuggazola L, Elisei R, et al.— Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **78**, 826-829.
23. Moley JF, De Benedetti MK.— Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*, 1999, **229**, 880-888.
24. Komminoth P, Kunz E, Matias-Guiu X, et al.— Analysis of RET protooncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas. *Cancer*, 1995, **76**, 479-489.
25. Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P.— *Néoplasies endocriniennes multiples de type 2*. Encycl Med chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-08, 1999, 6p.
26. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Rue K et al. — Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary carcinoma : German and Austrian experience. *World J Surg*, 1998, **22**, 744-751.
27. Machens A, Gimm O, Hinze R, Boehm BO, Dralle H. — Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1104-1119.
28. Wells SA, Skinner MA. Prophylactic thyroidectomy based on genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 1998, **106**, 29-34.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.