

23/01/2025

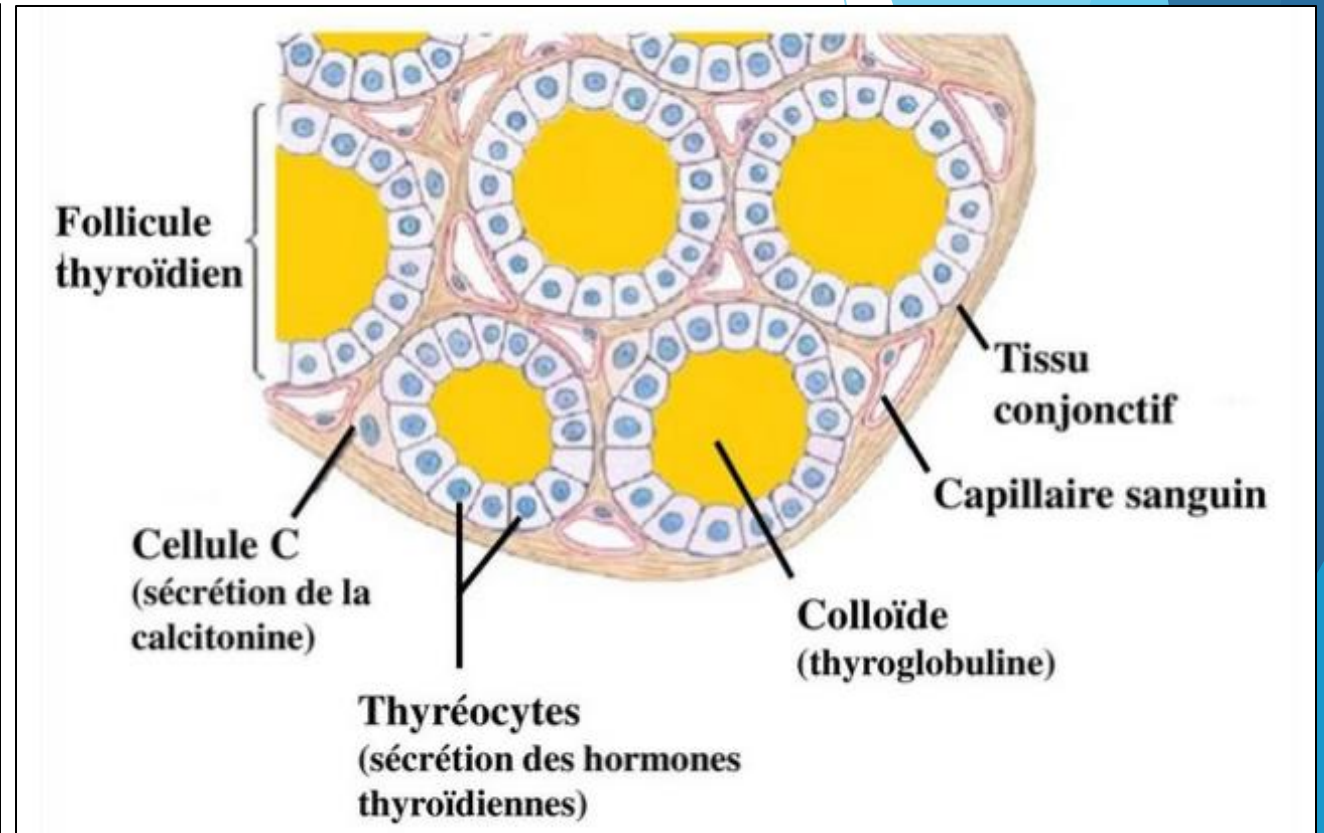
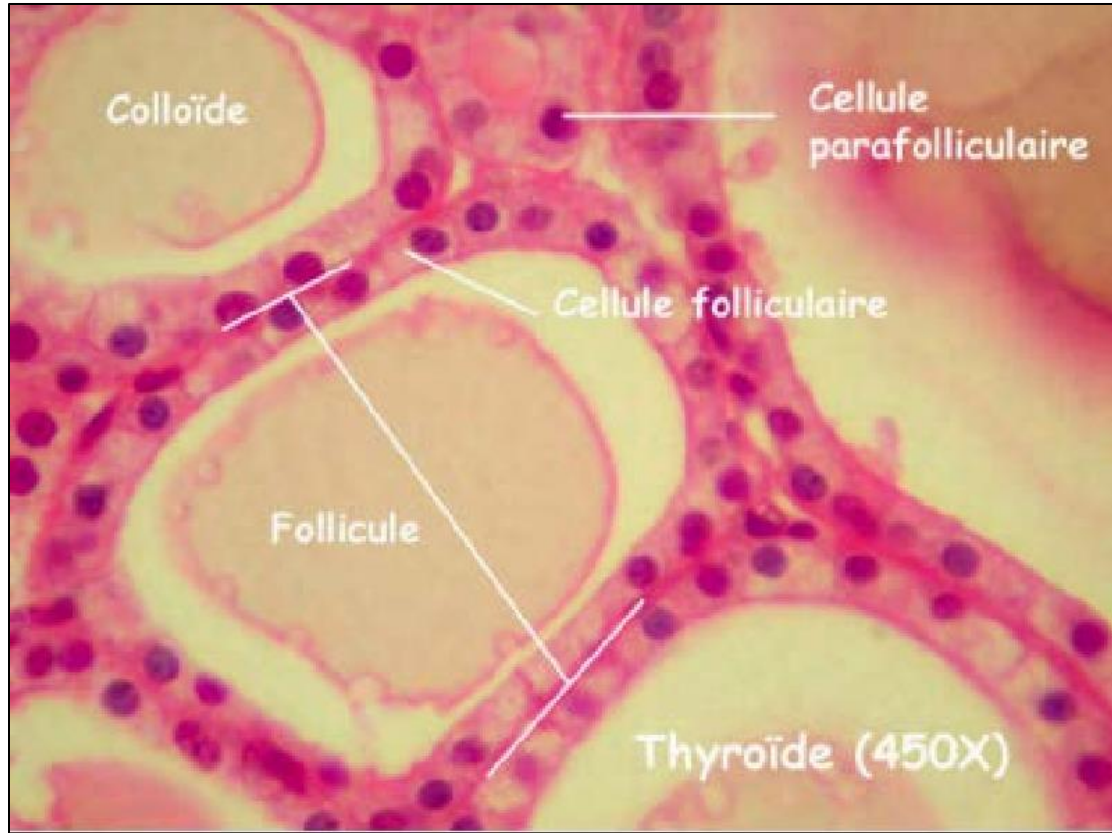
*33^{èmes} Journées Nationales
Collège National de Biochimie des Hôpitaux*

Marqueurs Biologiques des cancers thyroïdiens

Benoît SOUDAN
Pôle de Biologie Pathologie Génétique
CHU de Lille

Nos progrès, c'est pour la vie





Cancers de la thyroïde en 2023 : moins de 2 % des nouveaux cancers en France

LES CHIFFRES DES CANCERS DE LA THYROÏDE EN FRANCE ⁴

	Nombre de nouveaux cas estimés en 2018 (% sur le nombre total)	Age médian au diagnostic	Nombre de décès estimés en 2018 (% sur le nombre total)	Âge médian au décès	Survie nette standardisée à 5 ans
Hommes	2 072 (27 %)	58	159 (41 %)	72	93 %
Femmes	5 612 (73 %)	51	227 (59 %)	79	97 %

Source : INCA : Cancers de la thyroïde/Du diagnostic au suivi. Aout 2023

Cellules folliculaires et cancers

Cancers papillaires : plus de 80 % des tumeurs de la thyroïde

- ▶ au microscope, les cellules cancéreuses présentent souvent de petites saillies en doigts de gant appelées papilles,
- ▶ en général tumeurs à développement lent et répondant bien au traitement.

Cancers folliculaires : moins de 10 % des tumeurs de la thyroïde

- ▶ En général ont un développement lent et ont un bon pronostic,
- ▶

Cancers anaplasiques = carcinomes anaplasiques : moins de 2 % des tumeurs

- ▶ Cancers agressifs se propageant rapidement

Les cancers papillaires et folliculaires : cancers différenciés de souche folliculaire dont ils conservent des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles : Synthèse de thyroglobuline et traitement par l'iode radioactif envisageable car les cellules folliculaires incorporent l'iode radioactif (^{131}I). Certains cancers de souche folliculaire sont réfractaires à l'iode de même que les cancers anaplasiques (habituellement traités par chimio- et radiothérapie).

Classification 2022 sur des critères histologiques

Table 4 Prognostically relevant classification of follicular cell derived carcinomas of the thyroid

Histotype	Differentiation (growth pattern)	Grade (mitotic activity, tumor necrosis)	Prognosis
PTC	Good (papillae, follicles)	Low	Excellent
FTC			
OCA			
DHGTC (papillary, follicular, oncocytic)	Poor (solid/trabecular/insular growth)	High	Intermediate
PDTC			
ACA		Absent (undifferentiated growth)	

PTC - papillary thyroid carcinoma; FTC - follicular thyroid carcinoma; OCA - oncocytic carcinoma, DHGTC - differentiated high grade thyroid carcinoma; PDTC - poorly differentiated thyroid carcinoma; ACA - anaplastic carcinoma.

Cellules C et cancers

➤ Cancer médullaire de la thyroïde : un des cancers thyroïdiens les plus agressifs

(McMullin JL et al. *Ann Surg Oncol* (2023) 30:7165-7171)

= 2 % des cancers thyroïdiens, 0,4-1,4% des nodules thyroïdiens

(Censi S et al. *Eur J Endocrinol*. 2023; 188-R1-r13)

= responsable de 13,4% des décès liés aux cancers thyroïdiens.

- Sporadique dans 75-80 % des cas ou héréditaire (NEM2),
- Maladie peut rester stable pendant plusieurs années mais à partir du diagnostic de métastases la survie est d'environ 40 % à 5 ans,
- Chirurgie reste le traitement principal (thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire cervical bilatéral)
- Traitement par l'iode radioactif non efficace car les cellules parafolliculaires n'incorporent pas l'iode radioactif,
- Sécrétion de calcitonine

Anomalies moléculaires retrouvées (recherche réalisée sur la tumeur primitive ou sur une métastase) :

Pour les carcinomes thyroïdiens différenciés (CTD) :

- mutation *BRAF-V600E* (25-82% des cancers papillaires de la thyroïde),
- mutations des gènes *RAS* (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*) (10-30% des cas),
- mutations du promoteur de *TERT* (9-11% des cas),
- fusions de gènes dans environ 15% des cas.

Pour les cancers anaplasiques Thyroïdiens (CAT):

- activation de la voie *BRAF/MEK/ERK* représentée, via la mutation activatrice *BRAF-V600E* = altération moléculaire la plus fréquente (20 - 90 % des CAT).

Pour les CMT :

- anomalies moléculaires touchent majoritairement les gènes *RET* et *RAS*.

Objectif :

- permettre l'utilisation de thérapies ciblées (utilisation d'inhibiteurs de kinase à action essentiellement anti-angiogénique),
- pourra sans doute à plus long terme aider les anatomopathologistes à classer les cancers.

Table 1 | Biological and clinical features of follicular cell-derived thyroid cancer types

Cancer type	Prevalence (%)	Differentiation	Distinctive histological features	Typical route of spread and frequency	Prognosis	Predominant mutational hallmarks	Predominant transcriptomic BRS	Predominant transcriptomic thyroid differentiation score
PTC	80–85	Good	Papillae, nuclear features	Local lymph node via lymphatic spread; rare	Good	<i>BRAF</i> ^{V600E} (~60%, enriched in classic and tall-cell subtypes); <i>RET</i> fusion (~7%, classic); <i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (12–16%, follicular variant)	<i>BRAF</i> ^{V600E} -like (classic and tall-cell subtypes); RAS-like (follicular variant)	Lower in <i>BRAF</i> ^{V600E} -like; higher in RAS-like
FTC	5–10	Good	Follicles, absence of PTC nuclear features	Distant metastasis via haematogenous spread, usually to lungs and bone; rare	Good	<i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (25–30%); <i>PAX8-PPARG</i> (~25%); <i>EIF1AX</i> (5–20%); <i>PTEN</i> (5–10%)	RAS-like	Higher in RAS-like
OCA*	<5	Good	Abundance of mitochondria, eosinophilic cytoplasm	Local lymph nodes and distant metastasis; intermediate	Good–intermediate	Mutations in mitochondrial respiratory complex I genes; near total haploidization of nuclear genome	Not defined	Not defined
DHGTC*	<5	Good	Papillary, follicular or solid growth; high mitotic rate and/or necrosis	Local lymph node via lymphatic spread; frequent	Intermediate	<i>BRAF</i> ^{V600E} ; <i>TERT</i> promoter; <i>PIK3CA</i> ; others	<i>BRAF</i> ^{V600E} -like	Low, lower in <i>BRAF</i> ^{V600E} -like
PDTC	<5	Poor	Solid or trabecular or insular growth; absence of PTC features	Invasive growth, lymph node and distant metastasis; frequent	Intermediate	<i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (+ <i>EIF1AX</i>); <i>PTEN</i> ; <i>TERT</i> promoter; others	RAS-like	Low, higher in RAS-like
ATC	2	Absent	Undifferentiated growth, spindle or squamous cells, macrophage infiltration	Invasive growth, lymph node and distant metastasis; very frequent	Poor	<i>BRAF</i> ^{V600E} or <i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> ; <i>TP53</i> (40–70%); <i>TERT</i> promoter; <i>PIK3CA</i> ; <i>CDKN2A</i> ; <i>SWI-SNF</i> complex; others	<i>BRAF</i> ^{V600E} -like or ATC-like, regardless of driver mutation	Lowest, regardless of BRS or driver

ATC, anaplastic thyroid cancer; BRS, *BRAF*^{V600E}–RAS score; DHGTC, differentiated high-grade thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer; OCA, oncocyctic cancer of the thyroid; PDTC, poorly differentiated thyroid cancer; PTC, papillary thyroid cancer; > shows that mutations in each gene are more frequently found than in the next one listed. *These are new terms that fulfil the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. OCAs were formerly known as Hürthle cell cancers, whereas DHGTC unifies entities that were previously referred to as either high-grade PTCs or PDTCs not fulfilling the Turin criteria¹.

Marqueurs biologiques utilisés en pratique courante dans les cancers thyroïdiens

Thyroglobuline (+ Anticorps anti-thyroglobuline)
Calcitonine

(ACE)
(CA19-9)

- Dosages dans le sang
- Dosages dans liquides de rinçage d'une aiguille de ponction d'un nodule ou d'une adénopathie ou d'une masse extra-thyroïdienne du cou.

Thyroglobuline

- Glycoprotéine homodimérique de 660 kDa exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde,
- stockée dans la colloïde des follicules thyroïdiens,
- substrat de synthèse des hormones thyroïdiennes,
- concentration sérique sous l'influence de 3 facteurs :
 - masse de tissu thyroïdien différencié
 - atteinte physique ou inflammatoire de la glande thyroïde
 - importance de la stimulation de son récepteur par la TSH
- production exclusivement dans la thyroïde :
 - utilisation possible comme marqueur tumoral après thyroïdectomie totale,
 - si thyroïdectomie partielle (lobectomie) : pas d'intérêt de la mesure de thyroglobuline pour déceler une rechute.

Quand CDT de haut grade traité par thyroïdectomie totale + IRA thérapie (^{131}I), détermination possible à distance de rechute ou métastases en stimulant les tissus thyroïdiens potentiellement restant par la TSH (soit injection de rTSH, soit arrêt du traitement substitutif par L-thyroxine pendant quelques jours -> augmentation endogène de TSH -> libération thyroglobuline dans le sang.

1 g de tissu néoplasique thyroïdien induit une augmentation de la concentration sérique en thyroglobuline d'environ 1 ng/mL sous traitement substitutif en LT4. Sous stimulation par la TSH, 1 g de ce même tissu néoplasique induit une augmentation de TYG sérique comprise entre 2 et 10 ng/mL. (Haugen BR et al. Thyroid. 2016; 26(1):1-133)

Une augmentation non spécifique de la thyroglobuline peut être observée en dehors de toute rechute :

- suite à l'apparition d'anticorps hétérophiles au cours du temps.

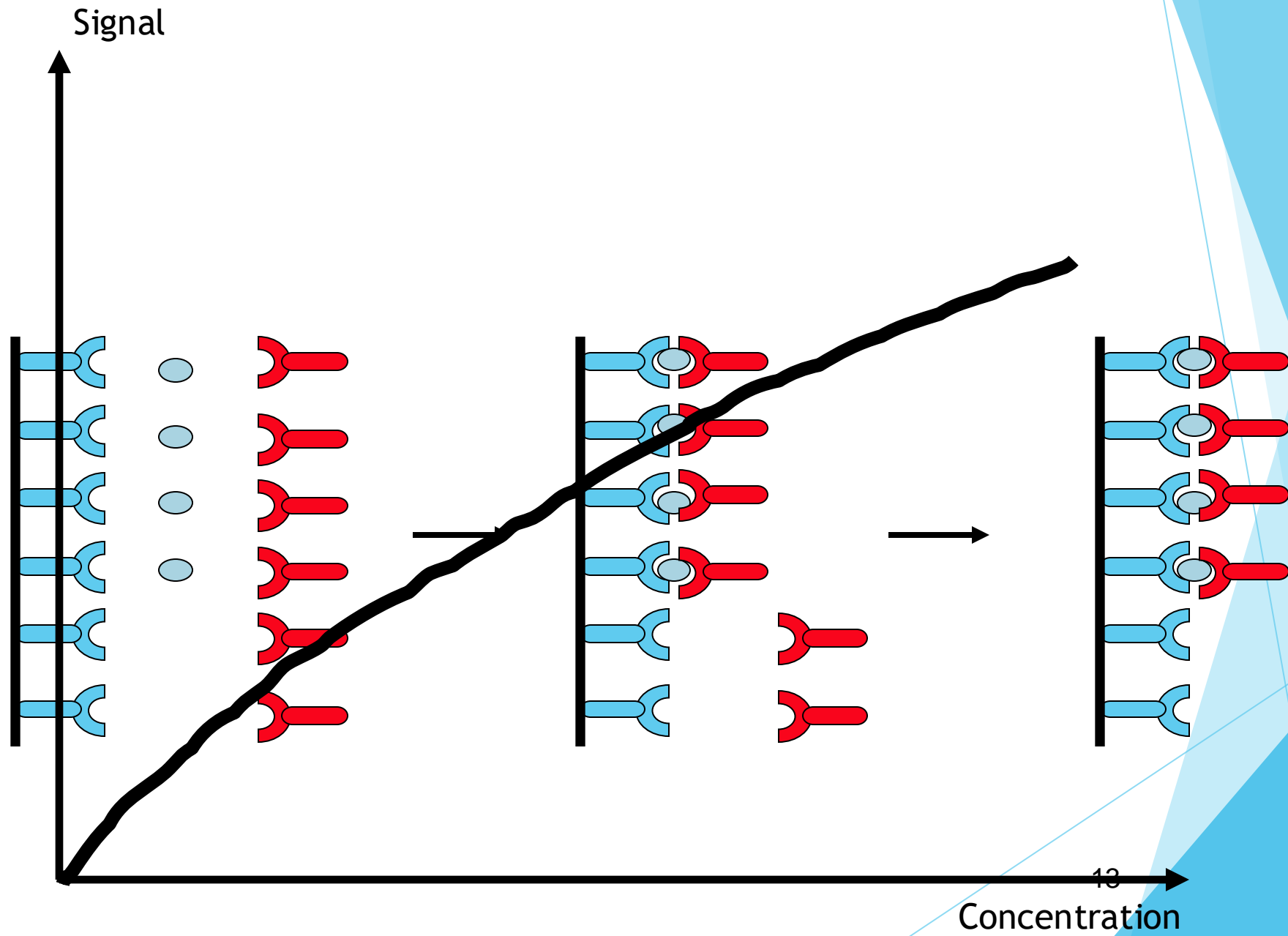
Anticorps hétérophiles : une source d'erreur commune à tous les immunodosages

Définition :

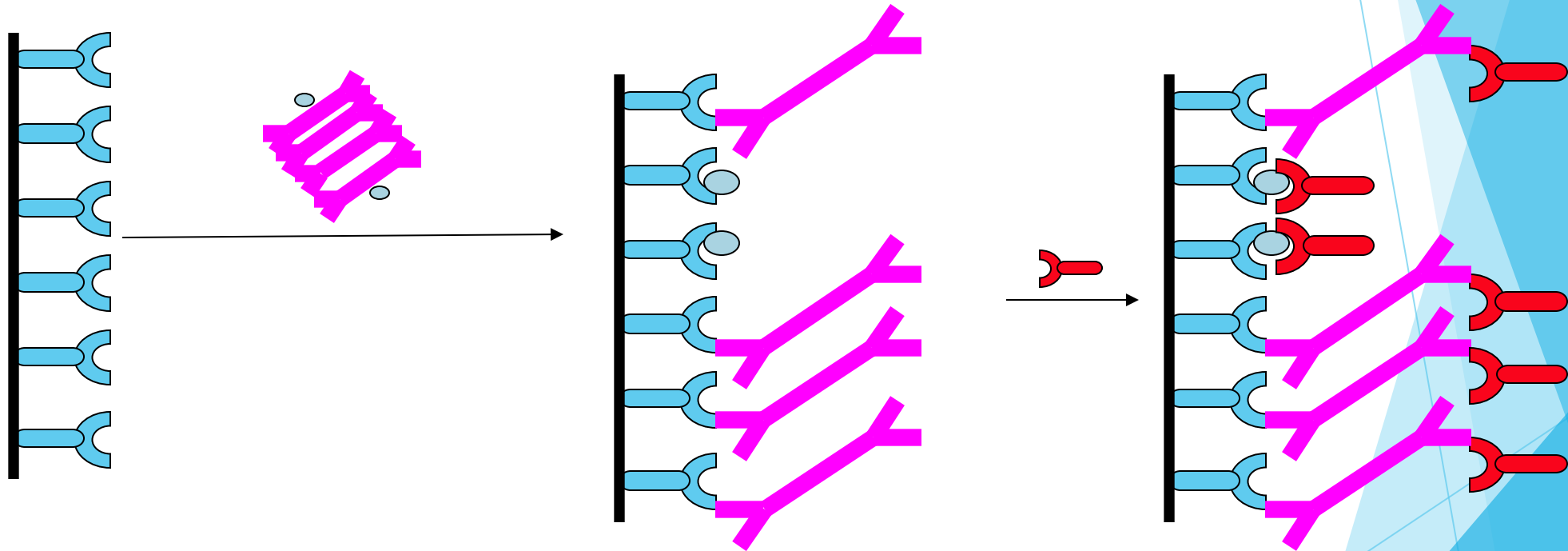
Ac humains dirigés contre des immunoglobulines animales et qui peuvent être polyspécifiques.

- Présents chez 30-40% (-> 100% (Levinson SS *et al.* Clin Chim Acta. 2002;325:1-15)) de la population normale
- Terme inclut aussi les AC anti immunoglobulines animales (ex : HAMAs (Human Anti Mouse Antibodies) générés suite à une immunothérapie utilisant des Immunoglobulines de souris (Kricka LJ. Clin Chem. 1999;45:942-956)

Interfèrent en définitive dans 0,5 à 0,05% des cas car utilisation d'agents bloquants dans les réactifs.



Interférences des anticorps hétérophiles sur les méthodes non compétitives



Une augmentation non spécifique de la thyroglobuline peut être observée en dehors de toute rechute :

- Suite à l'apparition d'anticorps hétérophiles au cours du temps.
- Pendant la grossesse:
 - thyroglobuline fœtale,
 - augmentation TSH/hCG maternelle,
 - installation immunotolérance avec diminution des Anticorps anti-Thyroglobuline.

Giovanella L et al. J. Clin. Med. 2024, 13, 2463

Anticorps anti-thyroglobuline

Retrouvés dans -10% de la population générale,
-25% des patients ayant un cancer de la thyroïde.

La recherche des AC anti-thyroglobuline doit être réalisée en même temps que le dosage de la thyroglobuline car la présence de ces AC induit une sous-estimation de la concentration réelle en thyroglobuline circulante.

Si un patient avant thyroïdectomie ou IRAthérapie possède des AC anti Tyg, la surveillance d'une récurrence se fera par le suivi du taux de ces AC qui va monter en cas de récurrence (marqueur imprécis d'un tissu thyroïdien résiduel).

En post-opératoire ainsi qu'après un traitement à l'iode radioactif, les Ac anti Tyg peuvent augmenter transitoirement (réponse auto immune au relargage de TYG dans le sang).

Habituellement, après une thyroïdectomie suivie d'une IRAthérapie, la médiane de disparition des Ac anti TYG est d'environ 3 ans en l'absence de récurrence.

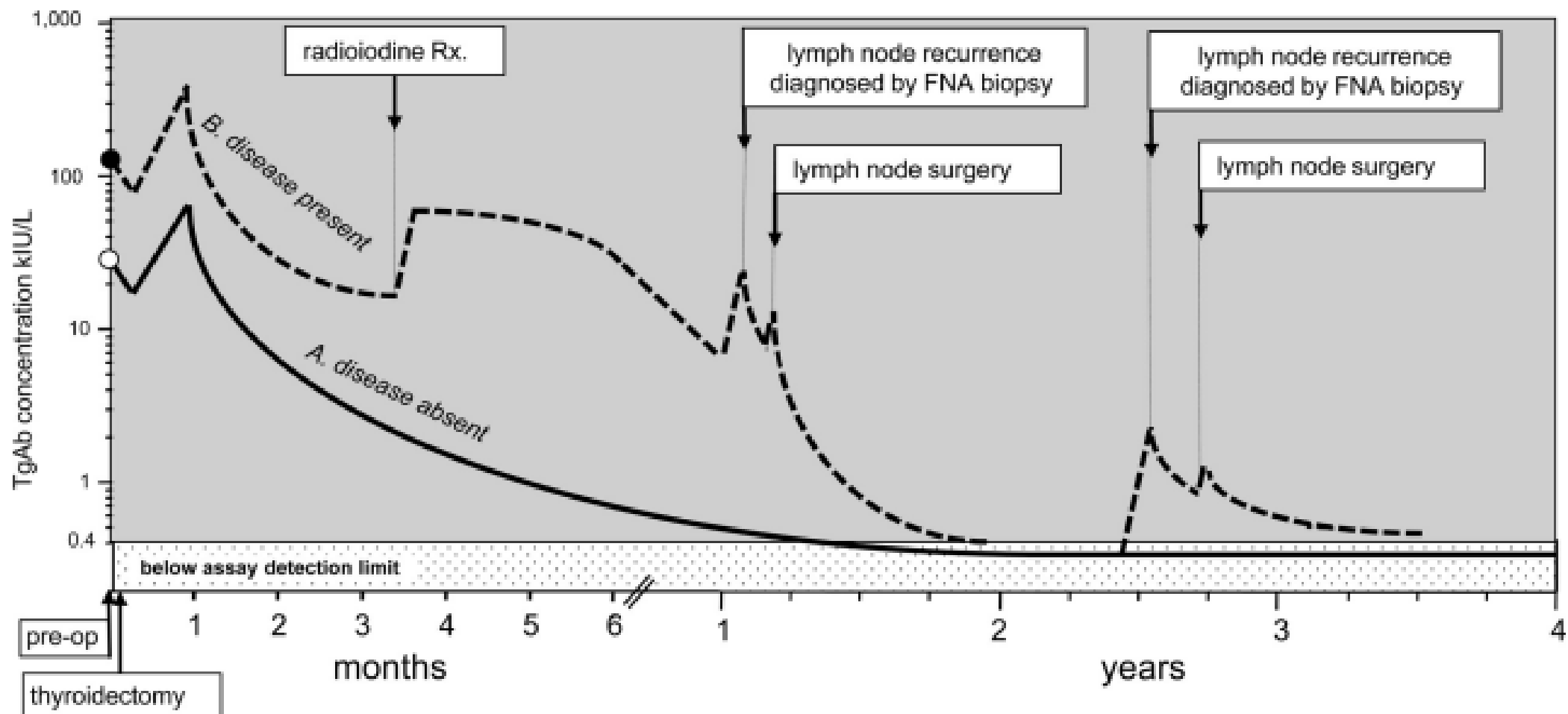


FIG. 1. Typical changes in TgAb trends after thyroidectomy in patients rendered disease-free by surgery (pattern A) vs. patients with persistent/recurrent disease (pattern B). TgAb concentrations may rise or become detectable *de novo* in response to increases in Tg antigen after thyroidectomy, lymph node recurrence(s), lymph node resection(s) FNA biopsy of metastatic lymph nodes, or radioiodine therapy.

Calcitonine

- Peptide de 32 AA de masse moléculaire 3418 Da qui dérive d'un précurseur de 116 AA, la procalcitonine.
- La secrétée par les cellules parafolliculaires des glandes thyroïdes.
- Sécrétion contrôlée par le calcium ionisé grâce un récepteur sensible au calcium (CaSR) exprimé sur les cellules parafolliculaires C : libération de calcitonine en cas d'hypercalcémie et la diminution de la sécrétion en réponse à l'hypocalcémie.
- Inhibe la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes et augmente l'excrétion rénale de calcium et de phosphore.
- Synthèse non restreinte à la thyroïde : prostate, tractus gastrointestinal, thymus, vessie, poumons, SNC (Findlay DM et al. *Growth Factors*. 2004; 22(4):217-224)

Dosage de calcitonine :

- non recommandée pour tous les nodules thyroïdiens,
- recommandée en fonction éléments cliniques (ex : si histoire personnelle ou familiale de cancer médullaire thyroïdien, de NEM2, aspect suspect du nodule à l'imagerie, existence de nodules dans ganglions, cytologie suggestive de CMT...),
- mesure systématique avant toute chirurgie ou thermoablation de la thyroïde (car qualité de l'intervention initiale est un facteur pronostic majeur d'un CMT) (Do Cao C et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Dec;83(6):380-388).

Précautions d'interprétation d'un dosage de calcitonine

La calcitonine : marqueur de CMT mais augmentation non spécifique d'un CMT

Les hommes ont plus de cellules C que les femmes : valeurs normales plus élevées en calcitonine.

Augmentation modérée de la calcitonine a été décrite dans :

- IRC,
- dysthyroïdies auto-immunes,
- hypergastrinémie (incluant celles induites par les IPP) ,
- prise d'alcool, de tabac,
- les infections,
- l'existence d'AC hétérophiles dirigés contre les Anticorps de dosage de la calcitonine,
- certaines tumeurs neuroendocrines bronchiques ou pancréatiques.

Thyroglobuline, Anticorps anti-Thyroglobuline, Calcitonine :

- dosages dans le sang,
- dosages dans les liquides de rinçage des aiguilles de ponction,

La Ponction à l'aiguille fine avec dosages de thyroglobuline ou de calcitonine

➤ Réalisée afin de mettre en évidence des éléments tumoraux lors de :

- Association de nodules thyroïdiens, quelque soit leurs tailles, avec des ganglions lymphatiques suspects à l'échographie,
- Imagerie de nodules thyroïdiens (> 10 mm) donnant des résultats suspects de tumeurs en échographie (Score EU-TIRAD = score basé sur des critères d'aspect échographique des nodules : EU-TIRADS = acronyme pour European Thyroid Imaging-Reporting and Data System; = méthode mise en place par l'Association Européenne de la Thyroïde en 2017)
- Bilan d'envahissement métastatiques des ganglions lymphatiques,
- Masses extra-thyroïdiennes du cou.

➤ Conditions de réalisation :

Une ponction avec une aiguille fine sera réalisée sous contrôle échographique. (Dahiya N *et al.* Radiol Clin N Am. 2020; 58:1085-1098). Le contenu cellulaire de la ponction fera l'objet d'une étude cytopathologique et l'aiguille de cytoponction fera l'objet d'un rinçage par un liquide (en général du sérum physiologique, volumes de 0.5 , 1 à 3 ml) afin d'en étudier la concentration en thyroglobuline ou en calcitonine (Gharib H *et al.* Endocr Pract. 2016;22(5):622-39).

➤ Pourquoi associer la cytologie à des dosages biologiques ?

La seule cytologie d'une ponction d'un nodule thyroïdien ne permet pas le diagnostic de :

- cancer différencié thyroïdien dans une proportion pouvant atteindre 20% des patients,
- de CMT dans environ 50% des cas (Trimboli P *et al.* Clin Endocrinol. 2015;82(2):280-285).

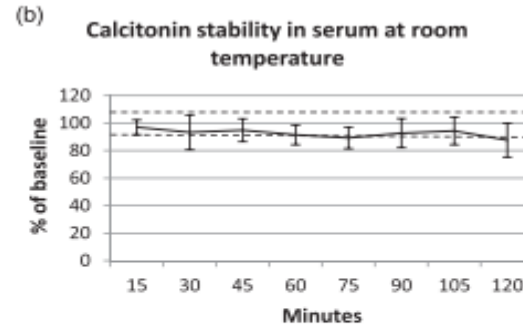
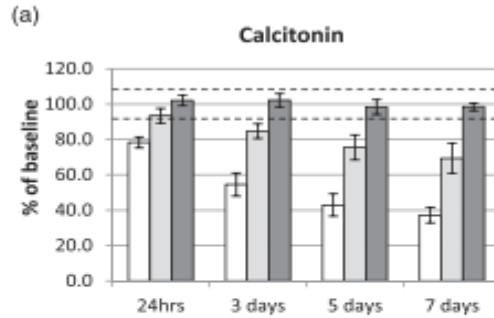
La combinaison des résultats de la cytologie avec selon les cas les dosages de thyroglobuline ou de calcitonine dans les liquides de rinçage augmente la sensibilité de la détection.

Thyroglobuline, Anticorps anti-Thyroglobuline, Calcitonine :

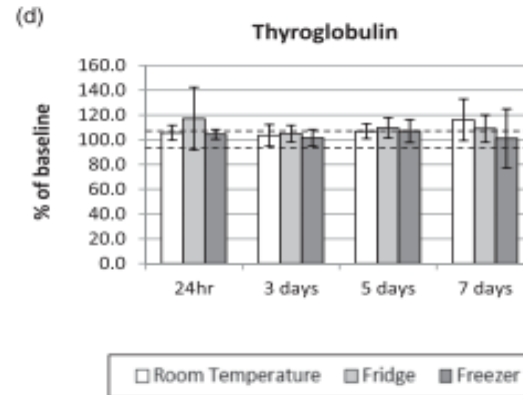
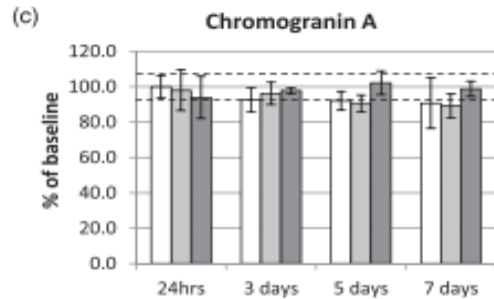
Conditions de prise en charge préanalytique

Précautions pré-analytiques à respecter pour les dosages de thyroglobuline et de calcitonine : Etude sur sérum

Stabilité max 24h
+4°C



Stabilité max 60 minutes
T° ambiante



Stabilité minimum 7 jours
toutes conditions

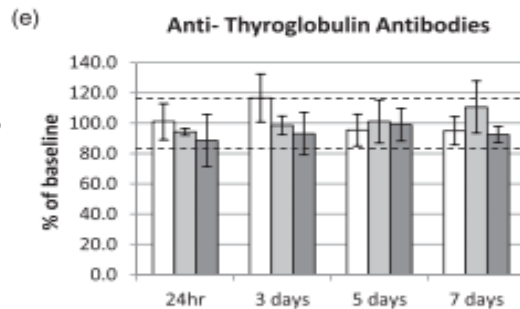


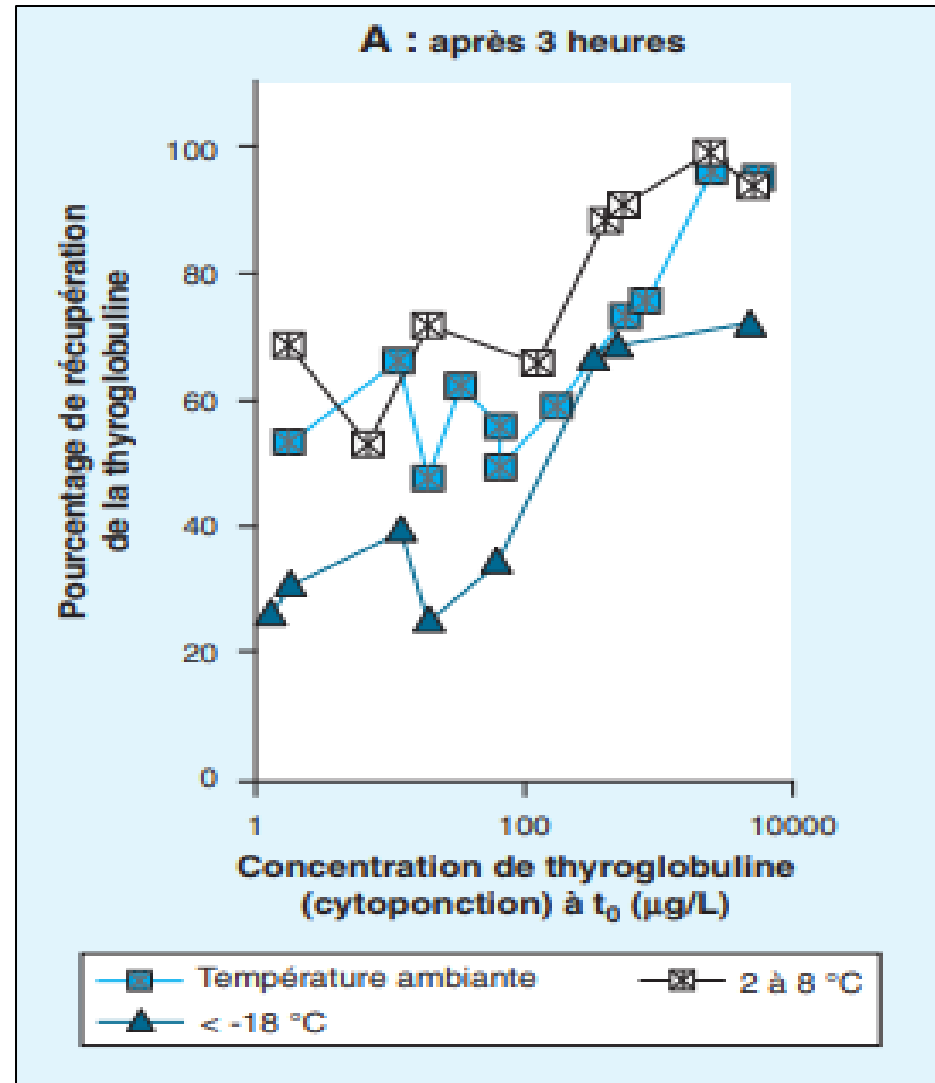
Figure 1. Stability of Calcitonin, Chromogranin A, thyroglobulin and anti-thyroglobulin antibodies in serum over 7 days. The dotted lines show \pm Measurement Uncertainty for each analyte and error bar show standard deviation.

Stabilité minimum 7 jours
toutes conditions

Thyroglobulin assay in fluids from lymph node fine needle-aspiration washout: influence of pre-analytical conditions.

Casson FB, Moal V, Gauchez AS, Moineau MP, Sault C, Schlageter MH, Massart C.

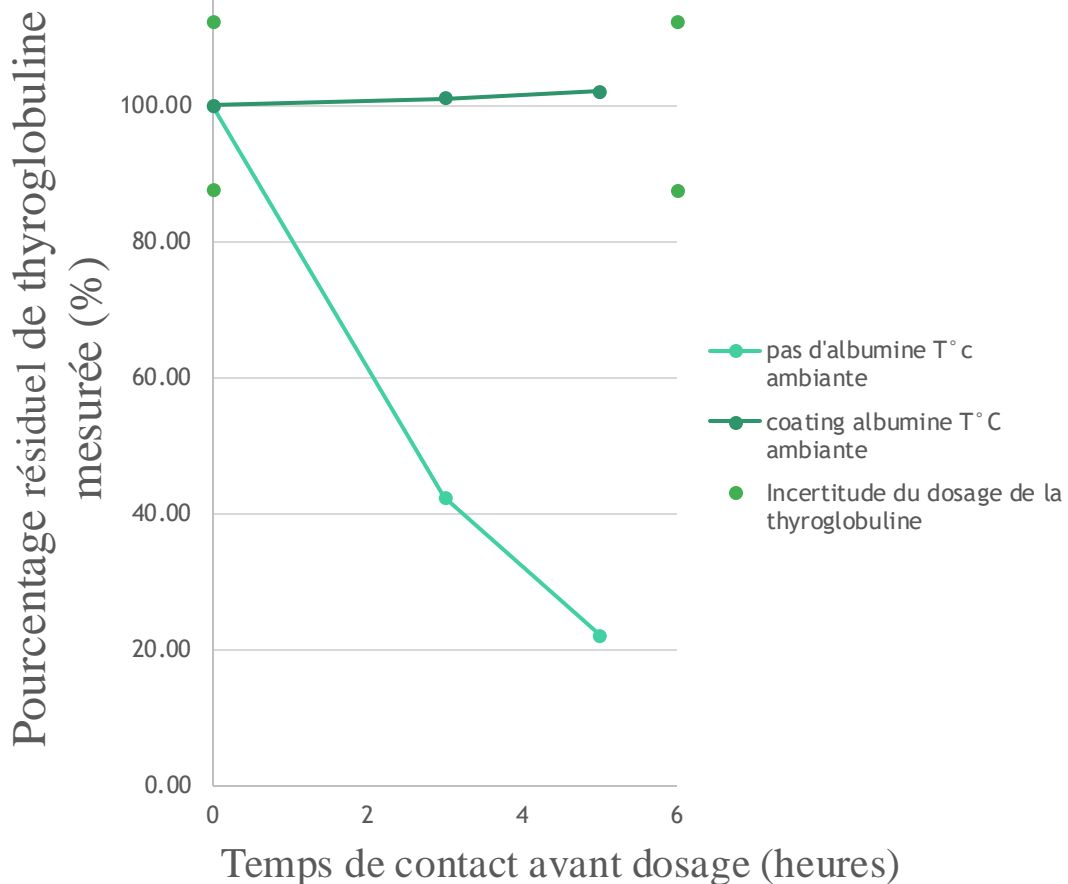
Ann Biol Clin (Paris). 2017 Apr 1;75(2):173-180. doi: 10.1684/abc.2017.1225.



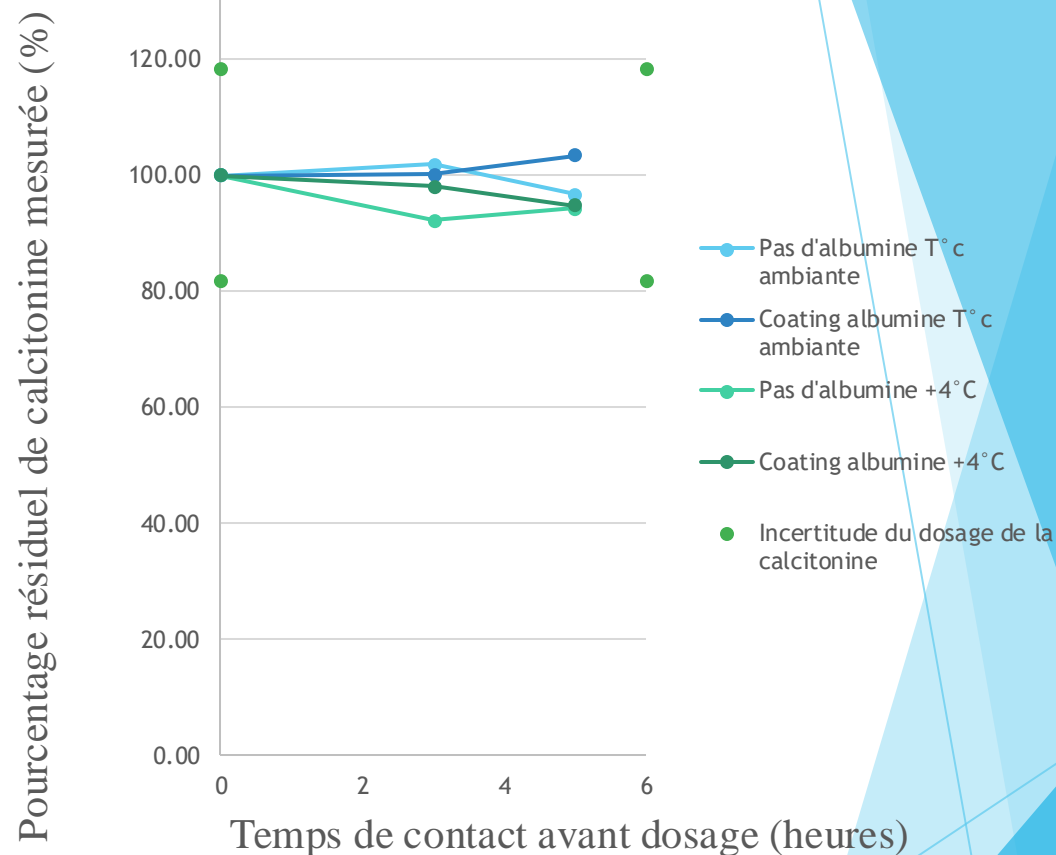
Comment s'affranchir de l'adsorption non spécifique de la thyroglobuline dans les tubes de recueil des liquides de rinçage des aiguilles de ponction

- Rinçage des aiguilles non pas par du sérum physiologique mais par un **tampon phosphate albumine** ou par le **tampon de dilution de l'automate** qui va assurer le dosage de la thyroglobuline.
- Rinçage par du **sérum physiologique** des aiguilles mais dépôt du liquide de rinçage dans un tube en polystyrene cristal coaté préalablement par de l'albumine.
(Mise en contact pendant 24 heures à +4° C avec 1 ml de Tampon Phosphate 0,04M pH 7,1 contenant 6 g/L d'albumine (cf Boux de Casson F *et al.* Ann Biol Clin 2017; 75(2):173-180)).

Thyroglobuline concentration initiale environ 2 ng/mL



Calcitonine concentration initiale environ 5 pg/mL



Thyroglobuline : dilution au 1/30 000 d'un sérum avec une protidémie de 72,8 g/L soit une concentration finale en protides de 0,0024 g/L.

Calcitonine : dilution au 1/10 000 d'un sérum avec une protidémie de 63,9 g/L soit une concentration finale en protides de 0,0063 g/L.

NB : (les liquides de rinçage de cytoponction ont une concentration < 0,01 g/L de protéines (Boux de Casson F *et al.* Ann Biol Clin. 2017 ; 75(2) : 173-80)

**Éléments d'interprétation des résultats des dosages
des marqueurs biologiques utilisés en pratique courante
dans les cancers thyroïdiens**

24MF10 / Thyroglobuline (µg/L)

Limites acceptables à ± 18,5 % (ProBioQual taux élevé)
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2022)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		117	215,7	14,0		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ1, RJ2		19	257,2	4,3	19,2	209,2 - 305,2
- dont Architect	RJ2 U4Y		5	249,0	/		
- dont Alinity	RJ1 U4Z		14	260,3	4,9	20,7	211,4 - 309,2
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		13	221,7	7,1	2,8	179,3 - 264,1
- dont Access/Access 2	QE ULA		2	224,3	/		
- dont DxI 600 / 800	QE UCD		10	218,8	7,1	1,4	176,5 - 261,1
LA modifiée (effectif <= 20) : 19,3 %							Note : TB z'score 0,7 Biais 5,6%
- dont DxI 9000	QE UCE		1	250,2	/		
DIASORIN Liaison / Liaison XL "Tg II Gen"	S8 UKW, UKV		8	221,5	5,9	2,7	178,9 - 264,1
DIASource "Tg-S IRMA"	BR		2	302,3	/		
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas "TG II"	RD1, RD2		56	209,4	5,6	-2,9	170,7 - 248,1
- dont Cobas e 411	RD1 UWL		2	215,2	/		
- dont Cobas e 601/ e 602	RD1 UWR, UWT		11	214,5	9,4	-0,6	172,0 - 257,0
- dont Cobas e 402/e 801	RD2 UWS, UWW		43	208,0	5,2	-3,6	169,5 - 246,5
SIEMENS Atellica IM	SW U4U		1	252,1	/		
SIEMENS Immulite/ 2000/2500	SA U4L, U4R, U4P		1	246,0	/		
THERMO FISHER Kryptor "hTg sensitive"	SN		17	172,9	3,2	-19,8	140,7 - 205,1

Laboratoire 1718 - Votre résultat : 231,0 µg/L

< 16,2 116,0 215,7 315,5 415,2 >

23MAXE / Anti Thyroglobuline (UI/mL)

Limites acceptables à ± 27,6 % (Ricos souhaitable)
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2022)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	UL		322	58,7	50,0		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ1, RJ2		87	49,1	6,0	-16,4	35,5 - 62,7
- dont Architect	RJ2 U4Y		31	47,2	6,9	-19,6	34,2 - 60,2
- dont Alinity	RJ1 U4Z		56	50,1	4,9	-14,7	36,3 - 63,9
BECKMAN Access/Dxl/DxC	QE		42	27,9	10,5	-52,5	20,2 - 35,6
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGX, UGT		16	45,5	10,1	-22,5	32,6 - 58,4
DIASource "RIA CT"	AR		1	49,0	/		
DIASORIN Liaison /Liaison XL	S8 UKW, UKV		5	66,8	/		
IDS - ISYS	SG DKG		1	50,4	/		
ORGENTEC - ELISA sur ALEGRIA	OR		1	55,9	/		
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD1, RD2		100	91,8	5,0	56,4	66,5 - 117,1
- dont Cobas e 411	RD1 UWL		1	90,7	/		
- dont Cobas e 601/e 602	RD1 UWR, UWT		25	92,5	6,4	57,6	67,0 - 118,0
- dont Cobas e 402/e 801	RD2 UWS, UWW		74	91,5	4,6	55,9	66,2 - 116,8
SIEMENS Advia Centaur CP/XP/XPT - aTg II	RI U4S, U4E		10	33,5	7,6	-42,9	24,0 - 43,0
SIEMENS Atellica - aTgII	RW U4U		45	34,4	3,8	-41,4	24,9 - 43,9
SIEMENS Immulite/2000/2500	SA U4L, U4R, U4P		1	26,0	/		
THERMO FISHER Kryptor	SN		8	274,4	13,0	367,5	192,5 - 356,3
THERMO FISHER " RIA"	BM		1	44,0	/		
THERMO FISHER ELIA IgG PHADIA	EC		4	65,0	/		

< 0,0 91,2 182,5 273,7 365,0 >

24MN04 / Calcitonine (ng/L)

Limites acceptables à $\pm 27,5\%$ (EFLM souhaitable)
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2022)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	Y		83	13,45	11,2		
BECKMAN COULTER - IRMA	BO		1	18,00	/		
DIASORIN Liaison / Liaison XL	S8 UKW, UKV		42	14,23	4,5	5,8	10,32 - 18,14
DIASource "CT-US IRMA"	BR		2	16,35	/		
EUROIMMUN "ELISA"	EA		1	14,00	/		
MEDIPAN "IRMA"	BY		2	8,75	/		
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD1, RD2		30	12,37	7,9	-8,0	8,97 - 15,77
- dont Cobas e 411	RD1 UWL		1	16,40	/		
- dont Cobas e 601/e602	RD1 UWR, UWT		7	12,94	7,2	-3,8	9,27 - 16,61
- dont Cobas e 402/e 801	RD2 UWS, UWW		22	12,10	6,6	-10,0	8,77 - 15,43
SIEMENS Atellica	SW U4U		2	7,05	/		
SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	SA U4R		3	12,67	/		

Note : *

Laboratoire 1718 - Votre résultat : 12,8 ng/L

< 0,00 7,99 15,97 23,96 31,94 >

24MD11 / ACE (µg/L)

 Limites acceptables à ± 20,5 % (EFLM souhaitable)
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2022)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		514	79,25	15,6		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ1, RJ2		130	94,62	4,8	19,4	75,22 - 114,02
- dont Architect	RJ2 U4Y		33	94,39	5,8	19,1	75,04 - 113,74
- dont Alinity	RJ1 U4Z		97	94,70	4,4	19,5	75,29 - 114,11
BECKMAN Access/Dxl/DxC	QE		47	74,67	6,6	-5,8	59,36 - 89,98
- dont Access/Access2	QE ULA		3	74,30	/		
- dont Dxl 600 / 800	QE UCD		40	74,41	6,4	-6,1	59,16 - 89,66
- dont Dxl 9000	QE UCE		4	77,25	/		
BECKMAN "IRMA" (IM2204)	BO		1	13,60	/		
BIOMERIEUX Vidas/ MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT, UGK		8	48,18	7,5	-39,2	37,79 - 58,57
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		4	90,40	/		
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI, FKK		15	83,82	3,1	5,8	66,56 - 101,08
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD1, RD2		210	69,76	4,8	-12,0	55,46 - 84,06
- dont Cobas e 411	RD1 UWL		3	69,79	/		
- dont Cobas e 601/e 602	RD1 UWR, UWT		43	66,08	4,0	-16,6	52,53 - 79,63
- dont Cobas e 402/e 801	RD2 UWS, UWW		164	70,66	3,4	-10,8	56,17 - 85,15
SIEMENS Advia Centaur CP/XP/XPT	S1 U4E, U4S		12	84,58	5,5	6,7	66,91 - 102,25
SIEMENS Atellica IM/CI	SW U4U, DTQ		77	83,25	4,5	5,0	66,18 - 100,32
SIEMENS Dimension Vista	SQ DFJ		2	83,05	/		
THERMO FISHER Kryptor	SN		8	81,38	2,2	2,7	64,63 - 98,13

< 0,00 40,13 80,25 120,38 160,50 >

24MD12 / CA 19-9 (kU/L)

Limites acceptables à ± 17,9 % (EFLM souhaitable)
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2022)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	V		501	183,7	83,6		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ1, RJ2		123	437,7	9,2	138,3	359,4 - 516,0
- dont Architect	RJ2 U4Y		30	422,7	8,2	130,1	347,0 - 498,4
- dont Alinity	RJ1 U4Z		93	442,5	9,1	140,9	363,3 - 521,7
BECKMAN Access/Dxl/DxC	QE		51	118,2	6,3	-35,7	97,0 - 139,4
- dont Access/Access2	QE ULA		4	125,7	/		
- dont Dxl 600 / 800	QE UCD		43	116,9	5,2	-36,4	96,0 - 137,8
- dont Dxl 9000	QE UCE		4	134,7	/		
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT, UGK		8	109,6	8,3	-40,3	88,4 - 130,8
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		4	156,5	/		
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKL, FKK		14	195,9	5,1	6,6	160,2 - 231,6
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD1, RD2		203	71,4	7,0	-61,1	58,6 - 84,2
- dont Cobas e 411	RD1 UWL		4	65,2	/		
- dont Cobas e 601/e 602	RD1 UWR, UWT		42	67,1	4,5	-63,5	55,1 - 79,1
- dont Cobas e 402/e 801	RD2 UWS, UWW		157	72,9	5,1	-60,3	59,9 - 85,9
SIEMENS Advia Centaur CP/XP/XPT	SI2 U4S, U4E		12	166,4	5,0	-9,4	136,0 - 196,8
SIEMENS Atellica IM/CI	SW2 U4U, DTQ		73	188,2	5,5	2,4	154,5 - 221,9
SIEMENS Dimension Vista	SQ DFJ		2	115,1	/		
THERMO FISHER Kryptor	SN		11	92,2	2,3	-49,8	75,6 - 108,8

< 0,0 131,3 262,5 393,8 525,0 >

Temps de doublement

- Le temps de doublement (Td) de la **thyroglobuline** est prédictif de la réponse au traitement et de la survenue d'une rechute.
Un Td < 1 an doit induire une approche diagnostique et thérapeutique plus agressive.
Il n'existe cependant pas de standardisation du calcul de ce temps de doublement (Giovanella L *et al.* Endocr Connect. 2022; 11(4):e21064).
- Les temps de doublement de la **calcitonine** et de l'**ACE** s'ils sont < 1 an sont des facteurs pronostics forts d'une rechute et d'une survie raccourcie (Meijer JAA *et al.* Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72(4):534-42).
- Un temps de doublement du **CA19-9** < 1 an n'est pas associé à une progression d'un CMT mais à une survie réduite (Lorusso L *et al.* Thyroid. 2021; 31(7):1050-1055).

Calcul du Td pour la calcitonine et l'ACE

<https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/>

Home » Professionals Portal » Calculators » Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Doubling Time Calculator



Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Doubling Time Calculator



Please note: Due to HIPAA regulations, the information entered into the calculator is not retained by the ATA system. Once you exit the calculator page, any calculated data and results will no longer be available. However, you may enter a non-HIPAA patient identifier and print the calculator results to maintain for your record-keeping purposes.

The monitoring of calcitonin levels play an important role in the follow-up and management of patients with medullary thyroid cancer. Calcitonin doubling times of > 2 years seem to be associated with a better long term prognosis than those < 6 months. The calculator is intended for use by healthcare providers as appropriate medical training and clinical experience is required for interpretation of the results and application to care of individual patients. Providers are referred to the recently published ATA Guidelines on Medullary Thyroid Cancer.

Based on available data, it is recommended to use a minimum of 4 calcitonin values preferably spread over a 2-year period. For a valid result, it is essential that all the calcitonin results have been obtained from the same laboratory and assay. Negative doubling times can result if the calcitonin and/or CEA values decline over time. Interpretation of this finding should be based on the context of the patient's clinical situation, but typically this is associated with a good prognosis.

Management of patients following thyroidectomy for persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma from *Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma*

(One record per line. The two tables should have equal number of records.)

The calculator requires 4 data points that are best spread over 24+ months.

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°32

2005

Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides

Interprétation des résultats de dosage de thyroglobuline dans le sang

Seuils indicatifs de concentrations sériques en thyroglobuline (TYG) :

➤ En pré-opératoire :

- dosage de TYG non recommandé pour déterminer le caractère potential malin d'un nodule thyroïdien du fait des nombreuses causes possible autres d'une augmentation de la TYG et ce contrairement à la calcitonine qui a une relative haute spécificité lors de la recherche d'un CMT.
- une TYG élevée (différents seuils discutés, ex : 300 ; 188,5 ng/mL) servira d'argument pour recommander une chirurgie d'un nodule pour lequel une cytologie n'est pas conclusive.

➤ En cas de thyroïdectomie partielle :

- la concentration en thyroglobuline est dépendante de la quantité de tissus thyroïdien restant,
- une augmentation de la TYG n'est pas prédictive d'une récurrence ou de métastases (toujours mesurer en parallèle la TSH car les patients avec une TSH basse ont une concentration en thyroglobuline plus basse que les gens avec une TSH normale).

- **En cas de thyroïdectomie totale ou quasi-totale sans IRAthérapie (IRA) :**
 - L'utilisation d'un cut-off de TYG entre 1 et 2,5 ng/mL (habituellement < 1ng/mL) permet d'identifier les patients à bas risque (Chou R *et al.* Thyroid 2022; 32(6):613-639).

- **En cas de thyroïdectomie totale + IRA :**
 - Le risque de métastase ganglionnaire chez les patients à bas et moyen risque est < 2 % si la concentration sérique en TYG est indétectable. Ce risque augmente si la TYG est détectable (Haugen BR *et al.* Thyroid. 2016; 26(1):1-133).

 - La réponse au traitement initial est évaluée après 6 à 12 mois avec une stimulation par la TSH (exogène par injection de rTSH ou endogène par suspension du traitement substitutif par la L-thyroxine):
En l'absence de signes de récurrence:
 - si TYG < 0,5-1 ng/mL : très faible risque de récurrence,
 - si TYG > 1-2 ng/mL : augmentation du risque de récurrence.

 - **NB 1 :** Une TYG de base < 0,1 ng/mL est équivalente à une TYG sous stimulation par la TSH < 1 ng/mL. Tendances actuelles = ne pas utiliser de stimulation par la TSH mais se contenter d'un dosage de base de TYG avec un système analytique permettant d'avoir une LOQ de 0,1 ng/mL. Cependant la cinétique d'évolution de la TYG est indicative de rechute.

 - **NB 2 :** 20- 25 % des patients avec un DTC ont une Thyroglobuline stimulée par la TSH > 2 ng/mL mais dans près de 2/3 des cas il s'agit de « faux positifs » car les patients n'ont pas de dégradation clinique et leur thyroglobuline reste stable ou même va diminuer au cours du temps.

Interprétation des résultats de dosage de calcitonine dans le sang :

(Do Cao C *et al.* Ann Endocrinol (Paris). 2022; 83(6):380-388)

➤ En cas de nodule thyroïdien :

- si concentration en calcitonine dépasse 100 pg/mL : CMT très probable,
- si augmentation modérée (entre 10 et 100 pg/mL) : 2^{ème} examen recommandé 3 à 12 mois plus tard (en fonction du contexte clinique),
- si l'augmentation persiste en dehors de toute autre cause identifiée d'augmentation de la calcitonine, la chirurgie est envisagée :
 - si calcitonine basale > 30 pg/mL chez les femmes et > 60 pg/mL chez les hommes,
 - s'il existe une augmentation du taux > 20%,
 - si le taux de calcitonine est stable : redosage à distance (en doublant le délai de réévaluation),
 - si le taux a diminué : arrêt du suivi.

CMT ou Goitre avec hyperplasie des cellules C? :

L' AACE/ACE/AME (Gharib H *et al.* Endocr Pract. 2016; 22(5):622-39), pour distinguer les patients avec goitre et hyperplasie des cellules C d'une part et patients avec CMT des cut-off de calcitonine sérique de 26 pg/mL pour les femmes et 68 pg/mL pour les hommes. Les guidelines de l'ATA ne donnent pas de cutoff.

AACE/ACE/AME = American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/
Associazione Medici Endocrinologi
ATA = American Thyroid Association

Test de stimulation pour explorer une augmentation de la calcitonine de base

➤ Si calcitonine de base < 100 pg/mL :

- Pour augmenter la sensibilité de diagnostic d'un CMT, réalisation possible d'un test de stimulation par le calcium (Injection IV de Gluconate de calcium).
 - Mesure calcitonine dans le sang avant l'injection puis à 2,5 et 10 minutes.
 - Selon AACE/ACE/AME un CMT est suggéré si :
 - Calcitonine > 79 pg/mL pour les femmes,
> 574 pg/mL pour les hommes.
- (Gharib H et al. Endocr Pract. 2016; 22(5):622-39)

AACE/ACE/AME = American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/
Associazione Medici Endocrinologi

Interprétation des résultats de Biologie dans les liquides de rinçage des aiguilles de ponction

➤ Dosages de thyroglobuline :

- Métastases ganglionnaires de CDT :

(Haugen BR *et al.* Thyroid. 2016; 26(1):1-133); Pak K *et al.* Endocrine. 2015; 49:70-7 *; Do Cao C *et al.* Ann Endocrinol (Paris). 2022; 83(6):380-388) ** ; Jia X *et al.* Ann Surg Oncol. 2022; 29(1):88-96 ***

- Concentration < 1 ng/mL = **rassurant** **

- Concentration **entre 1 et 10** ng/mL = **possibilité modérée de cancer**

- Concentration en TYG > 10 ng/mL = **très suspecte**

- Concentration > 100 ng/mL = **existence de métastases d'un cancer différencié** **

- **Cut-off à 32** ng/mL = meilleur rapport en terme de sensibilité et spécificité en pré-opératoire *

(article de synthèse avec rinçage par 1 mL)

28 ng/mL = meilleur rapport en terme de sensibilité et spécificité en pré-opératoire ***

(article travail unique avec rinçage par 0,5 mL)

- Masse extra-thyroïdienne (pas un ganglion) = origine thyroïdienne si TYG > 32,2 ng/mL (100% spécificité, 87,7% de sensibilité) (Sakamoto K *et al.* Endocr Relat Cancer. 2024; 31(12):e240067).

Interprétation des résultats de Biologie dans les liquides de rinçage des aiguilles des ponction

➤ Dosages de calcitonine :

Les guidelines les plus récents de l'AACE/ACE/AME indiquent que le dosage de la calcitonine doit être mesurée dans le liquide de rinçage d'une aspiration à l'aiguille fine d'un nodule (FNA) pour tous les nodules thyroïdiens suspects chez les patients à risque de CMT ou de néoplasie endocrinienne de type 2 (NEM2). Au même moment la calcitonine sera mesurée dans les ganglions lymphatiques cervicaux que l'on suspecte de faire l'objet de métastases du CMT.

➤ Nodule thyroïdien non CMT :

- Valeurs maximales calcitonine (97,5eme centile) = 8,5 pg/mL (Trimboli P *et al.* Diagnostic Cytopathology. 2015; 44:45-51)

➤ Nodule Thyroïdien : Attention, Cut-off pour le diagnostic de CMT très perfectibles, exemple :

- Dosage Roche, rinçage 0,5 ml ; Cut-off pour affirmer CMT = 21 pg/mL (Kihara M *et al.* Thyroid Res. 2018; 11:15)
- Dosage Roche, rinçage 0,5 ml ; Cut-off pour affirmer CMT = 220 pg/mL (Cavallo AC *et al.* Thyroid. 2024; 34(2):186-196)

➤ Métastases cervicales + nodules thyroïdiens : un cut-off à 39,6 pg/mL (rinçage 1 ml) permet de détecter 100 % des CMT (Trimboli P *et al.* Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80(1):135-40)

AACE/ACE/AME = American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/ Associazione Medici Endocrinologi

Apport du dosage de l'ACE dans un CMT

Meijer J. A. A. et al Clinical Endocrinology (2010) 72, 534-542

Chirurgie = seul traitement curatif d'un CMT : thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire cervical bilatéral.

- > Les patients sont considérés biochimiquement guéris quand la calcitonine dans le sérum est indétectable après la chirurgie.
- > **MAIS** : la calcitonine peut rester mesurable dans 55 à 66 % des cas même après une chirurgie efficace et les techniques d'imagerie sont souvent prises en défaut et ne permettent pas d'apprécier le statut du patient.

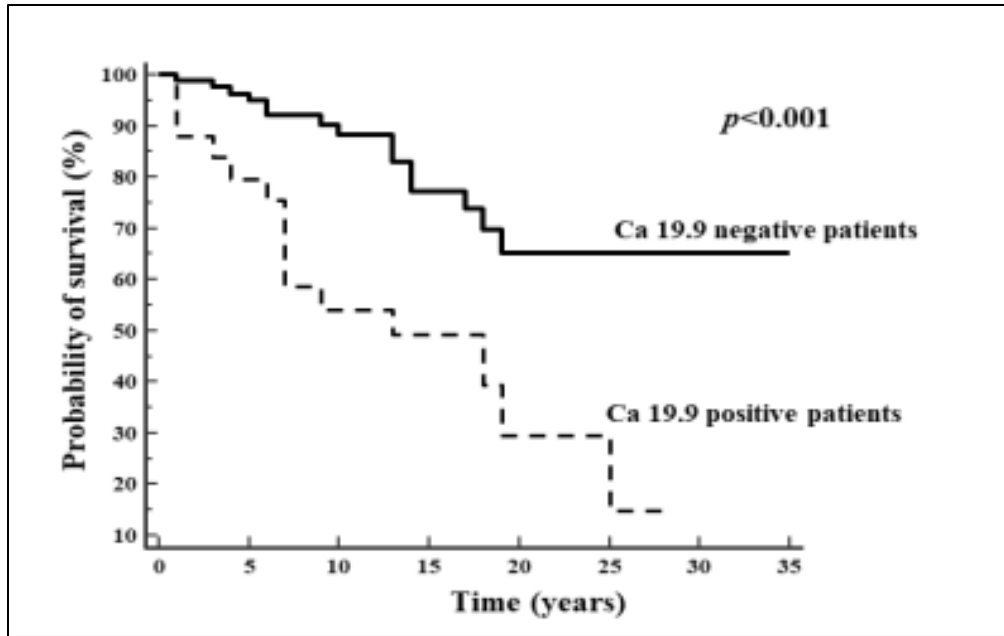
Le temps de doublement (Td) seul de la calcitonine = marqueur prédictif de la survie du patient et de la rechute de la tumeur : un temps de doublement > 1 an est un indicateur favorable mais qui peut, pris isolément, être parfois pris en défaut.

Utilisation du Td de l'ACE qui donne un bon pronostic dans le suivi d'un CMT s'il est > 1 an :

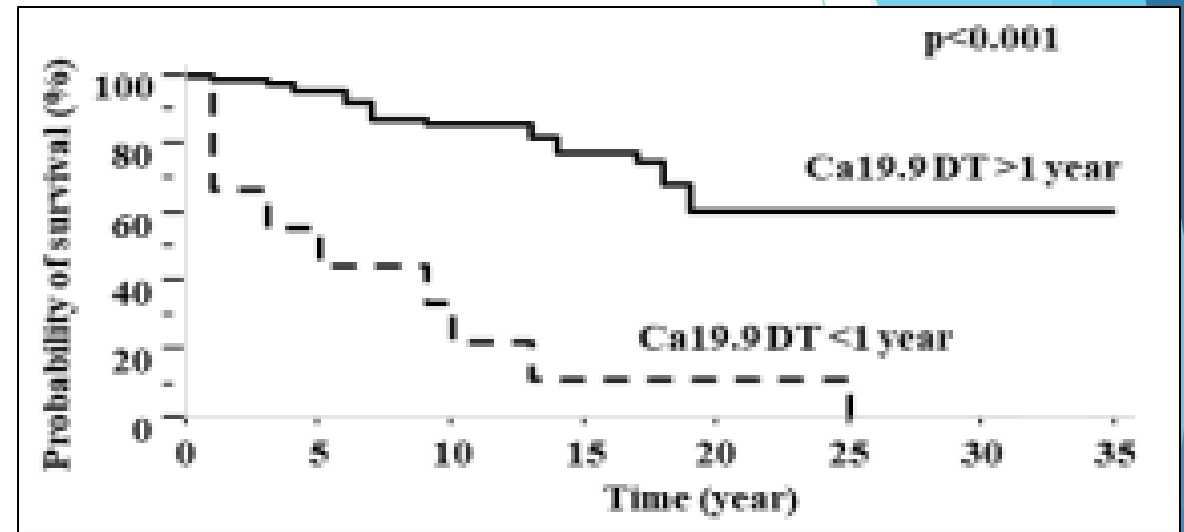
Si combinaison du Td des 2 marqueurs :

- Td ACE > 1 an + Td calcitonine > 1 an : bon pronostic
- Td ACE < 1 an + Td calcitonine > 1 an : plus mauvais pronostic que Td calcitonine < 1 an avec Td ACE > 1 an

La positivité du CA19-9 chez certains patients atteints de CMT
= marqueur de survie raccourcie



Probabilités de survie chez des patients
CA19.9 positifs et CA19-9 négatifs



Courbes de survies en fonction du temps de
doublement du CA19-9

Lorusso L *et al.* Thyroid. 2021; 31(7):1050-1055

Fin de présentation

