

Originales

Introducción. La calcitonina es un marcador tumoral específico y sensible del carcinoma medular de tiroides (CMT). El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de la determinación sistemática de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea para mejorar el diagnóstico preoperatorio de CMT.

Pacientes y métodos. Desde agosto de 1994 hasta enero de 2002 hemos estudiado a 907 pacientes con enfermedad nodular tiroidea. Los pacientes se agruparon en 7 categorías de diagnóstico clínico: bocio multinodular no tóxico (45,6%), bocio uninodular no tóxico (29,1%), bocio multinodular tóxico (10,0%), nódulo autónomo hiperfuncionante (4,5%), tiroiditis de Hashimoto nodular (6,4%), enfermedad de Graves nodular (3,1%) y tiroiditis subaguda nodular (1,3%).

Resultados. Seis pacientes (0,66%) presentaron concentraciones de calcitonina elevadas. En todos ellos el diagnóstico clínico fue de bocio uninodular no tóxico. Cuatro de ellos tenían calcitoninas muy elevadas, mientras que en los dos casos restantes la elevación de calcitonina fue leve. El estudio citológico de los 4 casos con una notable elevación de calcitonina fue compatible en dos de ellos con CMT mientras que, en los dos restantes, fue sospechoso de malignidad. En los 2 casos con leve elevación de calcitonina, los hallazgos citológicos fueron de benignidad. Los 6 pacientes fueron intervenidos. En los 4 casos con una notable elevación de calcitonina el resultado anatomopatológico fue de CMT, mientras que en los 2 casos con leve elevación de calcitonina el diagnóstico fue de hiperplasia nodular.

Conclusiones. La determinación sistemática de calcitonina permitió el diagnóstico de 4 casos de CMT. En los pacientes con clara elevación de calcitonina puede asegurarse que el proceso corresponde a un CMT; sin embargo, en los casos con leve elevación de calcitonina es necesario apoyarse en otros datos clínicos y exploraciones complementarias antes de decidir el tratamiento quirúrgico, ya que el proceso puede no corresponder a un CMT. Dado que todos los casos con calcitonina elevada tenían un diagnóstico clínico de bocio uninodular no tóxico, creemos que la determinación de calcitonina debe realizarse sistemáticamente en los pacientes con este diagnóstico clínico.

Palabras clave: Calcitonina. Nódulo tiroideo. Carcinoma medular de tiroides.

Determinación sistemática de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea

A. LÓPEZ-GUZMÁN, C. ÁLVAREZ ESCOLÁ^a, V.M. ANDÍA, A. ARRANZ, B. GARCÍA^b y A. GÓMEZ DEL CAMPO^b

Unidad de Endocrinología. ^aServicio de Endocrinología. Hospital La Paz. Madrid. ^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles. Ávila.

ROUTINE CALCITONIN MEASUREMENT IN NODULAR THYROID DISEASE

Introduction. Serum calcitonin is a specific and sensitive marker of medullary thyroid carcinoma (MTC). The aim of this study was to assess whether systematic measurement of calcitonin in patients with nodular thyroid disease could improve the preoperative diagnosis of MTC.

Patients and methods. From August 1994 to January 2002 we studied 907 patients with nodular thyroid disease. The patients were grouped in seven categories according to their clinical diagnosis: nontoxic multinodular goiter (45.6%), nontoxic uninodular goiter (29.1%), toxic multinodular goiter (10.0%), autonomously functioning thyroid nodule (4.5%), nodular Hashimoto thyroiditis (6.4%), nodular Graves' disease (3.1%) and nodular subacute thyroiditis (1.3%).

Results. Six patients (0.66%) had elevated serum calcitonin levels. In all patients the clinical diagnosis was nontoxic uninodular goiter. Four out of the six patients had high calcitonin levels, while the remaining two had mild elevation. In two of the four patients with high calcitonin levels, the cytologic findings were compatible with MTC while in the remaining two the findings were suspicious of malignancy. In the two patients with mild calcitonin elevation, the cytologic findings were benign. All six patients underwent surgery. In the four patients with high calcitonin levels, the pathological result was MTC but in the two patients with mildly elevated calcitonin levels the result was of nodular hyperplasia.

Conclusions. Routine calcitonin measurement allowed diagnosis of four cases of MTC. In patients with high calcitonin levels, this technique can confirm that the process corresponds to MTC. However, in patients with mild calcitonin other clinical data and complementary investigations should be considered before surgical treatment because the process may not be MTC. Because all the patients with abnormal elevation of calcitonin had a clinical diagnosis of nontoxic uninodular goiter, we believe that calcitonin measurement should be routinely performed patients with this clinical diagnosis.

Key words: Calcitonin. Thyroid nodule. Medullary thyroid carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se presenta en dos formas clínicas, familiar y esporádica. Las formas esporádicas representan el 75% de los CMT mientras que las familiares constituyen el 25%¹⁻³. La forma familiar afecta a más de un miembro de la familia, su lesión es frecuentemente múltiple, aparece sobre todo en épocas tempranas de la vida y puede coexistir con otros tumores

Correspondencia: Dr. A. López-Guzmán.
Canteros, 10-4. 05005 Ávila.
Correo electrónico: alopez@hns.insalud.es

Manuscrito recibido el 26-2-2002; aceptado para su publicación el 3-6-2002.

TABLA 1. Número de pacientes y porcentaje en cada uno de los grupos de diagnóstico clínico

Diagnóstico clínico	N.º de pacientes	%
Bocio multinodular no tóxico	413	45,6
Bocio uninodular no tóxico	264	29,1
Bocio multinodular tóxico	91	10,0
Nódulo autónomo hiperfuncionante	41	4,5
Tiroiditis de Hashimoto nodular	58	6,4
Enfermedad de Graves nodular	28	3,1
Tiroiditis subaguda nodular	12	1,3
Total	907	100,0

endocrinológicos, particularmente de glándula paratiroidea y de médula adrenal. Las formas familiares pueden diagnosticarse de forma precoz en función de la historia familiar, la determinación de calcitonina basal o tras estimulación y mediante la identificación de mutaciones del protooncogén RET localizado en el cromosoma 10⁴⁻⁷. El diagnóstico precoz en las formas familiares conduce a una cirugía en estadios precoces. En contraste, las formas esporádicas pocas veces se detectan de forma precoz y habitualmente se diagnostican tras el estudio histológico de un nódulo tiroideo extirpado quirúrgicamente.

Es bien conocido que la calcitonina es un marcador tumoral altamente sensible y específico del CMT. Desde 1994, se han publicado diferentes estudios que han propuesto que la determinación de calcitonina debe formar parte de la evaluación inicial de todos los individuos con enfermedad nodular tiroidea, con el objeto de permitir la detección de las formas esporádicas de CMT⁸⁻¹⁴. Sin embargo, en 1996 la American Thyroid Association (ATA) propuso una guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo solitario, que no incluye la determinación sistemática de calcitonina, recomendándola únicamente en los casos de sospecha de formas familiares de CMT o de neoplasia endocrina múltiple¹⁵.

El objetivo de este estudio fue valorar, de forma prospectiva, la utilidad de la determinación sistemática de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea para mejorar el diagnóstico preoperatorio del CMT esporádico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio prospectivo iniciado en agosto de 1994 y finalizado en enero de 2002. Durante este período hemos estudiado a 907 pacientes (813 mujeres y 94 varones; edad media \pm DE, 55,0 \pm 15,6 años; intervalo, 14-89) que consultaron por presentar enfermedad nodular tiroidea. En todos ellos se cuantificó la concentración sérica de calcitonina; además, se realizaron otras exploraciones complementarias que permitieron llegar a un diagnóstico clínico en cada caso. Agrupamos a los pacientes en 7 categorías de acuerdo con su diagnóstico clínico: bocio multinodular no tóxico, bocio uninodular no tóxico, bocio multinodular tóxico, nódulo autónomo hiperfuncionante, tiroiditis de Hashimoto nodular, enfermedad de Graves nodular y tiroiditis subaguda nodular. En la tabla 1 se expone el número de pacientes incluidos en cada grupo de diagnóstico clínico.

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba historia familiar de CMT. Los individuos con historia personal o familiar de enfermedad endocrina múltiple fueron excluidos. En los casos diagnosticados de CMT, el cribado de hiperparatiroidismo y de feocromocitoma fue negativo. En los pacientes diagnosticados de CMT no se identificó ninguna mutación en el análisis del protooncogén RET.

Métodos

La determinación de calcitonina sérica se realizó por un método inmunoradiométrico (Medgenix, Ratingen, Alemania). La sensibilidad del método fue de 2,4 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 2,6 y 4,7%, respectivamente. Los valores normales para varones y mujeres fueron inferiores a 26 y 17 pg/ml, respectivamente. En casos seleccionados, cuando las concentraciones de calcitonina se encontraban por encima de los valores normales, se realizó un test de pentagastrina, administrándose por vía intravenosa pentagastrina (Peptavlon, Ayerst Laboratories Inc., Philadelphia) a dosis de 0,5 μ g/kg de peso, obteniéndose muestras de sangre para la determinación de calcitonina a los 2, 5 y 15 min después de la administración de pentagastrina. Se consideró una respuesta patológica tras la administración de pentagastrina cuando las concentraciones de calcitonina se elevaban por encima de 100 pg/ml¹⁶.

TABLA 2. Datos clínicos, bioquímicos e histológicos de los 6 pacientes con calcitonina elevada

Paciente	Edad (años)	Sexo	Ct basal (pg/ml)	Ct post-pg (pg/mL)	Diagnóstico clínico	Citología	Anatomía patológica
1	65	Mujer	22	325	Bocio uninodular no tóxico	Bocio coloide	Hiperplasia nodular
2	37	Mujer	134	292	Bocio uninodular no tóxico	Bocio coloide	Hiperplasia nodular
3	63	Mujer	1.403		Bocio uninodular no tóxico	Sospechosa de malignidad	Carcinoma medular
4	33	Mujer	3.608		Bocio uninodular no tóxico	Sospechosa de malignidad	Carcinoma medular
5	58	Mujer	10.131		Bocio uninodular no tóxico	Carcinoma medular	Carcinoma medular
6	67	Varón	11.650		Bocio uninodular no tóxico	Carcinoma medular	Carcinoma medular

Ct: calcitonina; post-pg: post-pentagastrina.

TABLA 3. Tasas de detección de CMT en enfermedad nodular tiroidea por determinación sistemática de calcitonina sérica

Autor	País (año)	N.º de pacientes	Pacientes con CMT
Pacini et al ⁸	Italia (1994)	1.385	8 (0,58%)
Rieu et al ⁹	Francia (1995)	469	4 (0,85%)
Henry et al ¹⁰	Francia (1996)	2.975	14 (0,47%)
Niccoli et al ¹¹	Francia (1997)	1.167	16 (1,37%)
Vierhapper et al ¹²	Austria (1997)	1.062	6 (0,56%)
Özgen et al ¹³	Turquía (1999)	773	4 (0,52%)
Hahm et al ¹⁴	Corea (2001)	1.448	10 (0,69%)
López-Guzmán ²⁷	España (2002)	907	4 (0,44%)

CMT: carcinoma medular de tiroideos.

RESULTADOS

Seis pacientes (0,66%) presentaron concentraciones elevadas de calcitonina. En todos ellos, el diagnóstico clínico fue de bocio uninodular no tóxico. En 4 pacientes, la calcitonina fue superior a 80 veces el valor normal de referencia; sin embargo, en 2 casos, la calcitonina fue de 1,3 y 7,9 veces el valor normal. En estos 2 casos, las concentraciones de calcitonina tras un estímulo con pentagastrina se elevaron a 325 y 292 pg/ml, respectivamente.

El estudio citológico de los 4 casos con clara elevación de calcitonina fue compatible en dos de ellos con CMT, mientras que en los otros dos fue sospechoso de malignidad. En los 2 casos con leve elevación de calcitonina, los hallazgos citológicos fueron de bocio colóide (citología benigna).

Los 6 pacientes con concentraciones séricas de calcitonina elevadas fueron intervenidos quirúrgicamente. En los 4 enfermos con una notable elevación de calcitonina, el diagnóstico definitivo fue de CMT, mientras que en los 2 casos con leve elevación de calcitonina el diagnóstico fue de hiperplasia nodular (con resultado negativo en el estudio inmunohistoquímico con anticuerpos anticalcitonina policlonales [tabla 2]). En estos 2 casos, los valores de calcitonina descendieron a concentraciones normales tras la cirugía tiroidea.

DISCUSIÓN

El CMT representa menos del 10% de todos los carcinomas tiroideos, pero su pronóstico es peor que el de los cánceres papilares y foliculares. El diagnóstico preoperatorio del CMT es de gran interés ya que permite un tratamiento quirúrgico precoz y radical, aumentando así las posibilidades de curación y mejorando el pronóstico del paciente¹⁷. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de la determinación sistemática de calcitonina para la detección precoz del CMT. Estos estudios han revelado que la prevalencia de formas esporádicas de CMT es sorprendentemente alta en individuos con enfermedad nodular tiroidea⁸⁻¹⁴. En la serie presentada, la determinación sistemática de calcitonina permitió el diagnóstico preoperatorio de 4 casos de CMT, lo que representa una tasa de detec-

ción del 0,44%, ligeramente inferior a las referidas en otros estudios. En la tabla 3 se exponen los resultados de diferentes estudios en las tasas de detección de CMT mediante la determinación sistemática de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea.

Habitualmente, el diagnóstico preoperatorio de las formas esporádicas de CMT depende sobre todo de los resultados del estudio citológico en el análisis de una enfermedad nodular tiroidea. Sin embargo, los hallazgos citológicos típicos del CMT, como la presencia de amiloide, pueden ser difíciles de identificar con las técnicas de tinción habituales¹⁸, por lo que el estudio citológico tiene importantes limitaciones en el diagnóstico preoperatorio del CMT^{8-14,19-23}. En nuestros pacientes, la citología permitió el diagnóstico de dos de los casos de CMT, pero en los otros 2 casos restantes el diagnóstico citológico fue de sospecha de malignidad.

Como se ha comentado previamente, en 1996, la ATA propuso una guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo solitario¹⁵, que no incluía la determinación de calcitonina. Se han publicado tres artículos, realizados entre los miembros de diferentes sociedades científicas, en los que se pretendía conocer la actitud diagnóstica frente a un mismo caso índice de nódulo tiroideo (una mujer de 42 años con un nódulo tiroideo solitario de 3 × 2 cm sin datos clínicos sugerentes de malignidad). En el estudio inicial de este caso, la determinación de calcitonina únicamente fue recomendada por el 4,9% de los miembros de la ATA que participaron en el estudio²⁴, frente a un 43,0% de los miembros de la ETA (*European Thyroid Association*)²⁵ y a un 12,0% de los miembros de la Sociedad Danesa de Endocrinología²⁶. En este mismo sentido, recientemente hemos realizado un trabajo en el cual se pretendía conocer la actitud diagnóstica en un caso índice (una mujer de 40 años con un nódulo tiroideo solitario de unos 3,5 cm de diámetro, sin datos clínicos sospechosos de malignidad) entre los endocrinólogos clínicos de la comunidad autónoma de Castilla y León. Los resultados revelaron que un 29,6% de los participantes en el estudio recomendaron la determinación de calcitonina en el estudio del caso índice²⁷. También se han publicado tres trabajos, realizados entre miembros de la ATA²⁸, la ETA²⁹ y la Sociedad Danesa de Endocrinología³⁰, en los que se pretendía conocer la actitud diagnóstica frente a un caso índice de bocio multinodular no tóxico sin sospecha clínica de malignidad; ante este caso clínico, la determinación de calcitonina fue recomendada por el 3,6% de los miembros de la ATA, por el 31,7% de los miembros de la ETA y por el 4,0% de los miembros de la Sociedad Danesa de Endocrinología que participaron en el estudio.

Una clara elevación de calcitonina es un marcador de CMT, aunque excepcionalmente se han encontrado casos de CMT con concentraciones normales de calcitonina^{31,32}. Sin embargo, resulta difícil la interpretación de valores levemente elevados de calcitonina,

como ocurrió en dos de nuestros pacientes, en los que este valor de calcitonina condujo a un tratamiento quirúrgico a pesar de que los resultados citológicos eran de benignidad. Para justificar estas leves elevaciones de calcitonina no asociadas a CMT se ha propuesto que pueda existir un error en la técnica de laboratorio o el hecho de que la calcitonina puede elevarse en otros procesos tiroideos diferentes al CMT e incluso en enfermedades no tiroideas^{33,34}.

En nuestra serie de pacientes, la determinación sistemática de calcitonina permitió la detección preoperatoria de CMT en 4 casos. En los pacientes con una clara elevación de calcitonina puede asegurarse que el proceso corresponde a un CMT y, por tanto, recomendar el tratamiento quirúrgico, independientemente de los resultados citológicos. Sin embargo, en los casos con leve elevación de calcitonina es necesario apoyarse en otros datos clínicos y exploraciones complementarias antes de decidir el tratamiento quirúrgico, ya que el proceso puede no corresponder a un CMT. Queda por establecer el límite para diferenciar entre elevaciones leves y notables de las concentraciones de calcitonina. Dado que todos los casos con calcitonina elevada tenían un diagnóstico clínico de bocio uniodular no tóxico, creemos que la determinación de calcitonina debería realizarse de forma sistemática en los pacientes con este diagnóstico clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5:407-24.
2. Fuchshuber PR, Loree TR, Hicks WL, Cheney RT, Shedd DP. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 1998;5:81-6.
3. Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 1998;9:695-701.
4. Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *N Engl J Med* 1994;331:870-1.
5. Rafecas A, Ribas Y, Villabona C, Viladrich M, Figueras J, Fabregat J, et al. Utilidad del estudio genético en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides. *Med Clin (Barc)* 1998;111:619-22.
6. Wells SA Jr, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000;24:952-6.
7. Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:156-65.
8. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-9.
9. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453-60.
10. Henry JF, Denizot A, Puccini M, Niccoli P, Conte-Devolx B, de Micco C. Diagnostic précoce des cancers médullaires sporadiques de la thyroïde: intérêt du dosage systématique de la calcitonine. *Presse Med* 1996;25:1583-8.
11. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
12. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-93.
13. Özgen 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* 1999;9:579-82.
14. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kin KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
15. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
16. Modigliani E, et le Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine. Le cancer médullaire du corps thyroïde en France en 1995. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:3-7.
17. Sheppard MC. Should serum calcitonin be measured routinely in all patients with nodular thyroid disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:451-2.
18. Forrest CH, Frost CA, De Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 1998;84:295-302.
19. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:156-9.
20. Zeppa P, Vetrani A, Marino M, Fulciniti F, Boschi R, De Rosa G, et al. Fine needle aspiration cytology of medullary thyroid carcinoma: a review of 18 cases. *Cytopathology* 1990;1:35-44.
21. Mendoca ME, Ramos S, Soares J. Medullary carcinoma of thyroid: a re-evaluation of the cytological criteria of diagnosis. *Cytopathology* 1991;2:93-102.
22. Bose S, Kapila K, Verma K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol* 1992;8:28-32.
23. Das A, Gupta SK, Banerjee AK, Srinivasan R, Radotra BD, Nijhawan R et al. Atypical cytologic features of medullary carcinoma of the thyroid. A review of 12 cases. *Acta Cytol* 1992;36:137-41.
24. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.
25. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:357-63.
26. Bennedbaek FN, Perrild HJ, Hegedüs L. Danske endokrinologers udredning og behandling af en solitaer knude i glandula thyreoidea. En sporgeskesmaundersogelse. *Ugeskr Laeger* 1999;161:1264-9.
27. López-Guzmán A. ¿Son uniformes los criterios en el tratamiento del nódulo tiroideo? *Endocrinol Nutr* 2002;49:79-83.
28. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;8:2493-8.
29. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:5-12.

López-Guzmán A, et al. Determinación sistemática de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea

30. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Danske endokrinologers udredning og behandling af atoksisk, multinodos struma. En sporgeskemaundersogelse. *Ugeskr Laeger* 2001;163:1265-9.
31. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000;10:919-22.
32. Giménez B, Romero A, Chena JA, Ferrer M, Millán ML, Pascual M. Forma inusual del carcinoma medular de tiroides: tratamiento con análogos de somatostatina. *Endocrinol Nutr* 2002;49:16-9.
33. Saint-André JP, Guyétant S. Hypercalcitoninémies non tumorales. *Anatomie Pathologique. Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57:23-6.
34. Lamb EJ, Heddle RM, Ellis A. Spuriously elevated plasma calcitonin in a patient with a thyroid nodule not associated with medullary thyroid carcinoma. *Postgrad Med J* 1999; 75:289-90.