

Konklusion

Data fra denne undersøgelse understøtter, at stratificeringskriterier kan benyttes i almen praksis og på sygehus under forudsætning af, at relevante data registreres løbende. Den aktuelle model synes at være et anvendeligt redskab til allokering af patienter til niveau 3. Stratificering til niveau 2 frem for niveau 1 bør anvendes til fokusering og intensivning af indsatsen, enten i fortsat regi af almen praksis eller i henhold til lokale samarbejdsaftaler mellem almen praksis og sygehusambulatorier.

I forbindelse med en evt. revision af modellen bør man medtænke supplerende risikofaktorer som rygning, svær overvægt og dyslipidæmi.

Korrespondance: Peter Qvist, Center for Kvalitet, P.V. Tuxensvej 5, DK-5500 Middelfart. E-mail: Peter.Qvist@regionsyddanmark.dk

Antaget: 16. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Der er givet økonomisk støtte fra Det Regionale Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalg for Almen Praksis.

Litteratur

1. Kronisk sygdom. Patient, sundhedsvæsen og samfund. Forudsætninger for det gode forløb. Rapport 2005. /www.sst.dk
2. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Millbank Q* 1996;74:511-43.
3. Rubak SLM, Mainz J, Rubak JM. »Shared care« – et integreret samarbejde om patientforløb på tværs af sektorgrænserne. *Ugeskr Læger* 2002;164:5256-61.
4. Qvist P, Rasmussen L, Lorentzen J. Tværsektorielt samarbejde om ambulante medicinske patienter. *Ugeskr Læger* 2004;166:1775-8.
5. Andersen JS, Frølich A, Rytter L et al. Bedre forløb for patienter med kronisk sygdomme – ved hjælp af tværsektoriel risikostratificering. *DSKS-nyt* 2006;14:4-7.
6. Schiel R, Müller UA, Sprott H et al. The JEVIN trial: a population-based survey on the quality of diabetes care in Germany: 1994/1995 compared to 1989/1990. *Diabetologia* 1997;40:1350-7.
7. Ho M, Marger M, Beart J et al. Is the quality of diabetes care better in a diabetes clinic or in a general medicine clinic? *Diabetes Care* 1997;20:472-5.
8. Leinung MC, Gianoukakis AG, Lee DW et al. Comparison of diabetes care provided by an endocrinology and a primary-care clinic. *Endocr Pract* 2000;6:361-6.
9. Grant RW, Buse JB, Meigs JB et al. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers: low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 2005;28:337-442.
10. Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ et al. Diabetes guidelines: easier to preach than to practise? *Med J Aust* 2006;185:305-9.
11. Chin MH, Zhang JX, Merrell K. Specialty differences in the care of older patients with diabetes. *Med Care* 2000;38:131-40.
12. Renders CM, Valk GD, de Sonnaville JJ et al. Quality of care for patients with Type 2 diabetes mellitus – a long term comparison of two quality improvement programmes in the Netherlands. *Diabet Med* 2003;20:846-52.
13. Holmboe ES, Wang Y, Tate JP et al. The effects of patient volume on the quality of diabetic care for Medicare beneficiaries. *Med Care* 2006;44:1073-7.
14. Schiel R, Voigt U, Ross IS et al. Structured diabetes therapy and education improves the outcome of patients with insulin treated diabetes mellitus. The 10 year follow-up of a prospective, population-based survey on the quality of diabetes care (the JEVIN Trial). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:18-27.
15. Lassen B, Andersen J, Madsen H. Risikostratificering af diabetespatienter. Erfaring med brug af et stratificeringsværktøj i almen praksis. *Månedsskr Prak Lægegern* 2007/5.
16. Sone H, Kawai K, Takagi H et al. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med* 2006;45:589-97. Epub 1. juni 2006.

Kan isoleret måling af kalcitonin erstatte pentagastrintest?

Stud.med. Juliana Frohnert, stud.med. Åsa Lina Jönsson, overlæge Peer Christiansen & afdelingslæge Peter Vestergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C og Kirurgisk Afdeling P

Resume

Introduktion: Serumkalcitonin anvendes som tumormarkør hos patienter med medullært thyroideakarcinom. Traditionelt bruges stimulation af kalcitonin med pentagastrin. Vi undersøgte, om måling af basal kalcitonin kan erstatte pentagastrintest i visse tilfælde.

Materiale og metoder: Treogfyrre patienter blev konsekutivt inkluderet. Pearson korrelationskoefficient (r^2) blev beregnet.

Resultater: Der blev udført 104 pentagastrintests. Korrelationsanalyser af serum kalcitonin før og efter pentagastrinstimulation viste r^2 mellem 0,662 og 0,919. En patient havde stærkt diver-

gerende, men meget forhøjede værdier. Ved eksklusion af denne patient steg r^2 til mellem 0,923 og 0,999. Ved ni af 104 pentagastrintests (8,7%, 95% konfidensinterval (KI) 3,3-14,1%) var serumkalcitonin højere end grænseværdien efter pentagastrinstimulation, mens basalværdierne før stimulation var under grænseværdien for normalpersoner. I ingen tilfælde ville diskrepansen have konsekvenser, da der var målelig basal kalcitonin, dvs. tilbageværende thyroideavæv.

Konklusion: Der er god overensstemmelse mellem kalcitoninværdierne før og efter pentagastrintest. Man kunne derfor overveje om pentagastrintest i nogle tilfælde kunne erstattes af basalmåling af kalcitonin. Yderligere studier er dog påkrævede.

Medullært thyroideakarcinom (MTC) er en sjælden malign tumor, der er udgået fra de parafollikulære C-celler i glandula thyroidea [1, 2]. Omkring 80% af alle MTC-tilfælde er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

sporadiske, mens den resterende del er arvelige [2, 3]. De arvelige tilfælde skyldes mutationer i *rearranged during transfection* (RET)-proto-onkogenet. Hos genbærere er behandlingen profylaktisk totaltyroidektomi. Hos patienter med MTC er behandlingen totaltyroidektomi og halsglandeldissektion afhængig af sygdomsstadiet [4]. Hos nogle patienter med mutationer i codon 791 er penetranzen meget lav, dvs. at sandsynligheden for at udvikle MTC i patientens levetid er meget ringe, hvorfor profylaktisk tyroidektomi kan udskydes eller helt undlades [5].

C-cellerne i MTC afgiver kalcitonin, som derfor kan anvendes som tumormarkør. For at øge følsomheden af kalcitoninmåling [6] ved meget tidlig MTC eller ved forstadier i form af C-celle-hyperplasi benyttes pentagastrin til stimulation af frigørelsen af hormonet [7]. Hidtidige forsøg på at erstatte pentagastrintesten har ikke været succesfulde på grund af for ringe sensitivitet [6-11]. Et væsentligt problem har været måling af lave kalcitoninværdier. Med fremkomsten af nyere assays med meget lav detektionsgrænse [12-14] er det imidlertid spørgsmålet, om den klassiske pentagastrintest stadig er nødvendig. Spørgsmålet er aktuelt, da testen kan være forbundet med betydelige omend kortvarige bivirkninger i form af *flushing*, trykken i brystet, svær kvalme og evt. opkastninger [7]. Desuden er testen resursekrævende i form af udgifter til personale, pentagastrin og måling af kalcitonin. Hvis pentagastrintesten kunne erstattes af måling af serumkalcitonin, kunne patienterne derfor spares for betydelige bivirkninger, ligesom der kunne spares økonomiske resurser. Overgang fra pentagastrintest til basalmåling kræver dog, at den nye procedure er velvalideret, således at patienterne ikke udsættes for risiko for, at cancer overses. Man skal i den forbindelse erindre, at målbare kalcitoninværdier er udtryk for tilstedeværelse af C-celler, og måling giver derfor mulighed for at følge udvikling af malign sygdom samt for at spore recidiv efter behandling [6,7].

Formålet med dette arbejde er derfor at undersøge, om måling af basal kalcitonin giver samme diagnostiske sikkerhed som pentagastrintest i en konsekutiv serie af patienter med MTC eller mutationer, der disponerer for MTC.

Materiale og metoder

Patienterne blev konsekutivt inkluderet i perioden 1. maj 2003 til 31. maj 2006. I undersøgelsen indgik 43 patienter. Alle patienter havde fået foretaget mindst én pentagastrintest med serumkalcitoninmålinger som led i kontrol for recidiv eller persisterende sygdom efter operation for MTC eller som overvågning ved kendt mutation. Der blev foretaget retrospektiv journalgennemgang.

Til måling af serumkalcitonin blev der anvendt et Immulite assay [14] med en variationskoefficient på 7% (standarddeviation 0,5 pmol/l) og en detektionsgrænse på 1,46 pmol/l [15]. Der blev taget 5 ml venøst blod med mindst mulig stase. Efter 30 minutter blev blodet centrifugeret, og efterfølgende

blev 1 ml serum uden hæmolyse straks frosset til -20 °C med henblik på senere analyse.

Pentagastrintesten blev udført i overensstemmelse med internationale retningslinjer med patienten liggende og en venflon i en antekubital vene [7]. Der blev taget venøst blod tre og et minutter før pentagastrin blev injiceret og to og fem minutter efter injektionen. Pentagastrinopløsningen blev fremstillet ved at blande 2 ml pentagastrin (Peptavlon, 0,25 mg/ml, Wyeth-Ayerst) med 18 ml isotonisk NaCl. Patienterne modtog efter international standard [7] en dosis svarende til 0,5 mikrogram pentagastrin pr. kg kropsvægt. Genetisk testing blev udført ved Molekylærdiagnostisk Laboratorium, Århus Universitetshospital, Skejby.

Som basalmåling anvendtes den første måling af serumkalcitonin før stimulation. Forhøjet basal kalcitonin blev defineret som > 3,8 pmol/l og forhøjet pentagastrinstimuleret kalcitonin som > 29 pmol/l svarende til normalgrænserne hos raske [13]. Det væsentligste endepunkt var, om der var diskrepans mellem pentagastrintesten og basalmåling af kalcitonin. Der fandtes diskrepans, hvis én eller flere kalcitoninværdier var afvigende (dvs. forhøjede eller normale) i forhold til de andre kalcitoninværdier i én pentagastrintest, eksempelvis hvis den basale værdi var under normalgrænsen, mens en af de stimulerede var forhøjede (eller vice versa). Ægte diskrepans blev beregnet på tilsvarende måde; men kun hos totaltyroidektomerede patienter. Hos disse patienter bør både de ustimulerede og stimulerede kalcitoninværdier være umålbare som tegn på, at der ikke var C-celler tilbage. Var én eller begge af de basale kalcitoninværdier umålbare, mens de stimulerede var målbare i en pentagastrintest, blev dette defineret som ægte diskrepans. Diskrepansen blev beregnet baseret både på antal pentagastrintests og på antal patienter, da nogle patienter havde fået udført mere end én pentagastrintest.

Til deskriptiv statistik blev der brugt median og spændvidde. Til analytisk statistik blev der anvendt Pearsons korrelationskoefficient i kvadreret form (r^2). Ved den statistiske analyse blev der brugt Microsoft Excel 2000. Til sikkerhedsintervalberegning blev der brugt binomialfordeling.

Resultater

Serumkalcitoninmålinger blev registreret fra i alt 45 patienter. To patienter udgik, fordi de hverken havde sporadisk eller arvelig MTC. Af de 43 resterende patienter var 28 mænd og 15 kvinder (**Tabel 1**). Der blev lavet totaltyroidektomi hos 31, hvoraf otte havde en sporadisk MTC eller C-celle-hyperplasi. Af de 12, som ikke blev tyroidektomeret, havde 11 en meget lavpatogen mutation i codon 791, og én ventede på en umiddelbart forestående profylaktisk operation for kendt RET-mutation. Der blev i alt udført 104 pentagastrintests hos de 43 patienter. Medianalderen ved sidste pentagastrintest var 38,4 år (spændvidde 10,0-84,7 år).

Figur 1 viser korrelationsanalyser af serumkalcitonin før og efter pentagastrinstimulation. Figur 1A viser, at der for de

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1.
Patientkarakteristika.

	MTC n	CCH n	Mutation uden CCH eller MTC n	Medianalder (spændvidde) år	Mænd n	Kvinder n	I alt n
Arvelig	12	7	16 ^a	35,6 (10,0-84,7)	24	11	35
Spontan	7	1	0	50,3 (37,9-62,3)	4	4	8
I alt	19	8	16	38,4 (10,0-84,7)	28	15	43

MTC: medullær thyroideacancer; CCH: C-celle-hyperplasi.

a) 11 havde lavpatogen codon 791-mutation og var ikke opereret, fem var opereret profylaktisk uden fund af MTC eller CCH (den ene blev først opereret efter opgørelse af denne serie).

to stimulerede kalcitoninmålinger var en korrelation på 0,996. Tilsvarende fandtes en korrelation på 0,873 mellem de to stimulerede kalcitoninmålinger (to og fem minutter efter pentagastrinstimulation, Figur 1B). Korrelationen var 0,662 for målingerne tre minutter inden og to minutter efter (Figur 1C) og 0,919 for målingerne tre minutter inden og fem minutter efter pentagastrinstimulation (Figur 1D). Tilsvarende analyser er foretaget for målingerne et minut inden og to henholdsvis fem minutter efter pentagastrinstimulation, med fuldstændigt overensstemmende resultater som de beskrevne.

Hos én patient viste det sig, at samtlige målinger var meget divergerende (Figur 1). De ustimulerede og stimulerede kalcitoninværdierne hos denne patient var meget forhøjede og lå langt over normalværdierne. Hvis der ses væk fra denne patients målinger, beregnedes følgende korrelationer: 0,999 (for målinger tre og et minutter inden pentagastrinstimulation), 0,990 (for målinger to og fem minutter efter stimulation), 0,949 (for målinger tre minutter inden og to minutter efter stimulation), 0,923 (for målinger tre minutter inden og fem minutter efter stimulation). Denne patient havde en sporadisk MTC, TNM-stadie T2N1bM0 og er efter thyroidektomien blevet opereret flere gange med fund af nye lymfeknudemetastaser.

Ved diskrepansberegning var der hos ni ud af de 104 pentagastrintests en uoverensstemmelse mellem en eller flere af de enkelte kalcitoninværdier, hvilket gav en diskrepans på 8,7% (95% KI: 3,3-14,1%). Beregnet på basis af antal patienter var der diskrepans hos fem ud af de i alt 43 patienter, svarende til 11,6% (95% KI: 2,1-21,2%). Hos to af disse fem patienter fandtes diskrepansen inden den totale thyroidektomi, og begge patienter havde umålbare kalcitoninværdier og ingen diskrepans efter operationen. Begge var i TNM-stadie T1N0M0. Hos de resterende tre patienter fandtes diskrepansen efter den totale thyroidektomi, og alle tre patienter havde målbare kalcitoninværdier efter operationen. Disse tre patienter havde følgende TNM-stadier ved den totale thyroidektomi: T2N1bM0 (diskrepansen hos denne patient fandtes efter en reoperation 13 måneder efter den første operation), T1N0M0 og T2N0M0. Ægte diskrepans sås hos fem ud af 91 pentagastrintests, hvilket giver en diskrepans på 5,5% (95% KI: 0,8-10,2%). Beregnet på basis af antal patienter svarer dette til en ægte diskrepans hos tre patienter ud af de 31 patienter, der

har fået foretaget total thyroidektomi, dvs. 9,7% (95% KI: 2,0-25,8%). Hos disse tre patienter var det en eller begge af de basale kalcitoninværdier, der var umålbare, og de stimulerede værdier der var målbare. En af disse patienter havde én umålbare og én målbare basalværdi. Ved alle andre pentagastrintest hos denne patient fandtes målbare basalværdier. Den anden patient havde umålbare basalværdier, men stimulerede værdier op til 26,9 pmol/l. Ved næste måling blev også de basale værdier målbare, og de stimulerede var maksimalt 31 pmol/l. Denne patient undergik ekstensiv udredning for eventuelle metastaser, men der kunne ikke påvises sådanne trods CT, MR, ultralyd af hals, somatostatin scintigrafi og PET-skanning. Den tredje patient havde ved samtlige pentagastrintest umålbare basale værdier, men målbare stimulerede værdier op til 9,4 pmol/l, som dog ikke var stigende. Metastaser kunne ikke påvises ved billeddiagnostik. Hos én patient, som ikke var thyroidektomeret, var der normale ustimulerede, men forhøjede stimulerede værdier. Patienten var dog kendt med en mutation i codon 611 og skulle opereres profylaktisk

Det ændrede ikke resultaterne at udelade patienterne med codon 791-mutationen.

Diskussion

Vores studie har vist en meget høj korrelation mellem de enkelte målinger af kalcitonin både før og efter stimulation. Da korrelationen på de to før målinger og de to efter målinger indbyrdes var meget høj, kan man med stor diagnostisk sikkerhed begrænse antallet af målinger fra fire til to (én før og én efter stimulation), hvis man vælger at bibeholde pentagastrintesten.

Ser man på korrelationen for kalcitoninværdierne før og efter stimulation under pentagastrintesten, så er denne meget tæt på én, når man ser væk fra én persons værdier. Diskrepans fandtes hos fem patienter. Tre af disse fem patienter havde diskrepans efter den totale thyroidektomi, og hos disse var både de basale og stimulerede værdier målbare hvilket tyder på resterende cancer. De resterende to patienter var ikke thyroidektomerede, og den ene havde forhøjede basale værdier, men normale stimulerede værdier. Dette betyder, at pentagastrintesten ikke gav væsentlig supplerende information hos disse fire patienter (tre thyroidektomerede og én ikke thyroidektomeret med forhøjede basale; men normale stimulerede

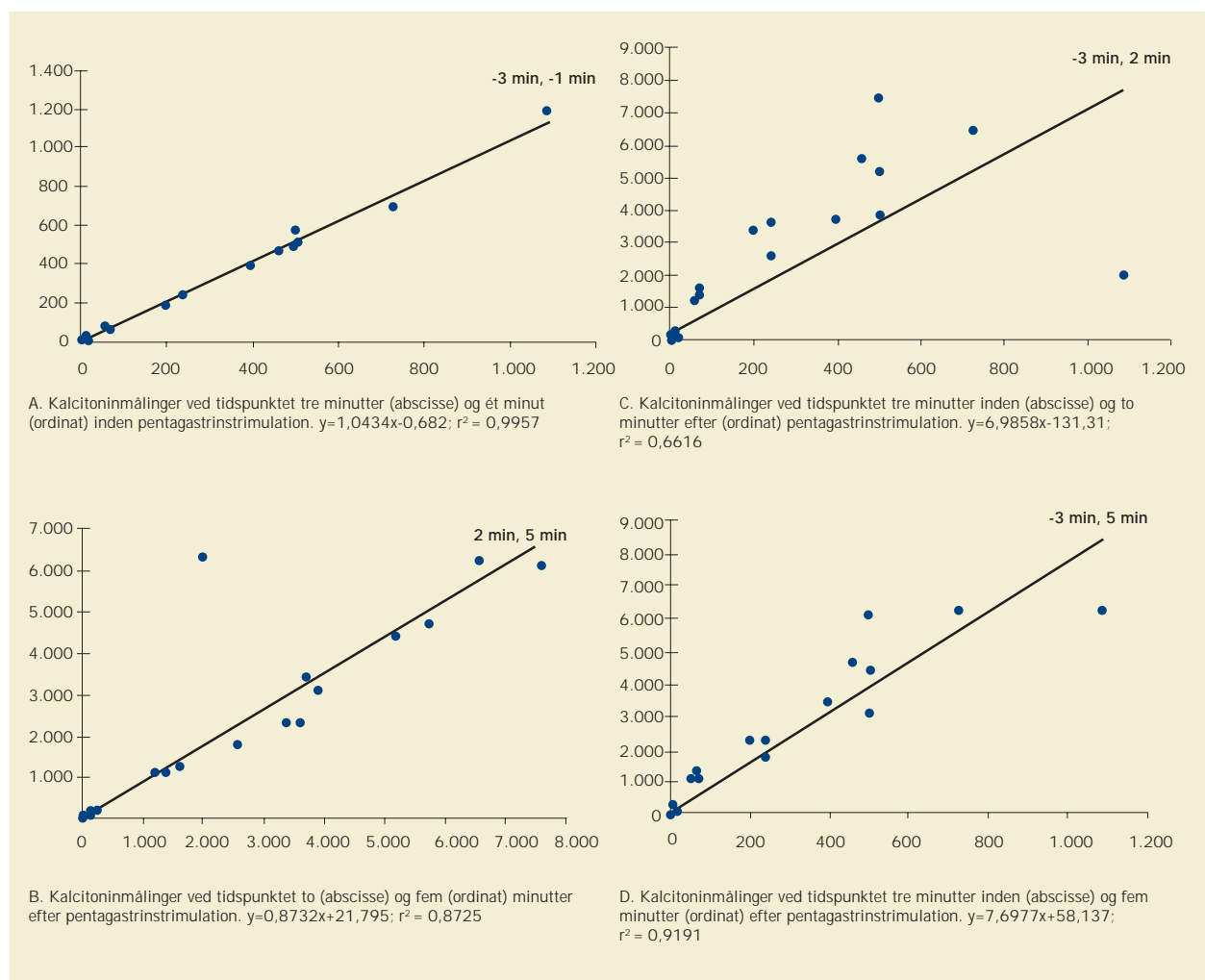
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

værdier). Hos den anden endnu ikke opererede patient med codon 611-mutation ville fundet ikke have fået kliniske konsekvenser, da patienten under alle omstændigheder skulle opereres. Hos patienter med lave og stabile kalcitoninverdier efter total tyroidektomi, hvor metastaser ikke kan påvises trods intensiv udredning, må man, hvis fejlkilder udelukkes [16-18], betragte sygdommen som subklinisk til stede. Man må da observere patienten, der jo i så fald er asymptomatisk. Ved stigende værdier kan man så gentage metastaseudredning. Man må i sådanne tilfælde afveje risikoen ved ekstensiv og gentaget kirurgi, strålebehandling eller kemoterapi mod at lade asymptomatiske mikrometastaser være under observation.

Sammenfattende er der altså meget god overensstemmelse mellem kalcitoninverdierne før og efter pentagastrintesten. Der foreligger derfor flere muligheder for ændringer i forhold til pentagastrintesten. Man kunne reducere antallet af målinger før og efter pentagastrinstimulation fra to til én, således at det totale antal målinger falder fra fire til to. Man kunne også

overveje at tage skridtet fuldt ud og nøjes med at tage én ustimuleret kalcitoninverdi. Man kunne så i tvivlstilfælde enten vælge at måle basalverdier for kalcitonin tættere, end det nu er tilfældet [2], og med længere intervaller evt. udføre en pentagastrintest. Pentagastrintest bør dog udføres, hvis der er klinisk mistanke om recidiv trods meget lave kalcitoninverdier og hos patienter med sjældne mutationer f.eks. codon 791-mutationen, hvor progressionen til cancer kan være meget langsom.

Der foreligger ikke international litteratur på området angående forsøg på at erstatte pentagastrintesten med basal-målinger med højsensitivt *kalcitoninassay*. Overraskende foreligger der heller ikke publicerede angivelser af sensitivitet eller specificitet af pentagastrintesten som prædikator af metastaser. I vort materiale er det ikke muligt at beregne sensitivitet eller specificitet, da der ikke findes nogen guldstandard for påvisning af restsygdom ud over pentagastrintesten. Man kunne derfor argumentere, at man ved at vise, at basal kalcitonin korrelerer meget godt med pentagastrinstimuleret kalcitonin i



Figur 1. Korrelationsanalyser af serumkalcitonin før og efter pentagastrinstimulation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

et højsensitivt assay, har en potentiel afløser for pentagastrin-stimulationen, der hidtil har været betragtet som guldstandard [2]. Dette er dog ikke uproblematisk, da den endelige guldstandard bør være påvisning af restsygdom eller recidiv. Restsygdom ved MTC kan dog være meget vanskelig at påvise, og radikal halsdissektion med efterfølgende umålelig pentagastrinstimuleret calcitonin udelukker ikke senere recidiv [19]. Tidsintervallet, over hvilket patienterne følges vil derfor have meget stor indflydelse på sensitivitet og specificitet af enhver test for calcitoninverdier, idet sene recidiver ikke medtælles, hvis der kun følges op i f.eks. ti år efter tilsyneladende radikal operation [2]. Typisk vil sådanne opgørelser også være påvirket af bias fra den omstændighed, at der kun ledes efter metastaser ved forhøjet calcitonin, således at patienter med mikrometastaser men ikke forhøjet calcitonin overses initialt. Det er heller ikke altid muligt at påvise metastaser selv ved avanceret billeddiagnostik, således som det er illustreret for den ene patient, hvor det trods ekstensiv udredning ikke var muligt at påvise metastaser. Selve spørgsmålet om mikrometastaser og minimal residual sygdom bør som anført også overvejes. Hvis der trods ganske let forhøjede calcitoninverdier hos en i øvrigt asymptomatisk og velbefindende patient ikke kan påvises restsygdom eller recidiv trods ekstensiv udredning, og værdierne holder sig konstante over tid, er spørgsmålet om det ikke kunne være forsvarligt at lade patienten være under tæt observation. En endelig afklaring af, om der skulle have været restsygdom vil jo kræve en meget detaljeret obduktion af afdøde patienter.

Konklusionen på dette arbejde er, at der ved anvendelse af nyere assays til calcitoninbestemmelse, er god overensstemmelse mellem ustimulerede og stimulerede værdier i forbindelse med pentagastrintest. Man kunne derfor overveje om pentagastrinstimulation i nogle tilfælde kunne erstattes af basalmåling af calcitonin. Dette kunne spare patienterne for ubehag, ligesom de økonomiske udgifter kunne begrænses. Yderligere studier er dog påkrævede.

Korrespondance: *Peter Vestergaard*, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 15. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
2. Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF et al. multipel endokrin neoplasi - screening, diagnostik, behandling og efterkontrol. København: DADL, 2002:1-12
3. Hansen HS. Medullary thyroid cancer screening. *Ugeskr Læger* 1994;156:3893-96.
4. Bastholt L, Christiansen P, Krogdahl A et al. Guidelines for behandling af thyreoideacancer i Danmark www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=55/20/7 2007). København: DAHANCA, 2005;1-59.
5. Vestergaard P, Vestergaard EM, Brockstedt H et al. Codon Y791F Mutations in a Large Kindred: Is Prophylactic Thyroidectomy Always Indicated? *World J Surg* 2007;31:996-1001.
6. Hennessy JF, Gray TK, Cooper CW et al. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin and calcium in 2 patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:200-3.
7. Calmettes C, Ponder BA, Fischer JA et al. Early diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. European Community Concerted Action: medullary thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1992;22:755-60.
8. Calmettes C, Moudkhar MS, Milhaud G. Correlation between calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in medullary carcinoma of the thyroid. *Biomedicine*. 1977;27:52-54.
9. Emmertsen KK, Nielsen HE, Mosekilde L et al. Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Radiol Oncol* 1980;19:85-89.
10. Verdy M, Cholette JP, Cantin J, et al. Calcium infusion and pentagastrin injection in diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Can Med Assoc J* 1978;119:29-35.
11. Wells SA, Jr., Cooper CW, Ontjes DA. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma - an effect apparently not mediated by gastrin. *Metabolism* 1975;24:1215-19.
12. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-55.
13. Weissel M, Kainz H, Tyl E et al. Clinical evaluation of new assays for determination of serum calcitonin concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:540-44.
14. Babson AL, Olson DR, Palmieri T et al. The IMMULITE assay tube: a new approach to heterogeneous ligand assay. *Clin Chem* 1991;37:1521-22.
15. Capio Diagnostics. Analysefortegnelsen. [www.capiodiagnostik.dk/Laboratoriemedicin/Om+analysefortegnelsen/Analysefortegnelse/\(20-7-2007\)](http://www.capiodiagnostik.dk/Laboratoriemedicin/Om+analysefortegnelsen/Analysefortegnelse/(20-7-2007))
16. Gagel RF. The abnormal pentagastrin test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:221-22.
17. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:515-19.
18. Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A et al. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int.* 2006;70:2014-20.
19. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2001;55:403-09.