

CMT- cancers anaplasiques de la thyroïde.

Pr Gritli Said.

Dr Jbali Souheil.

Institut Salah Azaiez de Tunis

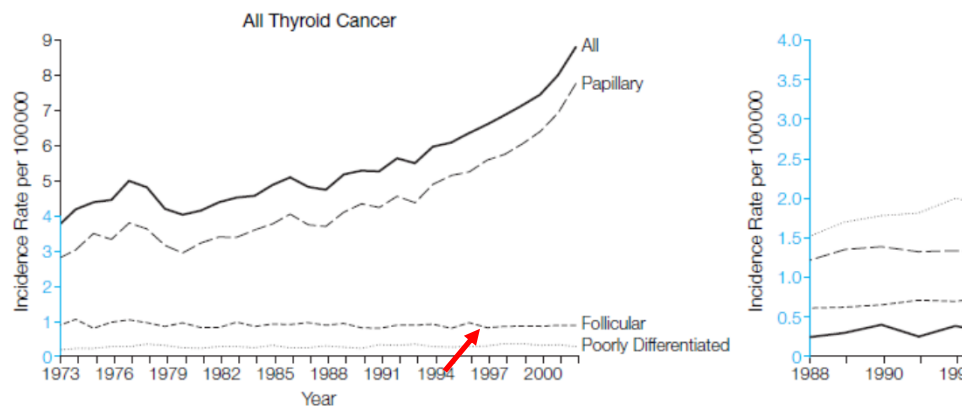
Introduction:

- Les cancers de la thyroïde
 - < 5% des tumeurs de la thyroïde.
 - 1% de l'ensemble des cancers dans le monde.
 - Le plus fréquent des cancers endocriniens.
- Les nodules thyroïdiens:
 - 4-7% des personnes.
 - > 50% de la population féminine > 60 ans: nodules échographiques.
- **Un nodule thyroïdien (bénin) ne se transforme pas en cancer: un nodule malin l'est dès le départ: FR et examens complémentaires !!**

- L'incidence des cancers thyroïdiens a triplé en 20 ans sans augmentation de la mortalité:
 - Augmentation surtout de l'incidence des micro-cancers: découverte fortuite sur pièces de thyroïdectomie.
 - Les macro-cancers ont aussi augmenté d'incidence: facteurs environnementaux.

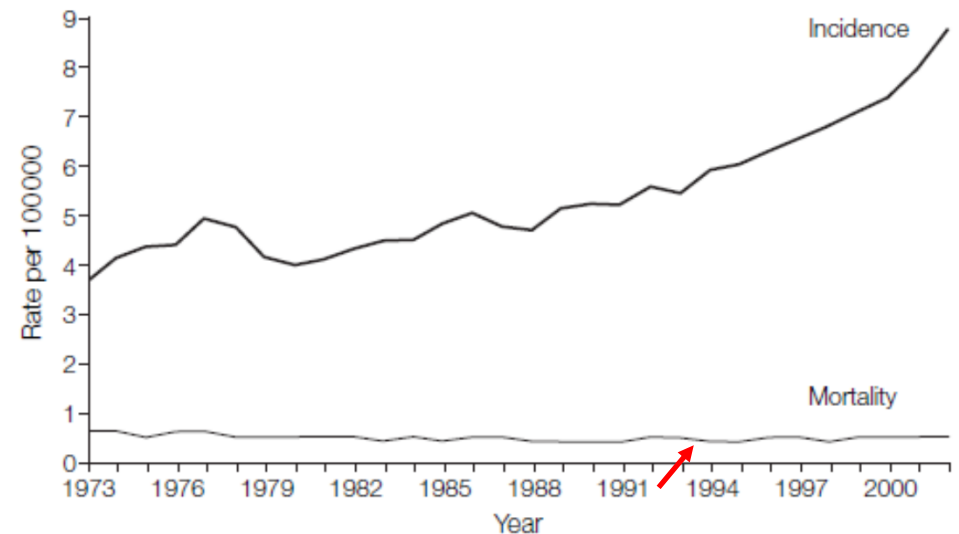
INCREASING INCIDENCE OF THYROID CANCER IN THE UNITED STATES, 1973-2002

Figure 1. Trends in Incidence of Thyroid Cancer (1973-2002) and Papillary Tumors by Size (1988-2002)



Poorly differentiated indicates anaplastic and medullary cancers.

Figure 2. Thyroid Cancer Incidence and Mortality, 1973-2002



Davies and Welch JAMA 2006;295:2164

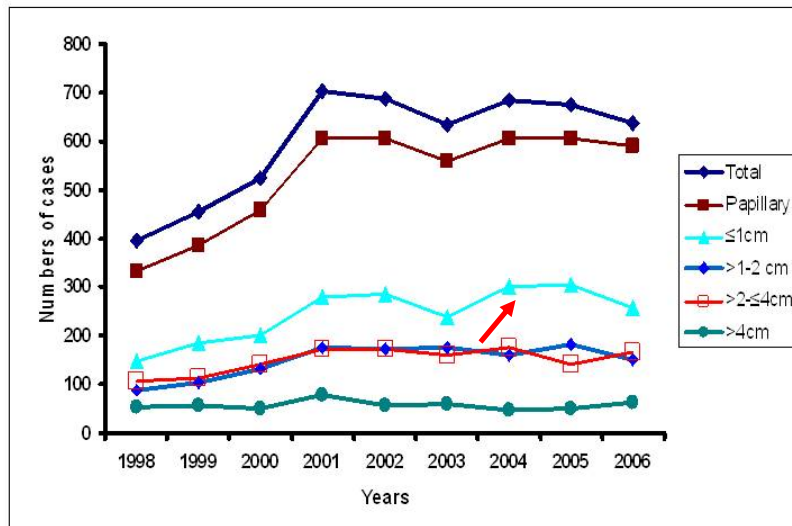
Une augmentation des cancers de petite taille

**Registre des cancers thyroïdiens
Rhône-Alpes (1998-2006)**

40% micro-cancers

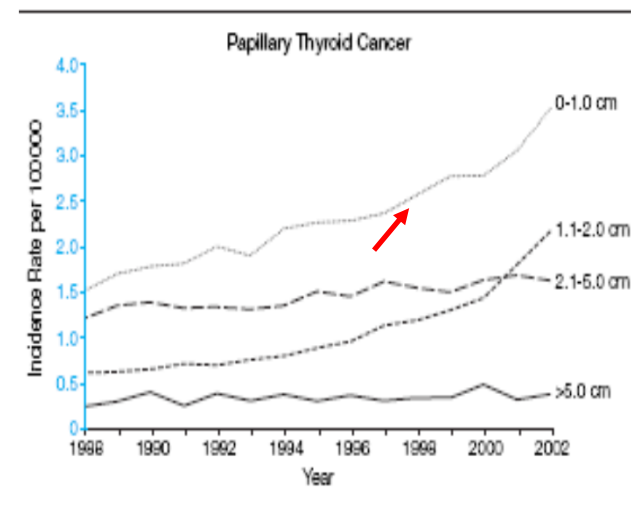
25% de cancers fortuits

10 % de tumeurs > 4 cm,



Sassolas, Nejari et al, Eur J Endocrinol, 2009

**USA: SEER
(1973-2002)**



Davies and Welch JAMA 2006;295:2164

- Carcinomes **différenciés** (issus des cellules vésiculaires):



- Carcinomes papillaires
- Carcinomes vésiculaires
- Carcinomes peu différenciés

- Carcinomes **médullaires** (à cellules C):

- Carcinomes **indifférenciés** (anaplasiques):

- **Autres:**



CMT:

Historique:

- 1959: CMT «stroma amyloïde» Hazard
- 1961: CMT et Phéochromocytome bilatéral . Sipple
- 1966: cellules para-folliculaires (C) Williams
- 1968: formes familiales et N.E.M. II Steiner
- 1968: sécrétion de Calcitonine Milhaud
- 1975: N.E.M. II type a et b Sizemore
- 1984: gène N.E.M. II sur chromosome 10 Simpson
- 1993: gène RET Mulligan

Épidémiologie:

- CMT: 4 à 9 % des cancers thyroïdiens.

Tableau XX - I Cancer de la Thyroïde (moyennes annuelles sur la période 2004-2006)

| | Effectif | Taux Brut | Taux Standardisé* |
|------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Homme | 25 | 1 | 1 |
| Femme | 85 | 3,5 | 3,3 |
| * Population mondiale de référence | | | |

sexe (moyennes 2004-2006)

| | FEMME | |
|--|-------|------|
| | % | |
| Adénocarcinome papillaire | 65,0 | 67,1 |
| Adénocarcinome médullaire | 10,8 | 4,3 |
| Adénocarcinome vésiculaire | 8,2 | 9,4 |
| Adénocarcinome papillaire et vésiculaire | 2,7 | 4,7 |
| Carcinome épidermoïde | 1,0 | 0,4 |
| Carcinome anaplasique | 4,1 | 2,7 |
| Carcinome SAI* | 4,1 | 10,2 |
| Malin SAI* | 1,4 | 0,8 |
| Sans preuve histologique | 2,7 | 0,4 |
| *SAI = Sans autres indications | | |

Registre des cancers nord-Tunisie (2004-2006).

Facteurs de risque:

- Cancers **différenciés** de souche vésiculaire:
 1. **Environnementaux:** RT ou exposition aux radiations ionisantes.
 2. **Génétiques:**
 - i. Antécédents familiaux de **1^e degré** de cancer non médullaire de la thyroïde (RR*5-9).
 - ii. Maladie de Cowden (hamartomes multiples et disséminés)
 - iii. PAF
 - iv. Complexe de Carney (anomalies pigmentaires cutanées, myxomes, tumeurs endocrines...).
 - v. Syndrome de Mc Cune Albright (dysplasie fibreuse osseuse, anomalies pigmentaires et puberté précoce...).
- Cancers **médullaires** de la thyroïde:
 1. **Génétiques:**
 - i. Antécédents familiaux de CMT: le **seul** facteur de risque connu: mutation du proto-oncogène **RET**.

- CMT:

- **Sporadique:** 60-75% des cas: mutation somatique du gène RET.

- **Familiale:** 25% des cas.

- ✓ **NEM-2A:** 16% des cas.

- ✓ **NEM-2B:** 1% des cas.

- ✓ **CMT familiale isolé:** 8% des cas.

| Forme | Signes cliniques | Pourcentage d'atteinte | Âge au diagnostic (décennie) |
|--------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| NEM-2A | CMT | 95-100 | 3 |
| | Phéochromocytome | 50 | |
| | Hyperparathyroïdie | 10-30 | |
| NEM-2B | CMT | 100 | Premières semaines |
| | Phéochromocytome | 50 | |
| | Syndrome marfanoïde | 100 | |
| | Neuromes cutanéomuqueux | 100 | |
| CMT-F | CMT | 100 | 4 |

NEM-2A : néoplasie endocrinienne multiple de type 2A ; NEM-2B : néoplasie endocrinienne multiple de type 2B ; CMT : cancer médullaire de la thyroïde ; CMT-F : cancer médullaire de la thyroïde familial.

Physiopathologie:

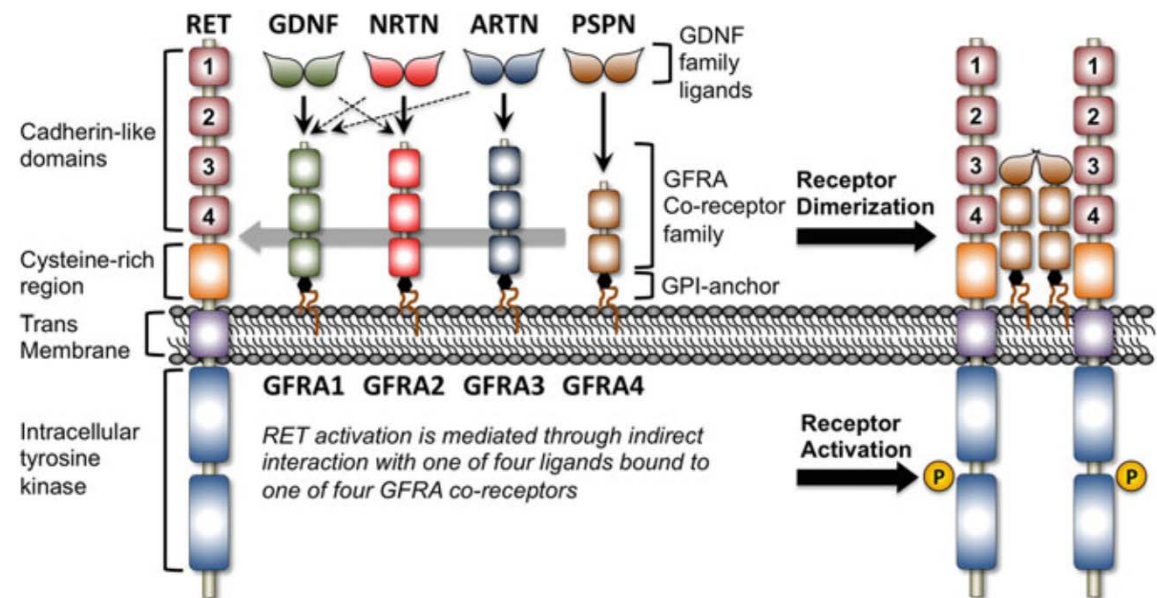
- Les cellules C:
 - Origine neuro-ectodermique.
 - 1 % de la masse cellulaire de la thyroïde.
 - D'autres cellules endocrines, disséminées dans l'organisme et de même origine embryologique, sécrètent aussi de la CT.
 - Les mécanismes qui font que les cellules C normales se transforment en cellules cancéreuses mal élucidés: activation du **proto-oncogène RET** (REarranged during Transfection).

Physiopathologie:

- Le proto-oncogène RET:
 - Récepteur membranaire à 7 domaines et à activité tyrosine kinase.
 - Localisation: région centromérique du chromosome 10.
 - **Dosage:** sur les lymphocytes circulants: 20 ml de sang total sur tube EDTA:
 - Résultat: 1-2 mois.
 - Dépistage des formes familiales.

- **Conditions normales:** activation par un ensemble de corécepteurs et ligands appartenant à deux familles : GDNF et GFR.
- **Formes mutées:** auto-activation (auto-dimérisation) en l'absence de ligand.

Cible thérapeutique.



Clinique:

- **CDD:**

1. **Nodule thyroïdien:**

- **Formes sporadiques:** patients de 40 à 50 ans.
- **Signes cliniques de présomption de malignité:** compression/ envahissement des structures avoisinantes; adénopathie cervicale associé...
- **Syndrome carcinoïde: (diarrhée-flush syndrome):**
 - Rarement révélateur: **5% des cas des CMT seulement.**
 - **Souvent associé à des valeurs de CT très élevés et de ce fait à des formes métastatiques d'emblée.**

2. **Autres:**

- **Bilan de NEM familial:** cas index de CMT: patients jeunes:
 - NEM 2A: CMT constant avant **10 ans.**
 - NEM 2B: CMT constant avant **2 ans.**
- Bilan d'une **autre endocrinopathie:**
 - Hyperparathyroïdie: 20-30% des NEM 2A (souvent après 10 ans).
 - Phéochromocytome: 40-50% des NEM (rarement avant 20 ans et bilatéral dans 80% dans NEM 2B).
- Bilan d'une métastase ganglionnaire ou à distance...

Clinique:

- **Examen physique:**

- 1. Signes non spécifiques mais fréquents:**

- Nodule thyroïdien suspect...
 - Situation à l'union des tiers moyen et supérieur du lobe thyroïdien: évocatrice de CMT.
- Nodule thyroïdien et:
 - **Atteinte ganglionnaire: 20-30 % CMT < 1 cm , 50 % 1-4 cm et > 90 % > 4 cm.**

- 2. Signes plus évocateurs mais rares:**

- Aspect marphanoïde: NEM 2B
- Névromes muqueux: NEM 2B:
 - Peuvent être digestives: alternance diarrhée-constipation



Clinique:

- **Examen physique:**

- 2. Signes plus évocateurs mais rares:**

- Aspect marphanoïde: NEM 2B
 - Névromes muqueux: NEM 2B:
 - Peuvent être digestives: alternance diarrhée-constipation
 - Syndrome dermatologique cutané orientant vers un CMT:
 - **Lichen plan amyloïde:** NEM 2A: partie haute du dos et des épaules.



Examens complémentaires:

- Biologie:

1. Bilan hormonal thyroïdien

2. **TCT:**

- **Recommandations SFE: TCT:**

1. Histoire familiale de CMT ou de NEM 2

2. Syndrome carcinoïde.

3. Tout nodule thyroïdien suspect à l'échographie ou à la cytologie.

4. Avant toute chirurgie pour nodule thyroïdien.

Examens complémentaires:

- Biologie:

1. Bilan hormonal thyroïdien

2. **TCT:**

- Calcitonine basale N < 10 pg/ml.
 - Stimulation avec la pentagastrine N < 30 pg/ml
 - Une TCT modérément élevée n'est pas spécifique d'un CMT:
 - phéochromocytomes (malins), cancers viscéraux (poumon, sein, prostate, pancréas), tumeurs pancréatiques endocrines (somatostatine, vipérome), pancréatites, insuffisance rénale chronique, cirrhoses, brûlures, grossesse, œstro-progestatifs.
-
- Seuils normaux retenus par la SFE:
 - 15 pg/ml (♀); 30 pg/ml (♂).

Examens complémentaires:

- Biologie:
 1. Bilan hormonal thyroïdien
 2. **TCT**:
 3. **ACE**: facteur pronostic (# TCT: corrélée à la masse tumorale).
 4. **Marqueurs rares**: ACTH: formes très agressives.
 5. Autres:
 - Bilan phosphocalcique.
 - Dérivés méthoxylés U. ou P.

Examens complémentaires:

- **Imagerie:**

- Échographie cervicale:
 - Nodule thyroïdien/ adénopathie suspects: TIRADS.

- **cytologie:**

- Utilité: nodule suspect/ élévation modéré de la TCT.
- Classification de Bethesda.
- Sur nodule thyroïdien et/ou adénopathie cervicale.
- Forme la plus classique: diagnostic de CMT assez aisé: cellules typiquement d'aspect plasmocytoïde/ grains poudrés pourpres intra-cytoplasmiques (MGG).
- Dosage TCT liquide de rinçage?

Tableau 4.

Résultats de la cytologie thyroïdienne selon la classification de Bethesda et conduite à tenir.

| Cytologie | Pourcentage de cancer | Conduite à tenir |
|---|-----------------------|--|
| I. Matériel insuffisant | – | Refaire la ponction cytologique (à 1–3 mois) |
| II. Lésion bénigne | < 3 % | Chirurgie selon symptômes, taille, lésions associées |
| III. Atypies de signification indéterminées | – | Refaire la ponction cytologique (à 1–3 mois) |
| IV. Lésion/néoplasie vésiculaire/folliculaire | 15–30 % | Chirurgie diagnostique |
| V. Suspicion de cancer | 60–75 % | Chirurgie diagnostique |
| VI. Maligne | > 98 % | Chirurgie thérapeutique |

- La cytologie est en général considérée comme maligne, mais, dans 1/3 des cas, le CMT n'est pas suspecté.
- Un immunomarquage de la CT sur cytologie, une extraction d'ADN avec recherche de mutation du gène RET.

Table 1 Comparison of the Preoperative Pathological Diagnosis between our CC and the Outside Pathology

| Preoperative Pathological Diagnosis | CC (36 FNA; 7 CBx) | Outside (27 FNA; 6CBx) | Statistical significance |
|---|--------------------|------------------------|--------------------------|
| Diagnostic for malignancy (FNA Bethesda -V) | 32 FNA; 7CBx (74%) | 20 FNA; 5CBx (61%) | p=0.01 |
| Suspicious for malignancy (FNA Bethesda V) | 6 FNA (14%) | 5 FNA (15%) | |
| Other diagnosis (FNA Bethesda-I to IV) | 5 FNA (12%) | 8 FNA; 1CBx (24%) | p<0.01 |
| MTC diagnosed | 26 FNA; 7CBx (60%) | 17 FNA; 5CBx (51%) | |
| MTC suspected | 8 FNA (19%) | 5 FNA (15%) | |

CC: Cancer Center; FNA: Fine Needle Aspiration Cytology; CBx: Core Biopsy; MTC: Medullary Thyroid Carcinoma.

Examens complémentaires:

- **Bilan d'extension:**

- **Doit être réalisé** lorsque la CT de base dépasse 100 pg/ml dans un CMT établi.
- Les métastases du CMT sont ubiquitaires: atteignent préférentiellement les chaînes ganglionnaires cervicales et médiastinales.
- Quels examens?:
 - **TDM cervico-thoracique:** N+ ou TCT > 400 pg/ml (SFE (rapport SFORL 2012)).
 - Recommandations du **GTE 2006:**
 - Échographie cervicale, un scanner ou une IRM médiastino-pulmonaire, une échographie, un scanner ou une IRM hépatique et une scintigraphie osseuse.
 - PET-scanner (DOPA), octréo-scanner: non recommandés en pratique courante.

Examens complémentaires:

- **Bilan génétique:**

- Tout patient porteur de CMT: recherche de mutation RET.
- Transmission: mode autosomique dominant: un apparenté du premier degré sur deux est atteint.
- **En cas de résultat positif, plusieurs obligations :**
 - inciter le patient index à prévenir les autres membres de sa famille pour pratiquer le dépistage.
 - Rappeler que tout patient porteur de cette mutation: risque de 100 % de développer la maladie.
 - Chirurgie prophylactique selon génotype/phénotype.

Traitement:

La chirurgie est le seul traitement curatif.
La qualité du geste initial constitue un facteur pronostic déterminant.

Stratégie chirurgicale:

Forme sporadique:

Forme familiale:

Diagnostic fait avant
chirurgie.

Diagnostic fait sur pièce
de lobectomie ou TT.

Forme sporadique:

Diagnostic fait avant
chirurgie.

- **Chirurgie:**

- Chirurgie **tumorale**: thyroïdectomie totale.
- Chirurgie **ganglionnaire**: guidée par le taux basale de CT:
 - **CMR*2**: systématique.
 - TCT: 20-50 pg/ml: **CL homolatéral**.
 - Si < 20 pg/ml: N+ rare (central et/ou latéral homolatéral).
 - Si 20-50 pg/ml: N+ central controlatéral ++
 - TCT: 50-400 pg/ml: **CL *2**.
 - **TCT > 400 pg/ml**:
 - Atteinte médiastinale et/ou métastase à distance?
 - Chirurgie en fonction du bilan métastatique.
 - Objectif: réséquer la maladie cervicale: optimiser la qualité de vie.

Forme sporadique:

Diagnostic fait sur pièce
de lobectomie ou TT.

- **Chirurgie: fonction du TCT post opératoire et des données échographiques:**

- Chirurgie **tumorale**: on peut ne pas totaliser si: (rapport SFORL 2012)
 - Pt1a uni-focal, limité à la thyroïde réséqué avec des limites saines.
 - Sans hyperplasie des cellules C sur pièce opératoire.
 - N0 à l'échographie.
 - CT basale normale (<10pg/ml) à 2 mois postopératoire.

- Chirurgie **ganglionnaire**:

- Fonction de l'imagerie et du taux de TCT basale comme dans le cas où le diagnostic est fait en préopératoire.



Forme familiale:

- ATA A : risque faible. Niveau 1 : mutations 768, 790, 791, 804, 891
- ATA B : risque moyen. Niveau 2 : mutations 609, 611, 618, 620
- ATA C : risque moyen. Niveau 2 : 634
- ATA D : risque élevé. Niveau 3 : 918, 922, 883

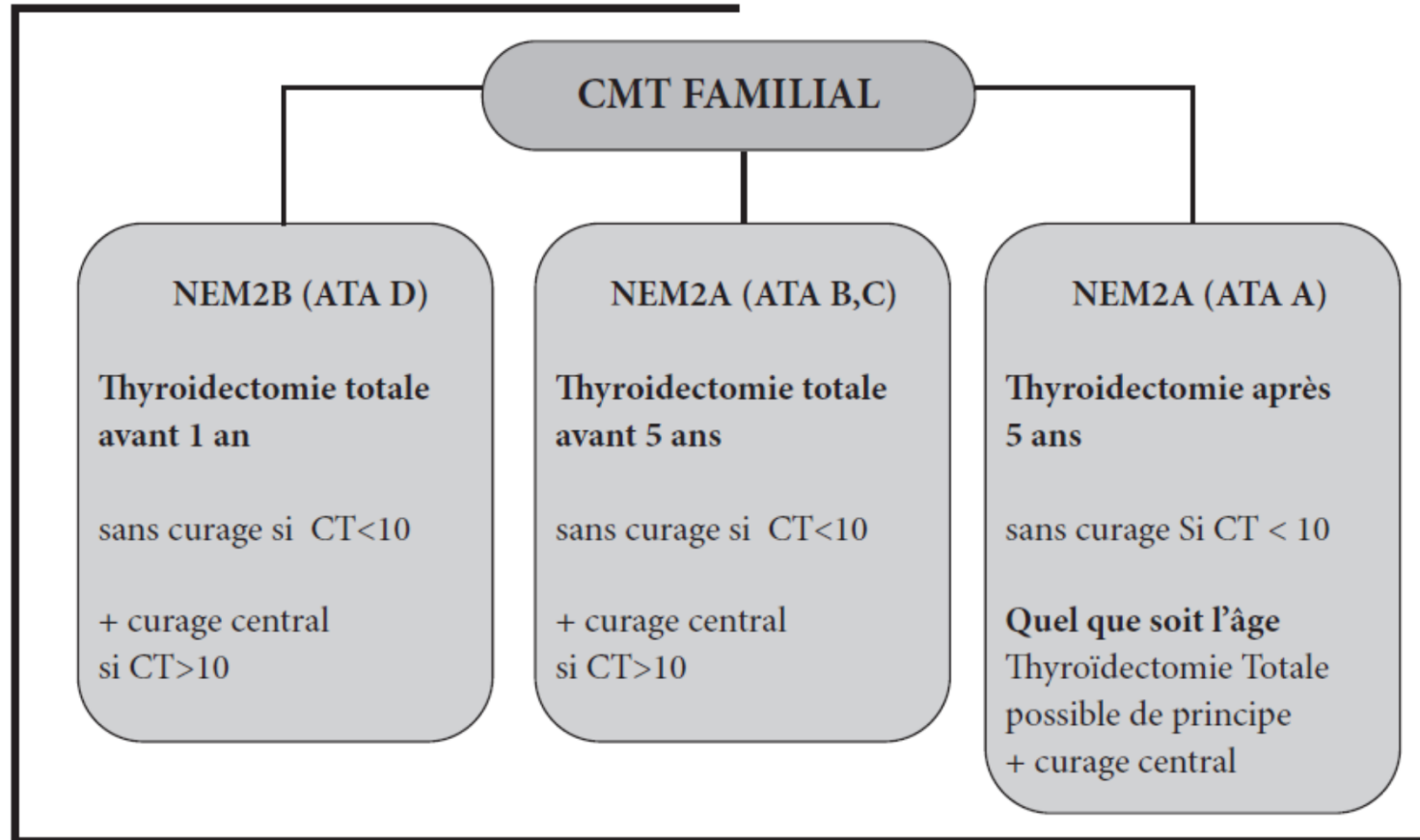


Figure 4 : Prise en charge chirurgicale des NEM2 selon le score ATA.

Mutations Ret et MEN II

| | CODON | EXON | PHENOTYPE |
|-----|---------|------|---------------|
| CYS | 609 | 10 | FMTC / MENIIa |
| | 611 | | FMTC / MENIIa |
| | 618 | | FMTC / MENIIa |
| | 620 | | MENIIa / FMTC |
| | 630-631 | 11 | FMTC / MENIIa |
| | 634 | | MENIIa / FMTC |
| TYR | 768 | 13 | FMTC |
| | 790-791 | | FMTC / MENIIa |
| | 804 | 14 | FMTC / MENIIa |
| MET | 883 | 15 | MENIIb |
| | 891 | | FMTC |
| | 918 | 16 | MENIIb |

Agressivité des CMT selon le type de mutation (Dralle et Röher - Euromen)

risque de CMT mutation age de la thyroïdectomie

| | | |
|-------------|--|-----------|
| Elevé | 634 (11) 618 (10) | < 6 ans |
| Moyen | 620 (10) 790 (13) 891 (15) | < 10 ans |
| Faible | 611 (10) 623 (10) 768 (13) 791 (13) | < 20 ans |
| Très faible | 804 (14) 883 (15) 913 (16) | >> 20 ans |

Staging (TNM):

T pT1 tumeur < 2 cm

pT2 tumeur 2 à 4 cm

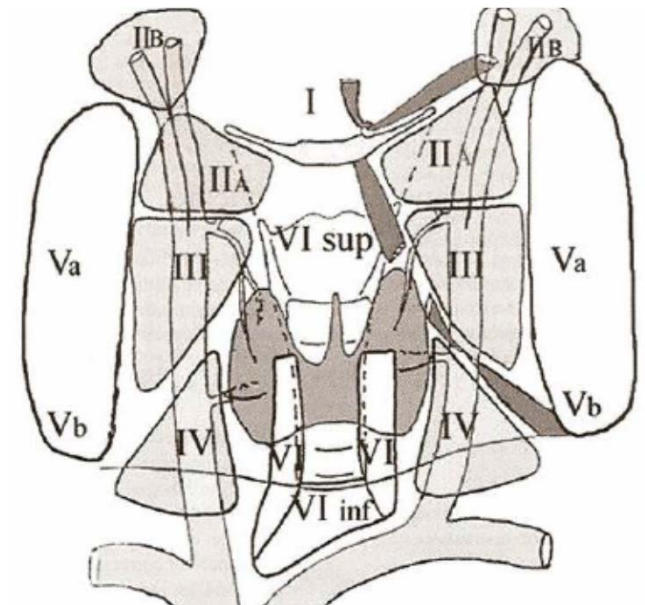
pT3 tumeur > 4 cm ou extension extra-thyroïdienne minime

pT4 T4a : envahissement tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nf récurrent

T4b : envahissement vasculaire, fascia pré-vertébral



Staging (TNM):

- **N** **pN0** pas d'adénopathie
 - pN1** **N1a** : envahissement niveau VI
 - N1b** : envahissement autres niveaux
- **M** **M0** pas de métastase à distance
 - M1** métastase(s)



| Stade | < 45 ans | > 45 ans |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| I | tout T, tout N, M0 | T1, N0, M0 |
| II | tout T, tout N, M1 | T2, N0, M0 |
| III | T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0 | T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0 |
| IV | T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1, M0-1 | T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1, M0-1 |

Surveillance postopératoire:

- Complications postopératoires...
- **1^e dosage de la TCT:**
 - À partir du **2^e mois** postopératoire: cinétique lente de la TCT.
- **Dosage de l'ACE:**
 - Temps de dédoublement +++
 - ACE  avec TCT  : doit faire craindre une dé-différentiation: mauvais pronostic.
- Autres:
 - Pro-calcitonine: pro-hormone de la CT: rares CMT ne sécrétant pas la TCT.

Surveillance postopératoire:

- Si anomalie clinique ou TCT ↗ :
- Échographie cervicale → formation suspecte → **cytologie**.
↓
- Normale et TCT ↗ → **TDM** CT → si NL → **PET** scanner (DOPA).

Maladie résiduelle ou reprise évolutive:

- Chirurgie initiale incomplète, récurrence anatomiquement individualisée:
 - Reprise chirurgicale reste indiquée en l'absence de métastase évidente. (Fialkowski E, 2008).
- En l'absence de cible individualisable: la chirurgie « empirique » des aires ganglionnaires n'est pas recommandée (Frank-Raue K, 2006).
- L'irathérapie n'est pas indiquée sauf forme mixte.
- La place de la **radiothérapie externe** est débattue:
 - ne doit pas se substituer à la chirurgie si possible.
 - RT externe cervicale et médiastinale: résidu tumoral cervical macroscopique, post chirurgical, sur une chirurgie de type « débulking » (Kloos, 2009).



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde

Radiation therapy in thyroid cancer

X.S. Sun^{a,b}, N. Guevara^c, N. Fakhry^d, S.-R. Sun^e, P.-Y. Marcy^f, J. Santini^c, J.-F. Bosset^{a,b}, J. Thariat^{g,*}



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Radiothérapie postopératoire des carcinomes médullaires de la thyroïde à haut risque de rechute locorégionale

Postoperative external beam radiotherapy for medullary thyroid carcinoma with high risk of locoregional relapse

F. Compagnon^{a,*}, S. Zerdoud^b, M. Rives^a, A. Laprie^a, J. Sarini^c, S. Grunenwald^d, L. Chaltiel^e, P. Graff^a

- Peu d'études ont comparé la radiothérapie postopératoire et la simple surveillance:
 - Ces comparaisons rétrospectives et anciennes: biais majeurs: les patients irradiés: maladies les plus agressives ou prise en charge chirurgicale sous-optimale.
 - La majorité des études: **bénéfice** de la radiothérapie postopératoire avec un taux de **contrôle local** de 29–52 % sans irradiation à 59–100 % avec irradiation.
 - **NCCN:**
 - RT externe adjuvante si important envahissement extra-thyroïdien en résection R1.
 - Résection d'adénopathies centrales ou latéro-cervicales avec extension extra-ganglionnaire massive.
 - **ATA (2009):** RT externe postopératoire seulement en cas de résection R2.

Patients M+:

- CMT avec hyper-CT résiduelle sans lésion visible sur le bilan d'imagerie, et /ou métastatiques stables sur l'imagerie sont simplement suivis.
- Seuls les CMT progressifs significativement sur le plan de l'imagerie sont justiciables d'un traitement systémique (van Heerden JA, 1990).

Rapport SFORL 2012

- RCP référente: réseau << Tuthyref >> coordonne par le Pr M. Schlumberger (France).
- CT classique (Doxo-CDDP): peu efficace.
- Nouveaux traitements: essais thérapeutiques: **les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)**:
 - **30% de réponses partielles** chez ces patients métastatiques.
 - Le plus souvent: **stabilisation prolongée** de la maladie (Sherman SI, 2009).

- **Molécules les plus efficaces dans CMT: Vandétanib et Cabozantinib.**
- **Pas d'AMM:**
 - En France: et le Vandetanib est prescrit en **ATU** (Autorisations Temporaires d'Utilisation).

| FICHES PRODUITS (2) | ACTUALITÉS (1) |
|--|----------------|
| <p>CAPRELSA 100 mg cp pellic vandétanib Liste I - Remb 100%</p> <p>MONOGRAPHIE - Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p> <p>+ Interactions</p> | |
| <p>CAPRELSA 300 mg cp pellic vandétanib Liste I - Remb 100%</p> <p>MONOGRAPHIE - Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p> <p>+ Interactions</p> | |

Prix : 1553,16 euros (30 comprimés à 100 mg).
4418,09 euros (30 comprimés à 300 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg à prendre une fois par jour, avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour.

Pronostic:

Tableau 3
Survie à cinq ans de cas de cancer de la thyroïde par sous-type, âge et sexe en France (source Francim) [13].

| | Brute | IC 95 % | Relative | IC 95 % |
|---------------------------|-------|---------|----------|----------|
| Papillaire | | | | |
| Homme | 88 | (84–91) | 95 | (91–98) |
| Femme | 96 | (95–97) | 99 | (99–100) |
| (15 ; 55) | 98 | (97–99) | 100 | (99–100) |
| (55 ; 65) | 94 | (91–95) | 98 | (89–99) |
| (65 ; 75) | 81 | (75–86) | 92 | (83–96) |
| (75 ; ++) | 56 | (44–67) | 80 | (53–93) |
| Ensemble des papillaires | 95 | (93–96) | 99 | (98–100) |
| Vésiculaire | | | | |
| Homme | 75 | (65–82) | 85 | (74–92) |
| Femme | 87 | (83–91) | 98 | (95–99) |
| (15 ; 55) | 98 | (94–99) | 99 | (84–100) |
| (55 ; 65) | 91 | (84–95) | 95 | (55–100) |
| (65 ; 75) | 71 | (62–79) | 80 | (69–87) |
| (75 ; ++) | 38 | (24–52) | 59 | (31–78) |
| Ensemble des vésiculaires | 85 | (81–88) | 95 | (91–97) |
| Médullaire | | | | |
| Homme | 84 | (73–91) | 96 | (81–99) |
| Femme | 79 | (69–86) | 85 | (73–91) |
| (15 ; 55) | 92 | (82–96) | 92 | (81–97) |
| (55 ; 65) | 90 | (77–96) | 96 | (73–99) |
| (65 ; 75) | 64 | (45–78) | 72 | (40–89) |
| (75 ; ++) | 24 | (5–50) | 49 | (15–77) |
| Ensemble des médullaires | 82 | (74–88) | 88 | (79–93) |
| Anaplasique | | | | |
| Homme | 20 | (8–36) | 27 | (11–47) |
| Femme | 6 | (2–14) | 9 | (0–49) |
| (55 ; 65) | 10 | (0–46) | 10 | (0–51) |
| (65 ; 75) | 10 | (1–32) | 10 | (1–38) |
| (75 ; ++) | 6 | (2–15) | 11 | (3–23) |
| Ensemble des anaplasiques | 10 | (5–17) | 15 | (8–24) |

Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann Endocrinol 2010;71:69–130.

- Facteurs pronostiques:

- L'âge: jeune: bon pronostic.
- Le sexe féminin: bon pronostic.
- Le stade TNM.
- Taux bas d'ACE en préopératoire.
- Taux préopératoire et postopératoire de CT.
- Rapport pro-calcitonine/CT élevé
- Temps de doublement des taux de CT < à 6 mois

- Guérison biologique:

- 4% (si > 10 N+).
- 50 % si CT (300-500 pg/ml).
- Peu de chance de guérison si CT > 500 pg/ml.

Cancers anaplasiques de la thyroïde

Définition:

- Forme finale de dédifférenciation des tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire.
- L'un des cancers les plus graves chez l'être humain.

Épidémiologie:

- Rare: 1 à 2 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde.
- Incidence annuelle en France: 1 million de personnes (Hundahl, Fleming et al. 1998 Cancer ; Sassolas, Hafdi-Nejjari et al. 2009 Eur J Endocrinol).

Tableau XX - I Cancer de la Thyroïde (moyennes annuelles sur la période 2004-2006)

| | Effectif | Taux Brut | Taux Standardisé* |
|------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Homme | 25 | 1 | 1 |
| Femme | 85 | 3,5 | 3,3 |
| * Population mondiale de référence | | | |

du sexe (moyennes 2004-2006)

| | FEMME |
|--|-------|
| | % |
| Adénocarcinome médullaire | 67,1 |
| Adénocarcinome vésiculaire | 4,3 |
| Adénocarcinome papillaire et vésiculaire | 9,4 |
| Carcinome épidermoïde | 4,7 |
| Carcinome anaplasique | 0,4 |
| Carcinome SAI* | 2,7 |
| Malin SAI* | 10,2 |
| Sans preuve histologique | 0,8 |
| | 0,4 |
| *SAI = Sans autres indications | |

- Patients âgés: pic d'incidence entre la 6^e et la 7^e décennie.
- Plus fréquents chez la femme: sex-ratio proche de 1-1,5.

Étiologie:

- La carence iodée.
- La précession d'un goitre endémique prédisposent à leur survenue.
- Le rôle de la stimulation prolongée par la TSH, de la radiothérapie, ou d'un traitement par l'iode 131 a parfois été évoqué.
- Dédifférenciation d'un cancer papillaire, vésiculaire.



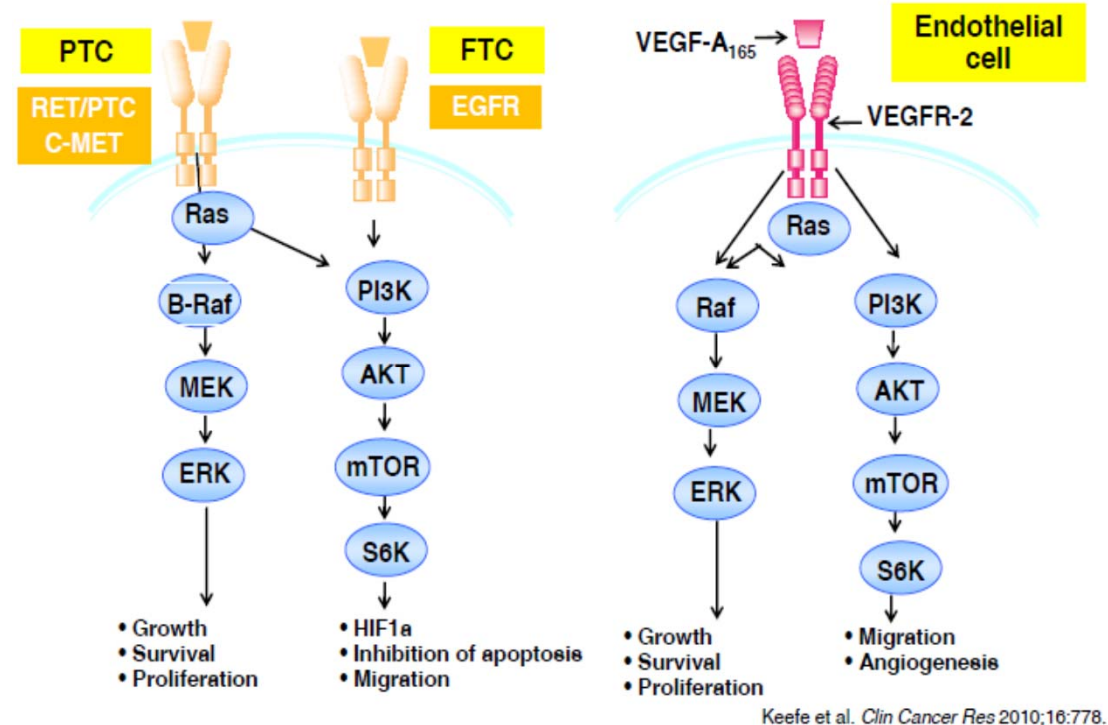
Génétique:

- Les mutations du gène RAS: id aux autres cancers différenciés.
- Haute prévalence des mutations du gène p53 :
 - Perte d'expression de p53.
 - expression d'une protéine p53 anormale.

→ Perte de différenciation

Résistance aux agents cytotoxiques.

- Les cancers papillaires exprimant BRAF, notamment à cellules hautes ou insulaires: transformation anaplasique.



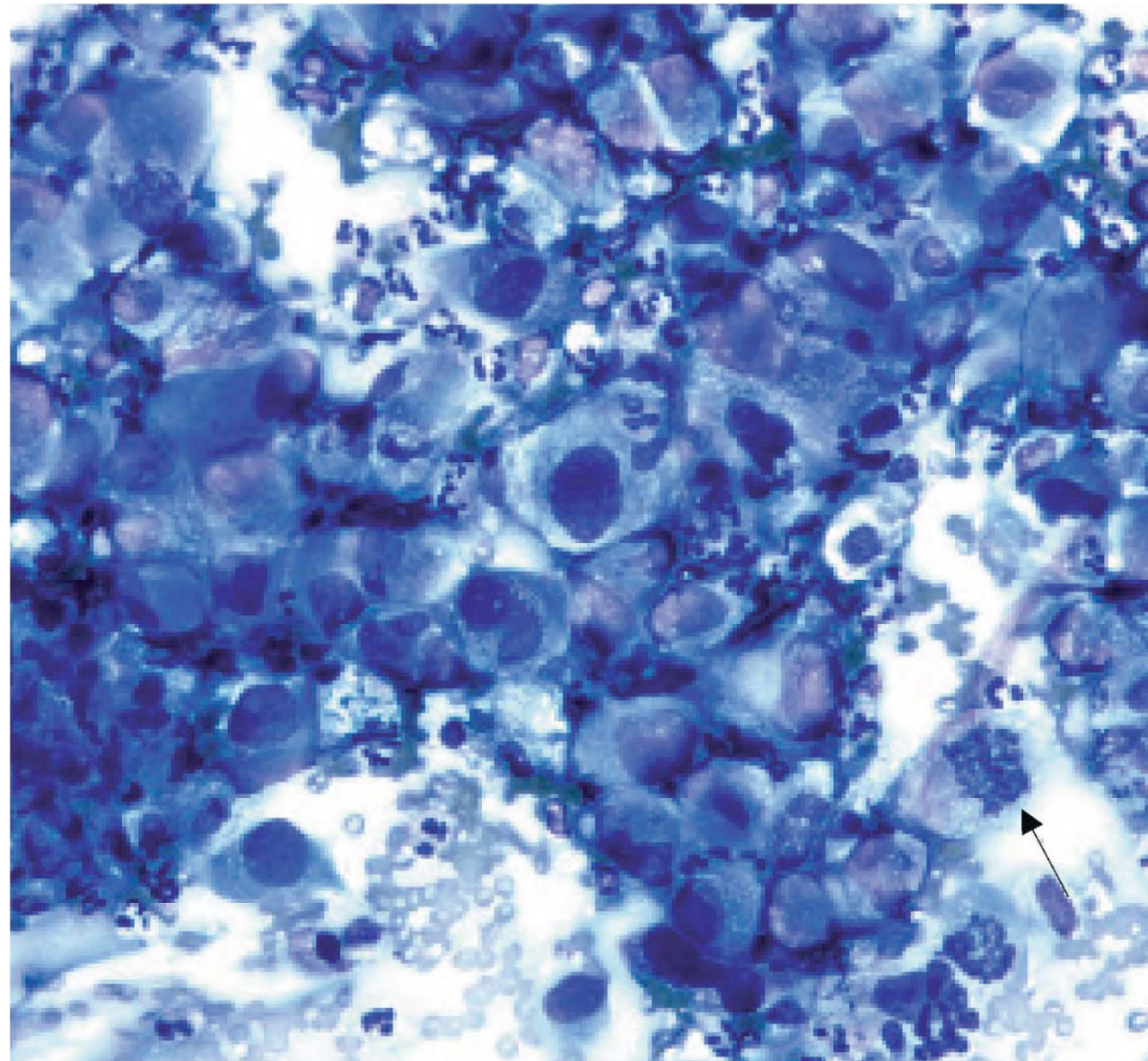
Description clinique:

- La majorité des cancers anaplasiques:
 - Transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien.
 - Augmentation de volume, douleurs, compression trachéale, dysphonie, dysphagie d'apparition progressive.
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition.
- Envahissement cutané ou ganglionnaire.
- Retentissement sur l'état général.



Examens complémentaires:

- L'échographie cervicale:
 - Pas spécifique: suspecter une tumeur maligne.
 - Tumeur mal limitée, envahissant les tissus extra-thyroïdiens.
 - Parfois calcifiée en cas de goitre préexistant, plages de nécrose tumorale.
- Cytologie thyroïdienne:
 - Orientation diagnostique si tumeur non opérable...
 - Aucun problème de diagnostic de malignité: les cellules sont de grande taille avec des noyaux très volumineux, irréguliers, voire monstrueux, nécrose...
 - Deux problèmes:
 - caractère primitif ?
 - forme peu différenciée d'un carcinome vésiculaire ou d'un carcinome médullaire.



- **Biologie:**

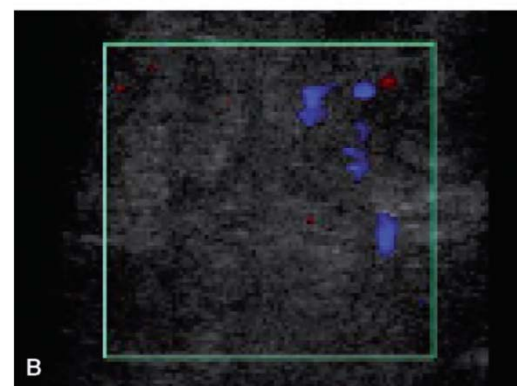
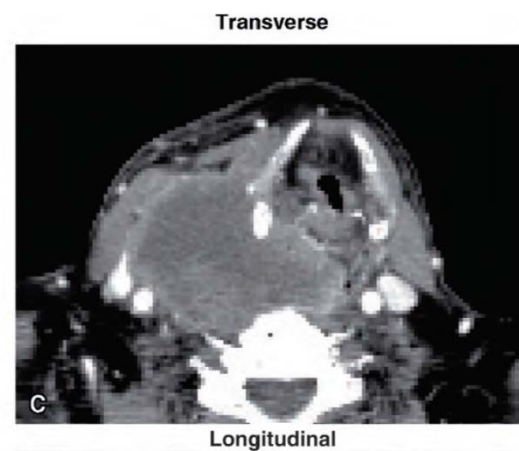
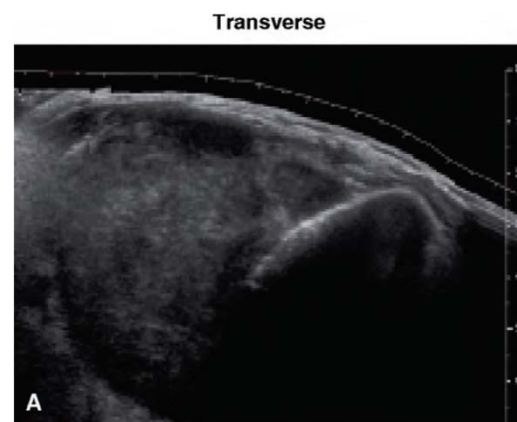
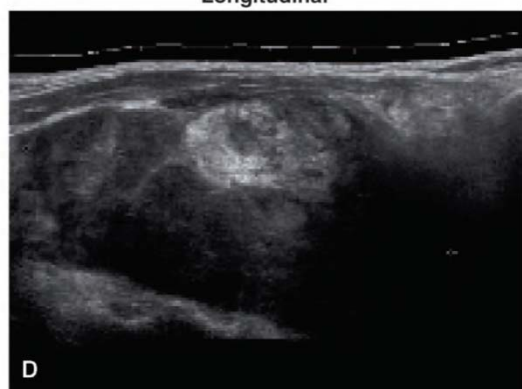
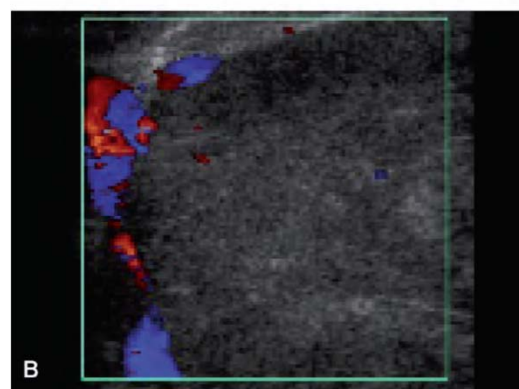
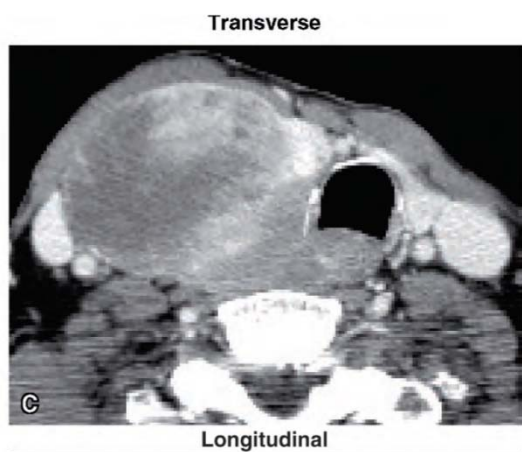
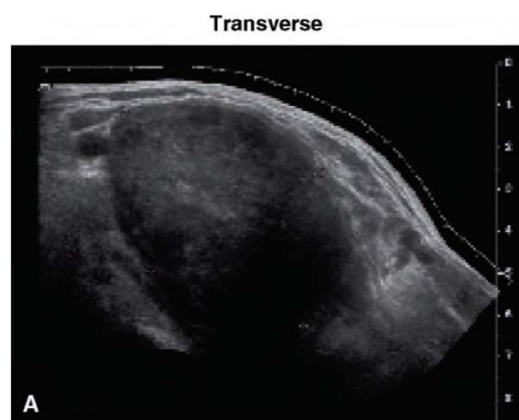
- **Rares cas de dysfonction thyroïdienne** hyper, puis hypothyroïdie avec intenses signes locaux ou généraux d'inflammation, dans des situations appelées: **« pseudo-thyroïdite anaplasique »**.
- TCT avant toute chirurgie thyroïdienne.

- **Bilan d'extension initiale:**

- Extension locale souvent présente.
- Près de ½ des patients sont porteurs de métastases au diagnostic:
 - Les sites les plus fréquemment atteints: os, poumons, foie et cerveau.

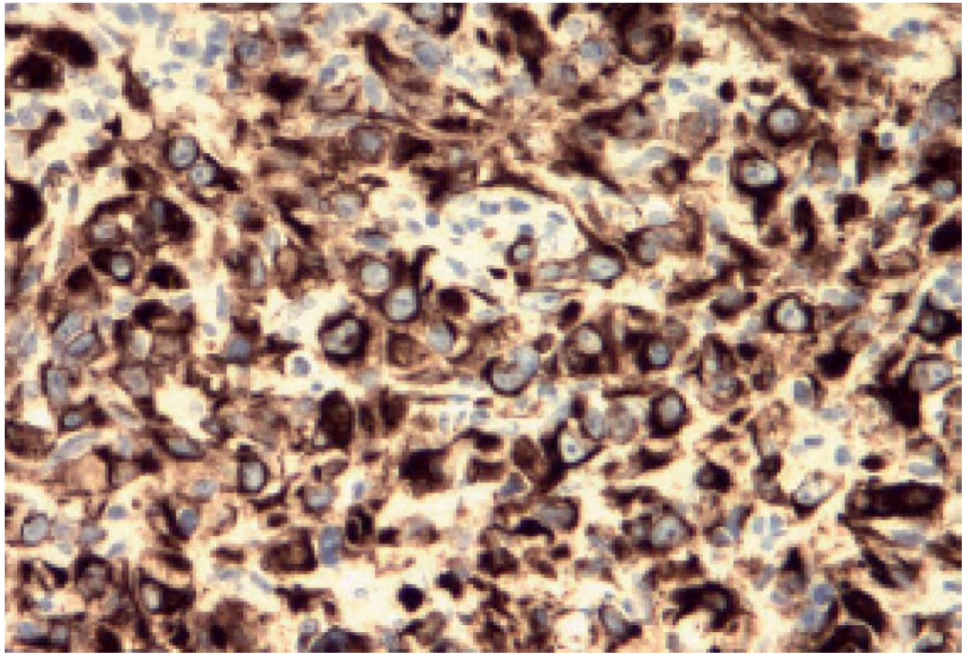
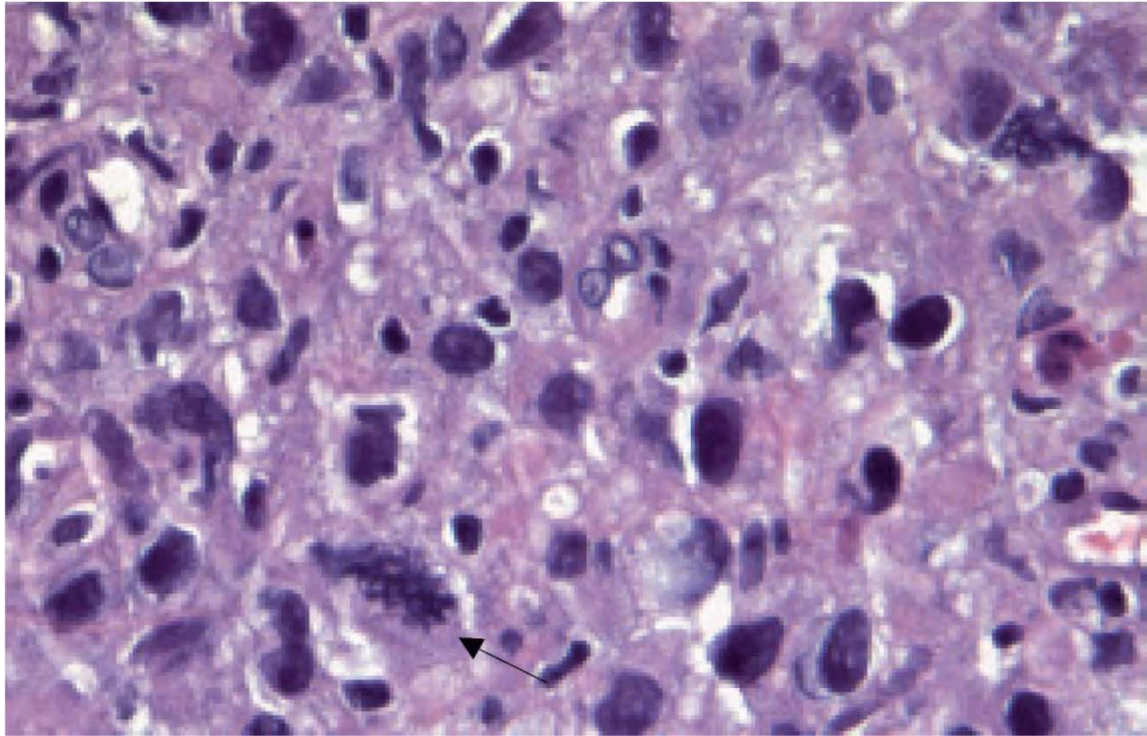
- **Le bilan d'extension doit, donc, comporter:**

- **Scanner corps entier** avec injection de produit de contraste.
- **TEP/CT FDG:**
 - bilan d'extension **plus précis**: près de **65%** de lésions supplémentaires détectées par comparaison avec le scanner seul (Poisson, Deandreis et al. 2010 Eur J Nucl Med Mol Imaging).
 - Examen d'imagerie le plus fiable pour **le suivi** pendant et après le traitement.
- **Bilan endoscopique: extension locale:**
 - Fibroscopie trachéo-bronchique, fibroscopie et écho-endoscopie œsophagienne.
 - Ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique.



Anatomie pathologique:

- La taille moyenne de la tumeur au moment du diagnostic: 8 cm.
- Macroscopiquement:
 - Tumeur infiltrante, invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques.
- Histologiquement:
 - Prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes.
 - Cellules épidermoïdes, d'aspect ostéoclastique ou sarcomateux: possible.
 - **IHC:**
 - Jamais la thyroglobuline ou les autres marqueurs de différenciation thyroïdienne (NIS, RTSH, TTF1).
 - La kératine est fréquemment présente, comme la protéine p53 ou les marqueurs de prolifération : Ki67, proliférative cell nuclear antigen (PCNA).
- La présence d'un contingent cellulaire différencié: 25 a 50% des cas.



Diagnostic différentiel:

- Attention particulière aux cancers indifférenciés à petites cellules:
 - Lymphomes (ordinairement d'emblée diffus et constitué à partir d'une thyroïdite lymphocytaire initiale).
 - Carcinomes médullaires.
 - Cancers vésiculaires peu différenciés.
 - Métastases intra-thyroïdiennes (rein, bronches, sein...).
- Autres:
 - Affections bénignes: **thyroïdite chronique de Riedel** (fibrose expansive du parenchyme thyroïdien, débordant des limites de la capsule pour envahir les structures adjacentes du cou).

Staging (TNM 2010):

- **Tous** les cancers anaplasiques de la thyroïde sont classes en **stade IV**:
 - **IVA**: localisés et résécables.
 - **IVB**: localisés au niveau cervical et non résécables.
 - **IVC**: métastases a distance.

Prise en charge:

- La prise en charge doit être rapide pour deux raisons :
 - Le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court.
 - Le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie.
- Stratégie multi-modalité:
 - **Chirurgie,**
 - **Radiothérapie externe** cervico-médiastinale au mieux hyper-fractionnée et accélérée.
 - **Chimiothérapie** essentiellement à base de **doxorubicine**, selon plusieurs séquences possibles.

- **Chimiothérapie:**

- Place importante: M+ au moment du diagnostic dans 20 à 50% des cas.
- Molécule de référence: **doxorubicine**.
- Utilisée seule: taux de réponse modestes de l'ordre de 22% très légèrement améliorés par l'association au Cisplatine ou à la Bléomycine.
- **Le Paclitaxel:** taux de réponse précoce élevé, mais de courte durée.
 - **Schémas d'administration:** 120 à 140 mg/m² en perfusion continue sur 96 heures toutes les trois semaines ou perfusion hebdomadaire de 225 mg/m² sur une heure.
 - **Pas de bénéfice significatif sur la survie.**

- **Radiothérapie:**

- **Curatif:** à titre adjuvant ou néo-adjuvant en complément du traitement chirurgical.
- Aussi en 1^e intention pour permettre une intervention ultérieure sur un volume tumoral jugé au départ chirurgicalement inabordable.
- **Visée palliative:** signes compressifs majeurs.
- Pas de plan de traitement standardisé:
 - Postopératoire: **schéma conventionnel** utilisant entre 30 et 60 Gy.
 - Une irradiation **hyper-fractionnée, accélérée** (1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46Gy) sur la région cervicale et le médiastin supérieur, avec éventuelle surimpression du volume tumoral, semble plus efficace.

- Chirurgie:

- Place controversée:

- Essentielle lorsque l'ablation de la tumeur peut être complète chez un patient capable de recevoir en amont ou en aval le traitement par chimio-radiothérapie.
 - Inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe œso-trachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis.

- **Lorsque le traitement chirurgical est complet**, encadré par les autres modalités thérapeutiques, **la survie des malades peut être prolongée:**

- Résection complète (R0) ou macroscopiquement complète (R1), sans mutilation excessive: environ 10 % des cancers anaplasiques. (Hartl; EMC 2015).

- La chirurgie ne dispense pas du traitement complémentaire par radio-chimiothérapie, car la thyroïdectomie seule, même quasi-totale, ne modifie pas le pronostic des malades.
 - une chimio-radiothérapie première: sélectionner les patients/ traitement chirurgical réalisé dans un second temps peut être bénéfique.

- Chirurgie:

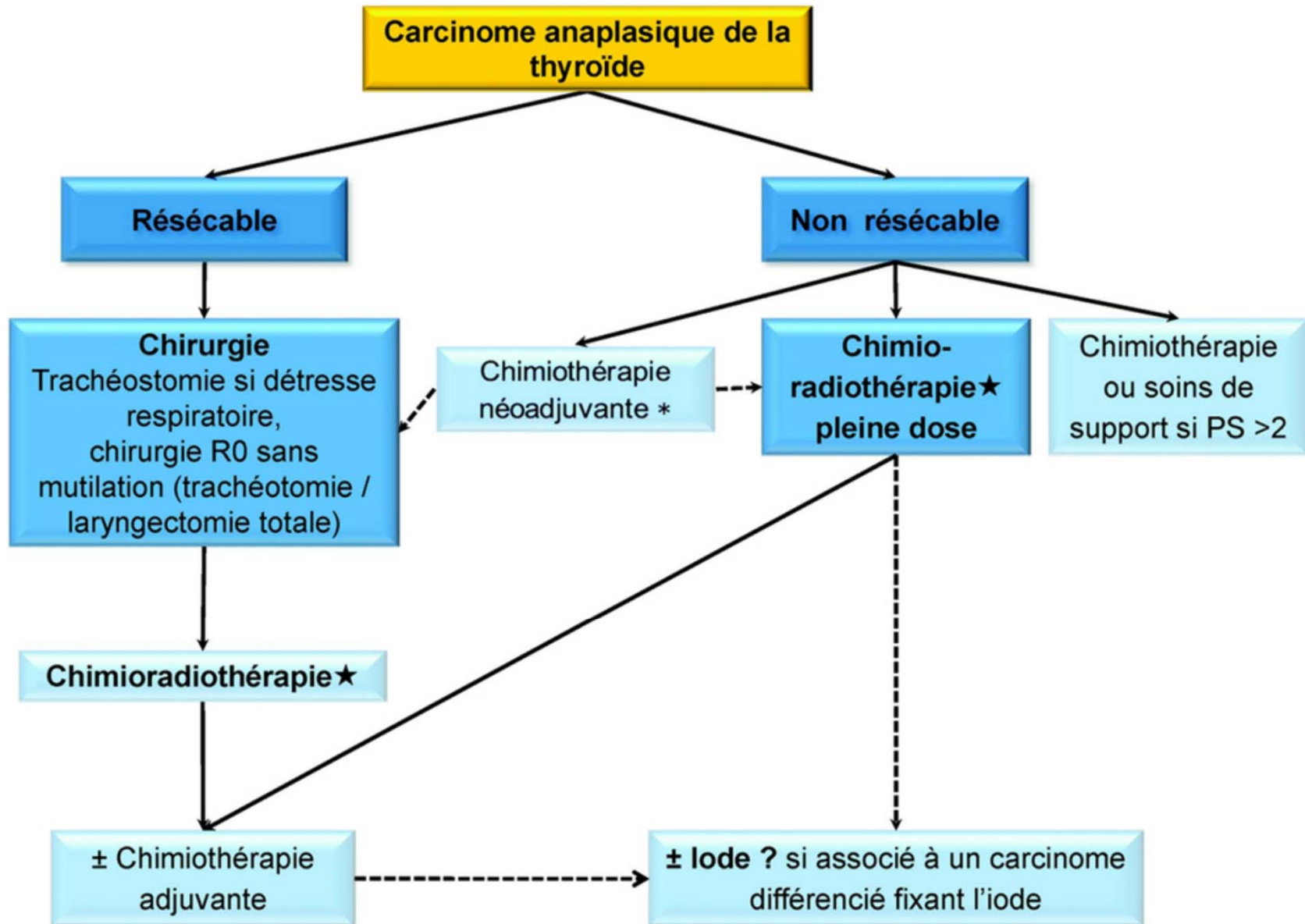
- Certains auteurs: **même au stade de maladie métastatique**, une chirurgie de réduction tumorale, associée à la radio-chimiothérapie peut être proposée chez certains patients dans un but palliatif, pour éviter le décès par asphyxie.
- **Une trachéotomie** temporaire ou définitive, la mise en place d'une **endo-prothèse œsophagienne**, voire d'une nutrition par **gastrostomie** sont parfois indispensables.

- Traitements combinés:

- Quatre schémas de traitements combinés proposés:

1. **Doxorubicine** en monothérapie à la dose de **10 mg/m²** en perfusion IV hebdomadaire + **RT hyper-fractionnée** (1,6 Gy en deux fractions, trois jours par semaine, total de **57 Gy**) ± **chirurgie**.
2. **Doxorubicine** en monothérapie à la dose fixe de **20mg** en perfusion IV hebdomadaire pendant trois semaines avec **RT hyper-fractionnée** concomitante (1 à 1,6 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de **46 Gy**) ± **chirurgie**, puis éventuelle **reprise de la mono-chimiothérapie** par doxorubicine.
3. **Poly-chimiothérapie concomitante à la RT pendant 10 jours**: bléomycine 5 mg/j en IM, cyclophosphamide 200 mg/j en perfusion IV, 5 FU 500 mg uniquement au deuxième jour + **RT hyper-fractionnée** (total de **30–40 Gy** sur trois à quatre semaines, en deux fractions quotidiennes) ± **chirurgie**.

- Traitements combinés:
 - Quatre schémas de traitements combinés proposés:
 - 4. Poly-chimiothérapie** par doxorubicine 60 mg/m² à j1 et cisplatine 120 mg/m² à j1 toutes les quatre semaines + **RT hyper-fractionnée** s'intercalant entre le deuxième et troisième cycle de chimiothérapie (1,25 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, **total de 40 Gy** avec surimpression du lit tumoral jusqu'à 50–55 Gy) **± chirurgie**.
- **Le protocole de l'Institut Gustave-Roussy:**
 - **Deux cycles** (à quatre semaines d'intervalle) de chimiothérapie, la **RT** accélérée hyper-fractionnée d'au moins 40 Gy, puis **deux cycles supplémentaires de chimiothérapie**.



- L'iode radioactif: aucune indication dans cette pathologie sauf forme mixte...
- Traitement symptomatique et soins de support:
 - L'oxygénothérapie.
 - Les corticoïdes.
 - Les benzodiazépines à demi-courte.
 - Morphiniques...

Cancers peu différenciés (insulaires)?

- Entité identifiée en 1983
- En 2004: l'OMS remplace le nom de carcinome insulaire par celui de carcinome peu différencié.
- Ces sont:
 - Des cancers d'origine vésiculaire.
 - Rares dans leur forme pure, ils ont plus souvent une composante de type vésiculaire et papillaire.
 - Conserve une immuno-réactivité pour la Tg: les cellules tumorales élaborent encore des HT.
 - Les patients sont plus jeunes et les tumeurs plus petites (5 cm) que dans le cas des cancers anaplasiques.
 - Son pronostic: intermédiaire entre celui des cancers non anaplasiques et des cancers anaplasiques.

Cancers peu différenciés (insulaires)?

- **Le traitement:** celui d'un cancer différencié agressif: TT – curage et **irathérapie** haute dose.
 - **Mais:**
 - Fixation de l'iode moindre.
 - L'irathérapie n'est pas toujours efficace.
- Une **CT+RT** avec doxorubicine concomitante: parfois proposée, notamment en cas de chirurgie R1 ou R2.

(Pas de données pour justifier une RT/CT sur la base seulement de cette histologie).



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde

Radiation therapy in thyroid cancer

X.S. Sun^{a,b}, N. Guevara^c, N. Fakhry^d, S.-R. Sun^e, P.-Y. Marcy^f, J. Santini^c, J.-F. Bosset^{a,b}, J. Thariat^{g,*}

Pronostic:

| | Nombre de patients | Médiane de survie (mois) | Survie à 1 an (%) |
|---|--------------------|--------------------------|-------------------|
| Haigh et al.(Haigh, Ituarte et al. 2001 Cancer) | 33 | 4 | nd |
| McIver et al.(McIver, Hay et al. 2001 Surgery) | 134 | 3 | nd |
| Tennvall et al. (Tennvall, Lundell et al. 2002 Br J Cancer) | 55 | ~4 | 16% |
| De Crevoisier et al. (De Crevoisier, Baudin et al. 2004 Int J Radiat Oncol Biol Phys) | 30 | 10 | 46% |
| Bevic et al. (Bovic, Hozcevar et al. 2005 Langenbecks Arch Surg) | 188 | 3 | 13% |
| Goutzoulaki et al. (Goutzoulaki and Hay 2005 Clin Oncol (R Coll Radiol)) | 75 | 5 | 19% |
| Wang et al. (Wang, Tsang et al. 2006 Cancer) | 47 | 11 | 54% |
| Brignardello et al. (Brignardello, Gallo et al. 2007 Eur J Endocrinol) | 30 | 4 | nd |
| Kim et al. (Kim, Kim et al. 2007 Head Neck) | 121 | 5 | 16% |
| Yau et al. (Yau, Lo et al. 2008 Ann Surg Oncol)50 | 3 | 14% | |
| Dandekar et al. (Dandekar, Harmer et al. 2009 Int J Radiat Oncol Biol Phys) | 31 | 2 | nd |
| Swaak-Kragten et al. (Swaak-Kragten, de Wilt et al. 2009 Radiother Oncol) | 75 | 3 | 9% |
| Roche et al.(Roche, Larroumets et al. 2010 Ann Endocrinol (Paris)) | 26 | 4 | nd |
| Derbel et al. (Derbel, Lirmen et al. 2011 BMC Cancer) | 44 | 8 | nd |
| Akaishi et al. (Akaishi, Sugino et al. 2011 Thyroid) | 100 | 4 | 40% |
| Sherman et al. (Sherman, Lim et al. 2012 Radiother Oncol) | 37 | 6 | 28% |

Tableau 1 : Médiane de survie et survie à 1 an des patients avec cancer anaplasique de la thyroïde.

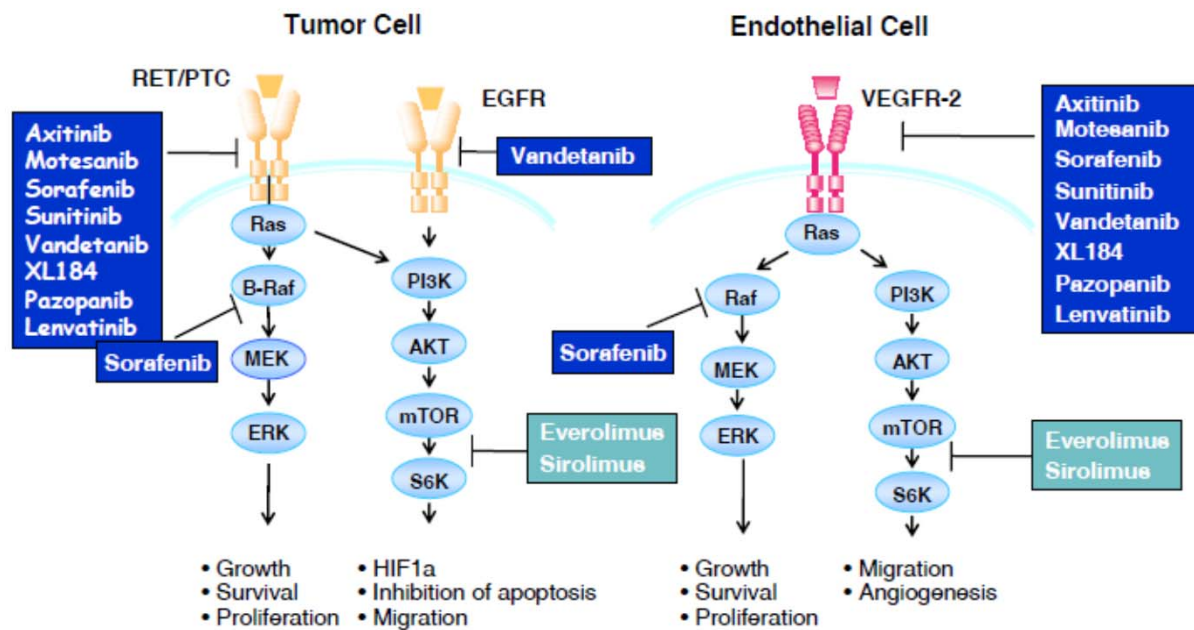
- La survie moyenne: 4-9 mois.
- Diagnostic à remettre en cause si survie > 1 an, même si les prises en charge thérapeutiques actuelles ont amélioré le pronostic (J.-L. Wemeau, C. Do Cao / Annales d'Endocrinologie 69 (2008) 174–180).

Rapport SFORL 2012.

Perspectives thérapeutiques:

- La réexpression de *p53* par thérapie génique...
- Inhibiteur d'histone déacétylase redifférenciant la cellule tumorale.
- La **Manumycine**: inhibiteur de la farnésyl transférase: bloquer la fonction de RAS.
- La **Combrétastatine A4** est: analogie structurale avec la colchicine: propriétés cytotoxiques et anti-angiogéniques.
- L'inhibition de la voie du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R).

Perspectives thérapeutiques:



- Les ITK:
 - L'inhibiteur de tyrosine kinase ZD1839 (gefitinib, Iressa®)...

