

Cancer différencié de la thyroïde classification actuelle et principes thérapeutiques

POITIERS 2007

Ngo Trieu Minh Tri

Decanter Gauthier



Épidémiologie

- ✓ 1% des tumeurs malignes
- ✓ Incidence : 3/100000 hab en France
- ✓ Prédominance féminine
- ✓ Formes familiales

- ✓ 80 à 90% de guérison pour les cancers papillaires et vésiculaires



Facteurs de risque

- ✓ Âge < 20ans - > 60 ans
- ✓ Sexe masculin
- ✓ Radiations ionisantes
- ✓ ATCD familiaux
- ✓ ATCD maladie thyroïde : thyroïdite, nodules ou goitre
- ✓ Insuffisance apport iode
- ✓ Obésité ? Tabac ? Hormonal ?



Classification OMS

- ✓ Tumeurs malignes primitives épithéliales
 - Carcinome papillaire
 - Carcinome vésiculaire
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome indifférencié
- ✓ Tumeurs malignes non épithéliales
 - Métastase
 - Lymphome
 - Autre : sarcome ...



Carcinomes papillaire & vésiculaire

1. Papillaire

- Présence de papilles
- Noyau en « grain de café » : allongé & fendu
- Lymphophile : 35 à 65% de N+

2. Vésiculaire

- Polymorphe
- Encapsulé ou invasif
- Dissémination sanguine > ggR



Classification TNM 2002

- ✓ T1 : Tumeur <2cm intra-thyroïdienne
- ✓ T2 : Tumeur >2cm et <4cm intra-thyroïdienne
- ✓ T3 : Tumeur >4cm intra-thyroïdienne ou toute tumeur avec extension extra-thyroïdienne minime
- ✓ T4a : Tumeur de toute taille avec envahissement sous-cutané, larynx, trachée, œsophage ou nerf récurrent
- ✓ T4b : Tumeur avec envahissement du fascia pré-vertébral, des vx médiastinaux ou des carotides



Classification TNM 2002

- ✓ N0 => sur 6 ganglions minimum
- ✓ N1a : pré-trachéal et para-trachéal
- ✓ N1b : cervical ou médiastinal

- ✓ M0
- ✓ M1 : Métastases à distance



Classification TNM 2002

- Stade I : sujet <45ans, TxNxM0 ou sujet >45ans, T1N0M0
- Stade II : sujet <45ans, TxNxM1 ou sujet >45ans, T2N0M0
- Stade III : sujet >45ans T3N0M0 ou T1-3N1aM0
- Stade IVa : sujet >45ans T1-3N1bM0 ou T4aNxM0
- Stade IVb : sujet >45ans T4bNxM0
- Stade IVc : sujet >45ans TxNxM1



Classification histo- pronostique

- ✓ Classe 1 : bien différencié
- ✓ Classe 2 : moyennement différencié
- ✓ Classe 3 : peu différencié
- ✓ Classe 4 : indifférencié

⇒ Papillaire : C1 95% ; C2-3 5%

⇒ Vésiculaire : C1 70% ; C2 30%



Classification AMES

✓ 2 GROUPES :

1. Faible risque :

- M0
- Patients jeunes (H<40ans ; F<50ans)
- Patients âgés avec K<5cm ou papillaire intra-thyroïdien ou vésiculaire invasion minime

2. Haut risque :

- M1
- Patients âgés avec K>5cm ou papillaire extra-thyroïdien ou vésiculaire extra-capsulaire



Classification AGES

- ✓ Calcul d'un score basé sur :
 - Âge
 - Grade ou classe
 - Extra-thyroïdien
 - M1
 - Taille de la tumeur



Moyens thérapeutiques

1. Chirurgie :
 - Thyroïdectomie
 - Curage ganglionnaire
2. Irathérapie
3. Hormonothérapie
4. Radiothérapie externe
5. Chimiothérapie



Chirurgie : quelle thyroïdectomie ?

- ✓ Énucléation, lobectomie partielle :
abandonnées (récidive ↗ ; survie ↘)
- ✓ Isthmolobectomie
- ✓ Thyroïdectomie sub-totale & totale



Totale vs Isthmolobectomie

Totale

vs

Lobectomie

Récidive ↘

Survie ↗ pour $>1,5\text{cm}^*$

Contrôle thyroglobuline

Irathérapie

Sc bilan d'extension

Ré-intervention

Morbidité ↘

Pas de ttt substitutif

Lésions occultes = pas
d'expression clin.

$<5\%$ récurrence thyr

* Udelsman & al, World Journal of Surgery 1996



Totale vs Isthmolobectomie

- ✓ Pour les papillaires : **Russell & al, [*Cancer 1963*], Katoh & al [*Cancer 1992*]** ont mis en évidence une atteinte controlatérale dans >80% des cas
- ✓ Cependant :
 - Tx de récurrence moyenne = 7% dans le lobe controlatéral **Clark & al [*Endoc Surg Thyr & Parath Glands 1985*]**
 - 5 à 25% de récurrence **Udelsman & al, [*W J Surgery 1996*]**



Critères pour une Isthmolobectomie

- ✓ < 1cm papillaire et < 2cm vésiculaire
- ✓ Atteinte uni-focale
- ✓ Intra-thyroïdien (capsulaire pour vésiculaire)
- ✓ Pas d'atteinte ganglionnaire



Chirurgie : quel curage ?

✓ CENTRAL :

⇒ De l'os hyoïde aux vx médiastinaux, limité latéralement par les jugulaires internes

✓ LATERAL :

⇒ Curage jugulo-carotidien fonctionnel

✓ ETENDU :

⇒ Sus-claviculaire, médiastinal (sternotomie) ou spinal



Curage – papillaire (1)

- Cancers lymphophiles (35 à 65% N+)

- Curage central
 1. Systématique : Schlumberger [*N Engl J Med 1998*] ; ...morbidité ↗
 - Méta ggR moins sensibles à l'irathérapie
 - Diminution de la récidence (mais survie =)
 - Évite un curage central secondaire (morbidité +++)
 2. D'autres préfèrent l'exérèse des gg suspects +/- curage central si extempo +



Curage – papillaire (2)

- ✓ Curage latéral : toujours fonctionnel
 - Seulement si gg suspects (*pour la plupart*)
 - Picking (*pour d'autres*)
 - Systématique des parties moyenne & basse puis haut si extempo + (*pour d'autres*)



Curage - vésiculaire

- ✓ Cancer moins lymphophile (10% N+)
- ✓ Curage non systématique, seulement si ganglions suspects



Cas particulier : ... micro-carcinome

- ✓ Carcinome < 1cm

- ✓ 3 situations :
 - Localisation unique : IL ou TT selon équipes & pas de curage
 - Atteinte multiple : TT +/- curage selon équipes
 - Unique avec ADP métastatique : TT + curage



Irathérapie (1)

- ✓ 4 à 6 semaines après chirurgie
- ✓ Pour résidu faible & TSH élevée
- ✓ Intérêt diagnostique, thérapeutique et suivi
- ✓ Difficultés :
 - Volume résiduel difficile à quantifier
 - Période biologique et répartition variables dans le tissu tumoral



Irathérapie (2)

✓ Indications :

- Totalisation avec résidu de faible importance
- Métastases à distance
- Stade II-III du TNM
- Type histologique défavorable (papillaire C haute ou columelle, vésiculaire invasif et classe 3)
- <18ans
- Thyroglobuline élevée 3 mois après chirurgie

✓ Pas d'avantages pour $K < 1,5\text{cm}$



Hormonothérapie

- ✓ L-thyroxine
- ✓ À vie
- ✓ Objectif : inhiber sécrétion de la TSH
⇒ $TSH < 0,01 \text{ mU/L}$
- ✓ Diminue les rechutes
- ✓ À arrêter 6 semaines avant irradiation



Radiothérapie externe

- ✓ Cervicale & médiastinale
- ✓ Récidive locale du patient âgé, tumeur peu différenciée, invasive, ne fixant pas l'iode
Samaan & al [J Clin Endoc Metab 1992]



Chimiothérapie

- ▼ Chimiorésistance
- ▼ Seulement pour les formes peu différenciées (classe 3)



Suivi & surveillance

- ✓ 2 objectifs :
 - Contrôler l'hormonothérapie
 - Dépister les récives

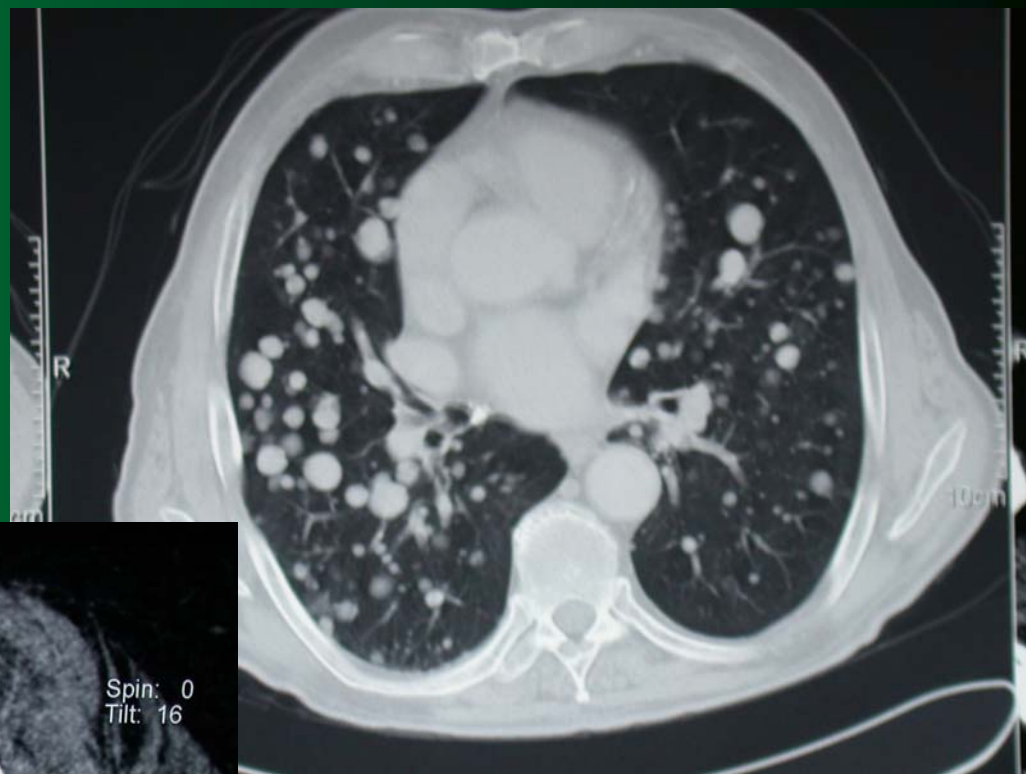
- ✓ Revu à 2 mois avec : Rx thorax, T3T4, TSH, thyroglobuline (si TT)

- ✓ Scintigraphie corps entier à 1 an



Traitement des récurrences et des métastases

- ✓ Reprise chirurgicale par abord électif
- ✓ Irathérapie
- ✓ Radiothérapie externe





Carcinome médullaire

- ✓ Origine neuro ectodermique ; cellules C
- ✓ Rare ; 5 à 15% K thyroïdiens

- ✓ Sporadiques : 75%
- ✓ Familiales : 25%
 - NEM IIa : 16% (20 à 30 ans)
 - NEM IIb : 1% (<20 ans)
 - F-MTC : 8% (40 à 60 ans)

- ✓ Marqueur biologique sanguin : **CALCITONINE**



Carcinome médullaire

- ✓ Histologie : difficile...polymorphisme cellulaire et architectural / stroma amyloïde (75% des cas)
- ✓ Marqueurs Immuno-histo-chimiques : calcitonine, chromogranine A, coloration de grimelius +/- ACE



Moyens thérapeutiques

SEULEMENT après avoir :

- Éliminé un phéochromocytome
- Réalisé une enquête familiale

1. Chirurgie :
 - Thyroïdectomie
 - Curage ganglionnaire
2. Hormonothérapie
3. Radiothérapie externe
4. Chimiothérapie



Chirurgie : thyroïdectomie


Toujours totale



Chirurgie : curage

- ✓ Envahissement ggR 25 à 60%

- ✓ **Central** : systématique
- ✓ **Latéral** :
 - SPORADIQUE : Curage homolatéral au minimum ; bilatéral pour certains
 - FAMILIALE : Curage bilatéral systématique



Cas particulier : ... micro-carcinome

- ✓ Carcinome < 1 cm
- ✓ Thyroïdectomie totale + curage central
- ✓ Si curage central + \Rightarrow curage jugulo-carotidien bilatéral



Hormonothérapie

- ▼ L-thyroxine
- ▼ Traitement substitutif



Chimiothérapie

- ✓ Chimio-résistance
- ✓ Immunothérapie : Ac anti ACE **Chatal**
& al, [*J Clin Oncol* 2006]
⇒ Amélioration de la survie



Radiothérapie externe

✓ Cervicale & médiastinale

✓ Peu efficace pour la plupart...

1. En adjuvant :

⇒ ↘ récidence à 10 ans chez sujets à haut risque *

2. Après progression locale :

⇒ stabilisation tumorale chez patients inopérables &
↘ 2 à 4 x la récidence chez patients à CT élevée
avec chir complète **

* Brierley, *Thyroid* 1996

** Fersht & al, *Thyroid* 2001 – Schumberger & al, *Eurotext* 1991



Suites & surveillance

- ✓ Calcitonine post-opératoire
(l'ACE ne se normalise qu'en 2 mois)
- ✓ Test à la pentagastrine à 6^o semaine
puis annuellement
- ✓ Chirurgie correcte & calcitonine basale
indélectable et test pentagastrine négatif => pas
de bilan d'extension, dosage bi-annuel calcitonine
- ✓ Chirurgie difficile ou calcitonine élevée : échog
cervicale, scanner cervico-thoraco-abdominal &
Sc osseuse, TEP scan



Chirurgie prophylactique

- ✓ Porteur de la mutation et calcitonine normale
 - NEM IIa => thyroïdectomie totale à 5 ans
 - NEM IIb => thyroïdectomie totale à 1 an
 - F-MTC => dès calcitonine augmentée ou test pentagastrine positif



Bibliographie

- ✔ Brennan & al ; Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome ; Mayo Clin Proc 1991
- ✔ Udelsman & al, Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma ; W Journal of Surgery, Jan 1996
- ✔ Russell & al, Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination & clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands , Cancer, Nov 1963
- ✔ Katoh & al ; Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients; Cancer, sep 1992
- ✔ Schlumberger, Thyroid tumor 2004
- ✔ Clark & al ; Endoc Surg Thyr & Parath Glands 1985
- ✔ Schlumberger Papillary and follicular thyroid carcinoma ; N Engl J Med, Jan 1998
- ✔ Samaan & al ; The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients ; J Clin Endoc Metab ; sep 1992
- ✔ Chatal & al, Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group ; J Clin Oncol, apr 2006
- ✔ Brierley & al ; Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control ; Thyroid, aug 1996
- ✔ Fersht & al, The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer; Thyroid, dec 2001
- ✔ Schumberger, Eurotext 1991