



# Cancer médullaire de la thyroïde: diagnostic, traitement et aspects génétiques

Réunion de DESC/SCVO

Jeudi 24 juin 2004

T. Desurmont CHU de Poitiers

# Introduction

## ☆ Cancer médullaire de la thyroïde ( CMT):

- tumeur rare décrite par Hazard en 1959
- représente 5 à 10% de l'ensemble des cancers de la thyroïde
- 0,6 à 1,3% de la pathologie nodulaire

## ☆ Développé à partir des cellules C de la thyroïde

↳ production de calcitonine

## ☆ Plusieurs particularités:

- envahissement ganglionnaire précoce
- pronostic intermédiaire entre K anaplasique et K différencié
- existence de formes sporadiques et de formes familiales à transmission autosomique dominante

# Physiopathologie

## ⊙ Cellules C de la thyroïde:

- . Origine neuro-ectodermique
- . Situées à la jonction tiers moyen – tiers sup. de chaque lobe
- . Moins de 1% des cellules thyroïdienne
- . Produisent de la thyrocalcitonine

## ⊙ CMT: - 75% de formes sporadiques = découverte fortuite

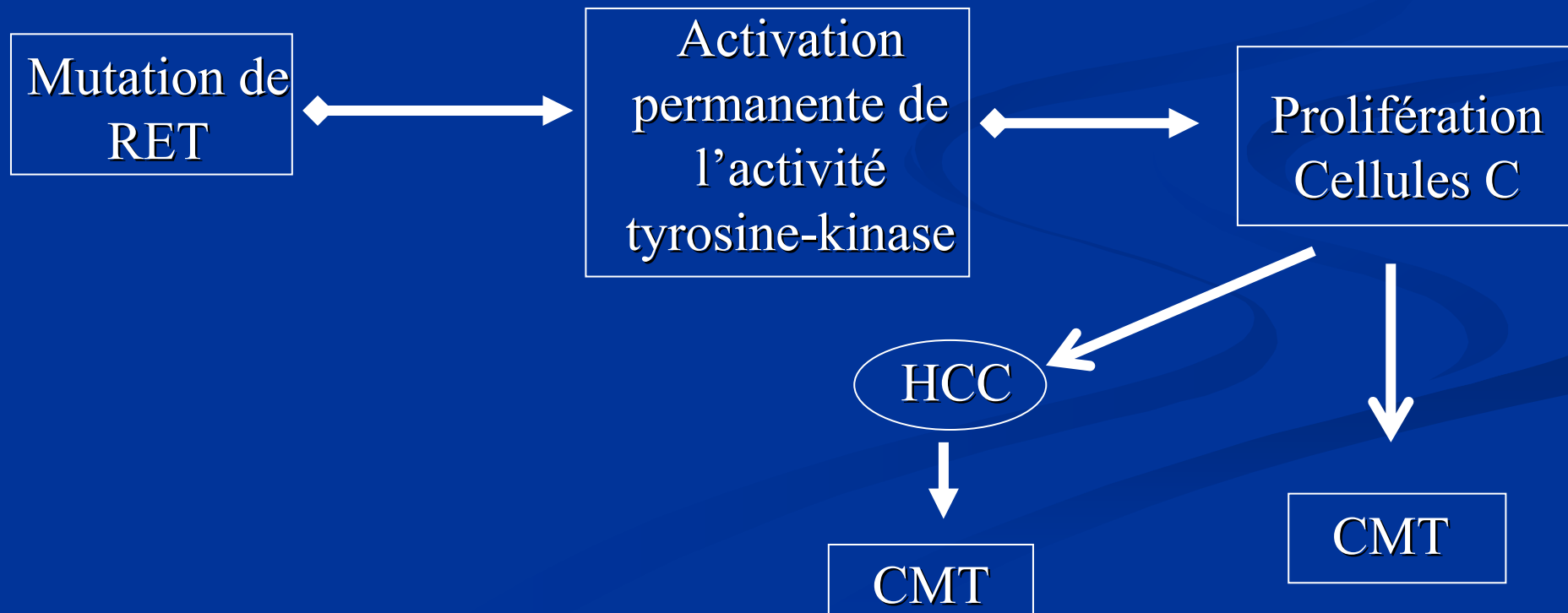
- 25% de formes familiales =

- . Familial MTC ( FMTC): 35%
- . NEM 2A: 60%
- . NEM 2B: 5%

# Aspect génétique

⌘ Formes familiales:

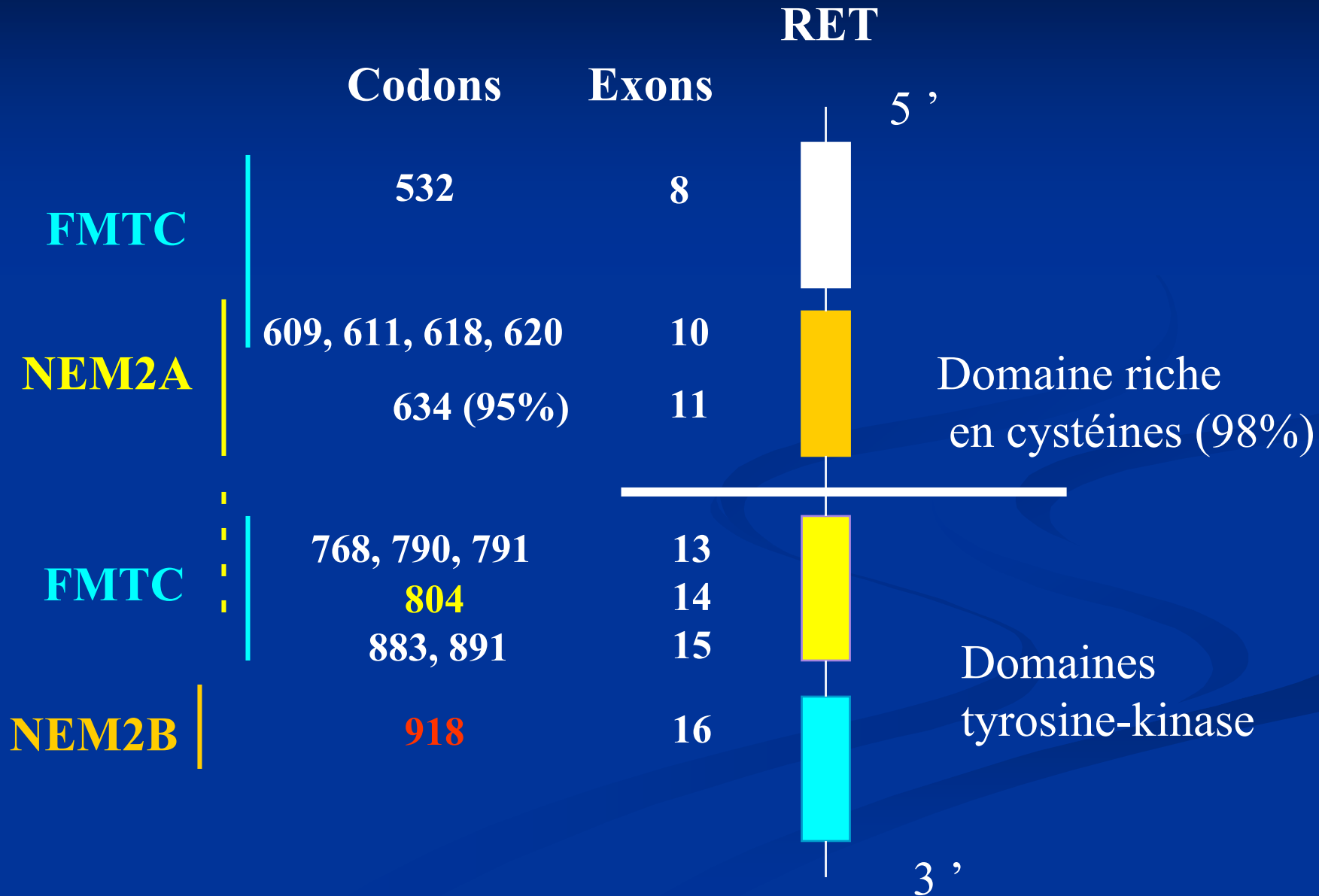
- mutation du gène RET porté sur le chromosome 10 en région centromérique
- RET = proto-oncogène codant pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine-kinase



# Aspect génétique

- ⌘ Mutations autosomiques dominantes avec pénétration proche de 100%
  - ↳ recherche de mutation de RET systématique devant tout CMT ( + enquête familiale)
  
- ⌘ Forte relation génotypes-phénotypes:
  - NEM 2A: mutation du codon 634 (exon 11) dans 95% des cas
  - NEM 2B: mutation du codon 918 ( exon 16) dans 97% des cas
  - FMTC : mutations ponctuelles le long du gène RET
  
- ⌘ Existence d'une valeur prédictive pour certaines mutations

# Mutations du gène RET



# Présentation clinique

- Anamnèse familiale +++
- diagnostic clinique:
  - Nodule de la thyroïde non spécifique (75%)
  - Nodule cliniquement malin ( 10%)
  - goitre hétéro-multinodulaires
  - adénopathie cervicale isolée
- ✓ Diarrhée motrice et flush:
  - . pathologie maligne déjà évoluée
  - . Rares
- ✓ Situation du nodule à l'union tiers moyen- tiers sup. évoque une forme familiale

# Diagnostic para-clinique

- 1: absence de spécificité échographique ou scintigraphique
- 2: **Cytoponction:** . Révèle le caractère malin du nodule  
. Diagnostic de CMT difficile  
. Nécessite immuno-marquage à la calcitonine
- 3: **dosage de la calcitonine:** ( normale  $\leq 10\text{pg/ml}$ )
  - permet un diagnostic pré-opératoire
  - absence de consensus sur dosage systématique
  - faux positifs si: autre tumeur neuro-endocrine, thyroïdite de Hashimoto, dialysé chronique...

Doit être confirmé par un deuxième dosage et un test de stimulation à la pentagastrine

# Diagnostic para-clinique

4/ test de stimulation à la pentagastrine: (normale  $\leq 50$  pg/ml)

- CT  $\geq 150$ pg/ml : CMT certain
- $50 \leq$  CT  $\leq 150$  pg/ml : CMT ou HCC
- CT non stimulée élevée + test pg positif : CMT certain

⇒ Permet le diagnostic et le suivi de la maladie

5/ ACE: suivi de la maladie ++

6/ **Bilan d'extension:**

- échographie cervicale: ADNP ?
- TDM cervico-médiastinal
- TDM hépatique et pulmonaire

# Diagnostic

Près de 50 % des cas sont diagnostiqués en per ou post opératoire

⇒ Intérêt d'un diagnostic de certitude anatomo-pathologique

➤ Diagnostic difficile:

- Aspect cellulaire bigarré
- Architecture polymorphe
- Stroma de type amyloïde

évoquent un CMT

- Immunomarquage des marqueurs de type neuroendocrine ( CT, Chromogranine A) valide le diagnostic
- Existence de formes mixtes médullaires et vésiculaires
- Hyperplasie à cellules C et bilatéralité orientent vers un K familial

# Dépistage d'une NEM

- Systématique en pré-opératoire
- Dépistage clinique
- **NEM 2A**: phéochromocytome →
  - méthoxyamines urinaires
  - méthoxyamines plasmatiques
  - cathécholamines plasmatiques
  - + . TDM surrénalien ou IRM
  - . scintigraphie au MIBG

Hyperparathyroïdie → calcémie, phosphorémie

- **NEM 2B**: dépistage phéo. + rechercher un aspect marphanoïde  
une ganglioneuromatose

# Traitement des cas sporadiques

## ➤ Selon le GETC:

→ Thyroïdectomie totale ( 30% de K bilatéraux)

→ Curage extensif :

- Cervical central et prétrachéal de l'os hyoïde au dôme aortique
- Latéral jugulo-carotidien et spinal homolatéral en l'absence d'ADNP macroscopiquement visible

➤ Protocole très discuté: intérêt d'un curage bilatéral systématique?

➤ Micro-CMT: → maximaliste: identique au CMT > 10 mm

→ minimaliste : lobo-isthmectomie

+ curage central ± latéral homolatéral

# Traitement des formes familiales

- ☆ Traitement premier d'un phéochromocytome associé
- ☆ Thyroïdectomie totale systématique (micro et macro CMT)
  - + curage central
  - + curage latéral bilatéral

# Traitement des CMT dépistés par analyse moléculaire

= principe de la thyroïdectomie prophylactique

- ✓ NEM 2A: - mutation du codon 634 → Micro-CMT précoces
  - Thyroïdectomie totale avant 6 ans
  - + curage central
  - ± curage latéral bilatéral si envahissement ganglions centraux
  
- ✓ NEM 2B: CMT agressif → Thyroïdectomie avant âge de 1 an
  - + curage central
  
- ✓ FMCT: - expression variable selon le type de mutation
  - chirurgie dès que test à pentagastrine > normale

# Attitude chirurgicale devant une maladie résiduelle

☆ Si métastases à distance:

- reprise chirurgicale non indiquée
- discuter autres traitements

☆ Hypercalcitoninémie résiduelle et geste chirurgical initial incomplet :

- totalisation et curage comme en chirurgie de 1ère intention
- curage complémentaire par cervicotomie ± sternotomie si ADNP persistante

☆ Hypercalcitoninémie résiduelle avec chirurgie satisfaisante et absence de métastases localisables:

- discuter radiothérapie cervico-médiastinale
- surveillance biologique

# Traitements complémentaires

- ✓ Chimiothérapie: - si forme métastatique  
- peu efficace
- ✓ Radiothérapie: - si récurrence cervico-médiastinale ou si résidu tumoral non accessible à la chirurgie  
- en cours d'évaluation
- ✓ Irathérapie I 131: - pour les rares tumeurs mixtes

# Conclusion

- ☆ Amélioration du pronostic grâce au dépistage systématique des formes familiales
- ☆ Survie à 10 ans: de 78 à 86%
- ☆ normalisation post-opératoire de la CT de base et stimulée  
= facteur de bon pronostic ( 97,7% de survie à 10 ans)
- ☆ le pronostic dépend du stade anatomoclinique et de la qualité du geste chirurgical initial
- ☆ Intérêt du dosage de calcitonine pré-opératoire

# bibliographie

- Niccoli-Sire P. et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutation? *Surgery* 2003;134:1029-37.
- Hamy A. et al. Importance du curage ganglionnaire dans les macrocarcinomes médullaires de la thyroïde. *Ann. Chir* 2003;128:447-451.
- Bauters C. et al. Néoplasie endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher? Apports récents de la génétique. *Rev. Med. Int* 2003;24:721-729.
- Proye C. Cancers médullaires de la thyroïde: hypercalcitoninémie persistante après chirurgie, réinterventions-résultats. *Ann Chir* 2003;128:289-292.
- GTE. Cancer médullaire de la thyroïde et Néoplasies endocriniennes multiples de type 2. janvier 2003.
- Peix JL et al. Curages cervicaux et cancers thyroïdiens. *Ann Chir* 2003;128:468-474.
- Guliana JM et al. Cancers médullaires de la thyroïde. *Encycl Med Chir, Endocrinologie-nutrition*, 10-008-B-10,2001,15p.
- Modigliani E. et al. Diagnostic and treatment of medullary thyroid cancer. *Bai Clin Endoc and Metab* 2000;14(4):631-649.
- Fleming JB. Et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230(5)697-707.