

Démarche diagnostique devant un nodule thyroïdien indications thérapeutiques

DESC/SCVO Poitiers 2010

CHU POITIERS

Geoffrey GOUDARD

Généralités

■ Définition

- tuméfaction cervicale inférieure, mobile à la déglutition avec le reste du corps thyroïde.

■ Prévalence

- Clinique : 2 à 4%
- Échographique : 20-30%
- Autopsique : 50%

■ FdR

- Femme (F/H : 6,6)
- Fréquence > avec l'âge
- Carence iodée

histologie

■ Pseudo-nodules :

→ Hyperplasie nodulaire

- Fréquent +++

■ Tumeurs bénignes

- Adénomes folliculaires

- Tumeurs trabéculaires hyalinisantes

■ Tumeurs malignes

- Carcinome papillaire 80%

- Carcinome vésiculaire 15%

- Carcinome indifférencié (anaplasique) 2%

- Carcinome médullaire 3%

Tableau 1.

Classification des tumeurs de la thyroïde (OMS, 2004).

<u>Carcinomes de la thyroïde</u>
Carcinome papillaire
Carcinome vésiculaire
Carcinome peu différencié
Carcinome indifférencié ou anaplasique
Carcinome à cellules squameuses
Carcinome mucoépidermoïde
Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie
Carcinome mucineux
Carcinome médullaire de la thyroïde
Carcinome mixte médullaire et folliculaire
Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation pseudothyroïdienne (SETTLE)
Carcinome avec différenciation pseudothyroïdienne (CASTLE)
<u>Adénomes thyroïdiens et tumeurs apparentées</u>
Adénome folliculaire
Tumeur trabéculaire hyalinisante
<u>Autres tumeurs thyroïdiennes</u>
Tératome
Lymphome et plasmocytome primaires
Thymome ectopique
Angiosarcome
Tumeur des cellules musculaires lisses
Tumeur des gaines nerveuses
Paragangliome
Tumeur fibreuse solitaire
Tumeur folliculodendritique
Histiocytose langerhansienne
Tumeur secondaire de la thyroïde

Cancers thyroïdiens

- 5% des nodules sont des cancers
- Incidence en augmentation :
 - 4000 nouveaux cas par an
- Sexe ratio : F/H = 3
- Taux mortalité : 5%
- Survie à 10 ans :
 - papillaire : 93% / vésiculaire : 85% / anaplasique 13%
- FdR :
 - radiations ionisantes
 - antécédents familiaux de néoplasie thyroïdienne
 - antécédents personnels pathologie bénigne thyroïdienne

Problématique

- La découverte d'un nodule thyroïdien pose le problème du dépistage du cancer thyroïdien!
 - seuls 5 à 10 % des nodules opérés sont des cancers
 - intérêt de traiter un cancer thyroïdien au stade précoce de nodule isolé sans métastases.

Conduite diagnostique 1

■ Interrogatoire

- Age, sexe
- Antécédents personnel irradiation (hodgkin, néo du sein/ORL)
- Antécédents familiaux pathologie thyroïdienne (hyperparathyroïdie, cancer thyroïdien) ou maladie générale (phéochromocytome)
- Signes fonctionnels généraux (asthénie, diarrhée motrice, flush)
- Signes dysfonction thyroïdienne

■ Examen clinique

- Palpation cervical avec déglutition (taille, consistance)
- Triade dysphonie, dysphagie, dyspnée
- Adénopathies
- CBH

Conduite diagnostique 2

■ Biologie (1)

■ TSH

- Systématique
- Recherche d'une dysthyroidie sous jacente :
 - Effondrée : nodule prétoxique ou toxique
 - Élevée : hypothyroidie (thyroidite), nodule malin?
 - Normale : nodule froid malin?

■ T3/T4

- Inutile si TSH normale
- Si TSH anormale pour recherche une dysthyroidie clinique

Conduite diagnostique 2

■ Biologie (2)

■ Thyroglobuline

- Inutile dans la prise en charge initiale d'un nodule

■ Calcitonine

- Pas de dosage systématique selon les recommandations de l'ANDEM
- Dépistage précoce et sensible d'un cancer médullaire et adaptation de la prise en charge thérapeutique.^{1,2}
- Systématique pour de nombreuses équipes!

Conduite diagnostique 3

Imagerie

■ Échographie

- 1er examen morphologique a demander devant toute anomalie clinique de la thyroïde
- Avantages : innocuité, simplicité
- inconvénients : - opérateur dépendant
 - pas de diagnostic de certitude (aucune signe spécifique)
- Réalisation et compte rendu type bien codifié¹ :
 - Mode B temps réel et doppler
 - Coupes longitudinales et transversales des 2 lobes et isthme
 - Recherche adénopathie, retentissement trachée, caractère plongeant
 - Caractéristiques nodule et parenchyme adjacent
 - Schéma récapitulatif

1 ANDEM. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Ann Endocrinol, 1996

Conduite diagnostique 3

Imagerie

■ Caractéristiques nodule

- Siège

- Taille : moins de 1cm/entre 1 et 3 cm/plus de 3 cm

- Echostructure :

-liquide (3 à 10% des cas) anéchogène très rarement cancéreux.

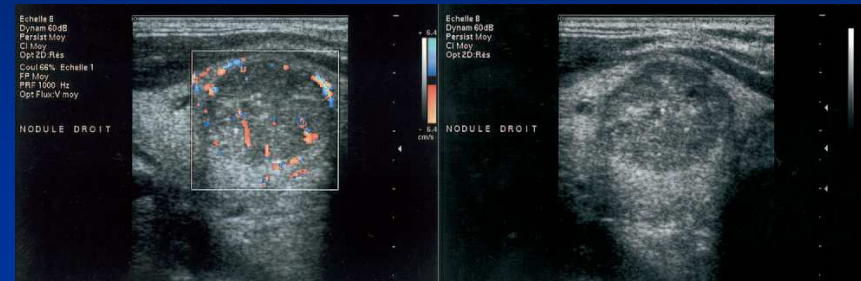
- Mixtes (50 % des nodules), 10 à 20 % de ces nodules seraient cancéreux

-solides : (40 % des nodules) dont l'échogénéicité peut être :

- hypoéchogène (40 à 60 % des nodules). Un nodule solide hypoéchogène est un cancer dans 46 à 63% des cas.
- isoéchogène (3 à 20 % des cas). Son risque de malignité est moins bien documenté (7 à 25 % selon les séries)
- hyperéchogène (10 à 20 % des nodules) est rarement malin (1,3 à 4 %).

- Vascularisation

- Adénopathie associée



Conduite diagnostique 3

Imagerie

signes échographiques évocateurs de malignité d'un nodule thyroïdien

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Microcalcifications	26.1 - 59.1	85.8 - 95	24.3 - 70.7	41.8 - 94.2
Hypoéchogénéicité	26.5 - 87.1	43.4 - 94.3	11.4 - 68.4	73.5 - 93.8
Contours irréguliers ou absence de halo	17.4 - 77.5	38.9 - 85	9.3 - 60	38.9 - 97.8
Solide	69 - 75	52.5 - 55.9	15.6 - 27	88 - 92.1
Vascularisation intranodulaire	54.3 - 74.2	78.6 - 80.8	24 - 41.9	85.7 - 97.4
Plus haut que large	32.7	92.5	66.7	74.8

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

Conduite diagnostique 3

Imagerie

■ Scintigraphie

- Permet de différencier nodules froids à risque de cancer des nodules chauds exceptionnellement cancéreux
- Le caractère non fixant n'est pas spécifique et prédictif du caractère malin du nodule
- Pas d'indication en première intention dans le bilan d'un nodule thyroïdien.
- A réaliser en cas de TSH abaissée :
 - Nodule chaud
 - Nodule froid au sein d'un goitre chaud (basedow, goitre multinodulaire)

Conduite diagnostique 3

Imagerie

■ TDM/IRM

- Pas d'information supplémentaire par rapport à l'échographie
- Pas d'utilité en pratique dans le dépistage et caractérisation d'un nodule sauf si extension thoracique de la thyroïde et/ou signes compressifs

■ TEP scan

- Fixation des nodules cancéreux de plus de 1 cm
- Pas de caractère spécifique des nodules cancéreux
- Pas d'utilité en première intention

Conduite diagnostique 4

cytoponction

Examen le plus performant actuellement pour diagnostiquer un nodule cancéreux

■ Objectifs :

- éviter d'opérer les nodules bénins
- Limiter les faux négatifs

■ Avantages :

- Simple, peu couteux, non invasifs et peu effets indésirables

■ Inconvénients :

- Opérateur dépendant+++ , contre-indiqué si anticoagulant

Conduite diagnostique 4

cytoponction

■ Technique :

- En salle de consultation
- Sous repérage échographique
- Anesthésie locale
- Ponction à l'aiguille fine (25/27 gauge)
- 2 à 4 passages par nodule
- Critères de qualité :
 - + de 5 amas cellulaires interprétables par ponction



■ Indications :

- Nodule froid (TSH normale ou non fixant à la scinti)
- De plus de 1 cm
- pas un kyste pur, ni un nodule hyperéchogène avec un halo complet
- Contours mal limités, angulaires ou spiculés
- Hypoéchogène et solide
- Microcalcification
- Vascularisation centrale isolée

Conduite diagnostique 4

cytoponction

■ Résultats

Table II. *Distribution of cytological results and corresponding data concerning benign and malignant histological diagnoses*

	Total no. (n = 155)	Histological diagnosis	
		Benign (n = 138)	Malignant (n = 17)
Cytological results:			
Benign	82	79	3
Suspicious	29	23	6
Malignant	19	12	7
Inadequate sample	25	24	1

Sensibilité : 81%

Spécificité : 69%

VPN : 96%

VPP : 27%

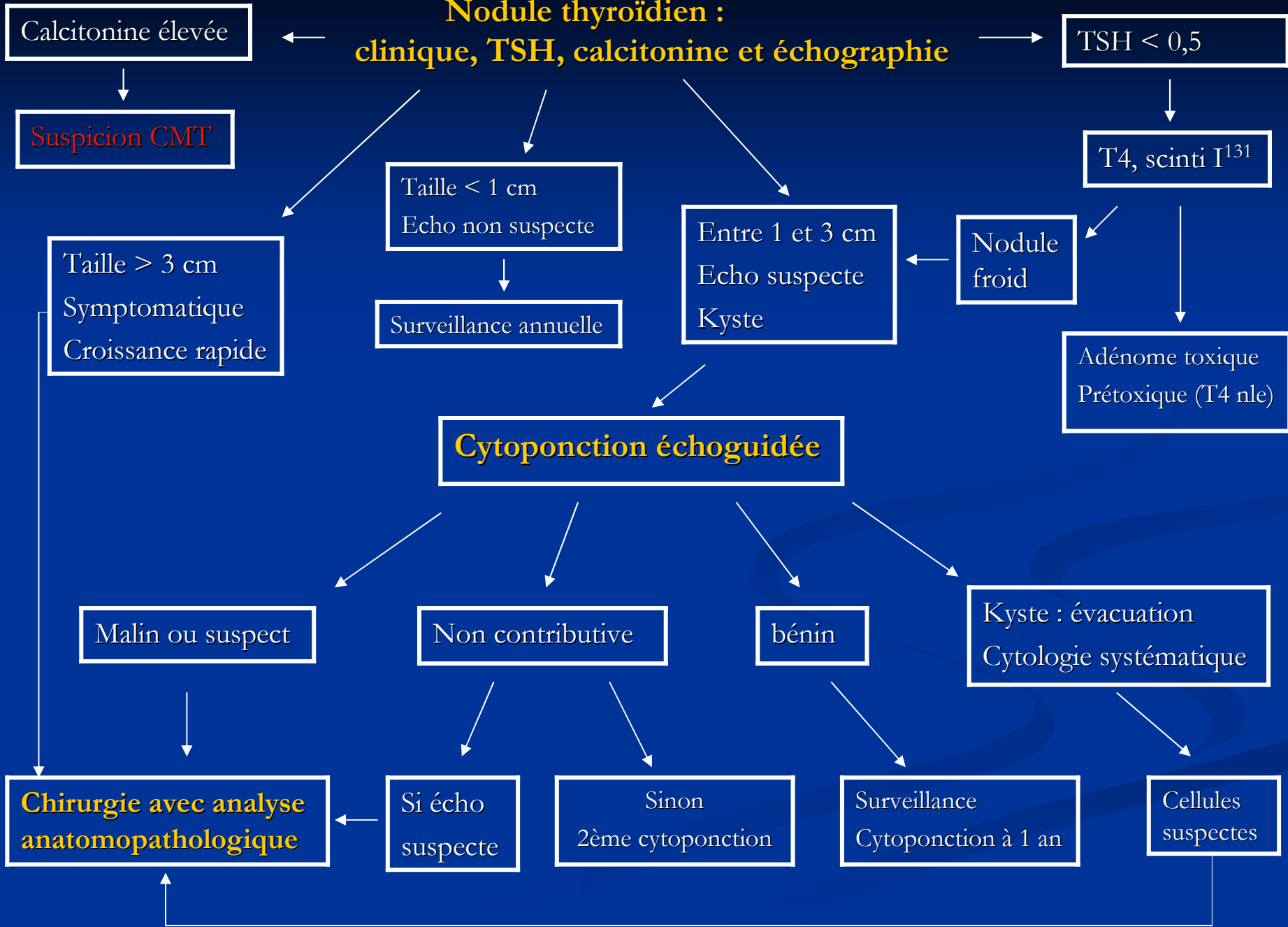
Conduite diagnostique 4

cytoponction

■ Résultats

- Bénin :
 - 60 à 70% des cas
 - 2 à 4% de faux négatifs
- Malin :
 - environ 5% des cas
 - cancer dans plus des 90% à l'histologie définitive
- Suspect :
 - 10 à 20% des cas
 - 20 à 50% de cancer
- Non contributif :
 - 15 à 20%
 - 13 à 18% de cancer

Nodule thyroïdien : clinique, TSH, calcitonine et échographie



Thérapeutique cancer différencié

■ Chirurgie

■ Thyroïdectomie totale de principe car :

- Possibilité de complément isotopique
- Surveillance par dosage thyroglobuline

→ Nodule malin connu en préopératoire :

- Thyroïdectomie totale d'emblée

→ Nodule suspect ou symptomatique

- Isthmolobectomie avec analyse extemporané
+/- totalisation si malin

■ Si diagnostic postopératoire, totalisation systématique sauf si

- Micro cancer de moins de 1 cm
- Paralysie récurrentielle post opératoire

Thérapeutique cancer différencié

■ Chirurgie : curage ?

- Exploration chirurgicale systématique chaînes latérales et centrales en per opératoire
- Pas de bénéfice en l'absence d'adénopathie suspecte :
 - pas de bénéfice sur risque de récurrence
 - meilleur staging
- Seulement si adénopathie suspecte pré ou per opératoire
 - Curage central (1er relais) et latéral
- Si ré intervention pour totalisation, curage de la loge initialement disséqué contre-indiqué car morbidité élevée

Thérapeutique cancer différencié

■ Totalisation isotopique

■ But

- Détruire tissu thyroïdien restant pour facilité surveillance par dosage thyroglobuline sérique

Indications de la totalisation isotopique

Consensus : pas de totalisation isotopique car pas de bénéfice démontré

Patients à très faible risque évolutif : pT1 ≤ 10 mm, unifocal, N0-Nx, M0-Mx

Consensus : totalisation isotopique par au moins 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes

Patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et 4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1).

Pas de consensus : nécessité de la totalisation isotopique ? quelle activité ? quelle stimulation ?

Patients à risque intermédiaire: tous les autres cas

Thérapeutique cancer différencié

■ Totalisation isotopique

■ Contre-indications

- Grossesse et allaitement

■ modalité

- Arrêt apports iodés 2 semaines avant
- Stimulation thyrocytes :
 - . par sevrage en hormone avec taux TSH $> 30\text{mU/l}$
 - . TSH recombinante (thyrogen)
- Scintigraphie :
 - . Pré thérapeutique : poser éventuellement indication IRA thérapie
 - . Post-thérapeutique : reliquats thyroïdiens et métastases ganglionnaires régionales ou à distance

Thérapeutique cancer différencié

■ Hormonothérapie postopératoire

- Systématique à tout patient avec néoplasie thyroïdienne
- But :
 - Assurer besoin hormone
 - Freinage du résidu cancéreux sous l'influence de la TSH (hormonodépendance du cancer thyroïdien)
- Modalités :
 - LT4, dosage 2microg/kg/j
 - Adaptation dose en fonction signe clinique d'hyperthyroïdie
- Objectifs :
 - TSH < 0,1mU/L si résidu tumoral
 - 0,1 < TSH < 0,5mU/L si rémission complète avec K à ht risque
 - K en rémission à faible risque, TSH normale (dose substitutive)

Cancer médullaire thyroïde (CMT)

■ Généralités

- 1 à 2% des nodules thyroïdiens, 5 à 10% des cancers de thyroïde
- 30% formes familiales (NEM2 a, b)
- Développé à partir cellules C para folliculaires thyroïdiennes
- Survie à 10 ans : 80% à 95%

■ Diagnostic

- Dépistage génétique
- Diarrhées et flushs
- Adénopathies ou métastases (20% des cas)
- Nodule thyroïdien clinique confirmé par l'échographie :
 - . Nodule tissulaire, rarement pseudo kystique
 - . Hypoéchogène
 - . Mal limité
 - . Adénopathies associées dans 40% des cas

Cancer médullaire thyroïde

(CMT)

■ biologie

- TSH, T4 nl
 - calcitonine élevée
 - . Normale < 10 pg
 - . > 100 pg = CMT
 - . Entre 10 et 100 pg : éliminer faux positif
- test à la pentagastrine :

Interprétation en fonction de l'anamnèse et de l'imagerie

- Si doute : cytoponction

■ Bilan préopératoire

- Éliminer un phéochromocytome+++
- Bilan extension systématique si calcitonine > 100 pg ou signe extension clinique
 - TDM cervico thoracique (adénopathies, méta pulm)
 - TDM ou echo abdo (méta hépatiques)
 - +/- scintigraphie osseuse si symptômes

Tableau 1
Étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational)
en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP) Gastrite fundique atrophique, gastrinome Insuffisance rénale Patients dialysés : 25 % Non dialysés : 20 % Hypercalcémie ? ^a Tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules Carcinoïde bronchique et digestif Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goîtres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles

Tableau 2
Interprétation du test à la pentagastrine (Pg)

Valeur du pic de CT après Pg (pg/ml)	
< 10	Normal
< 30	96 % des témoins adultes sains
30-50	4 % des témoins adultes sains
50-100	Possible CMT Autres pathologies thyroïdiennes
> 100	Probable CMT

Cancer médullaire thyroïde (CMT)

■ Traitement

- Cancer lymphophile+++
- Pronostic dépend directement de la qualité de l'exérèse initiale+++
- Thyroïdectomie totale avec curage central et latéro-cervical homolatéral en l'absence d'adénopathies envahie pour les formes sporadiques
- Sinon curage bilatéral
- Pas d'efficacité des autres traitements

■ Surveillance

- Clinique et biologique (calcitonine)/an
- Exérèse complète si calcitonine postopératoire inférieure à 10 pg
- Dosage calcitonine après pentagastrine si calcitonine de base normale

Conclusion

- Pathologie fréquente touchant les patients de tous les âges.
- L'enjeu est de dépister le plus précocement possible les cancers parmi tous les nodules bénins pour améliorer la survie sans récurrence.
- Place prépondérante de l'échographie et de la cytoponction pour opérer le moins possible de nodule bénin et ne pas négliger un nodule cancéreux.
- Le dosage de la calcitonine doit être systématique pour le dépistage précoce du CMT.
- Le seul moyen d'avoir le diagnostic de certitude reste la chirurgie pour l'analyse histologique définitive.

Bibliographie

- ANDEM. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *Ann Endocrinol*, 1996, 57:526-535
- Frates MC, Benson CB, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 2005, 237:794-800
- Cancer médullaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie* 2007 , 68 : 325-331
- Conférence de consensus 2007. Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire
- Sadoul J L. Nodule du corps de la thyroïde. EMC endocrinologie et nutrition
- Leenhardt. Cancers de la thyroïde. EMC endocrinologie et nutrition 2005
- Cohen R. Cancers médullaire de la thyroïde. EMC endocrinologie et nutrition 2008
- *SabelMS, Haque D, Velasco JM, Staren ED. Use of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. Am Surg.1998 Aug; 64 (8): 738-41*
- Leenhardt L, Menegaux F, Fran B, Delbot T, Mansour G, Hoang C, Guillausseau C, Aurengo H, Le Guillouzic D, Turpin G, Aureng A, Chigot JP, Hejblum G.
Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation
Eur J Surg. 2002; 168 (4) : 236-41

Thérapeutique cancer différencié

■ Surveillance

■ Thyroglobuline (Tg)

- Taux indétectable après traitement radical
- Marqueur sensible et spécifique tissu thyroïdien
- Augmentation sensibilité par rhTSH avant dosage
- Dosage à 6 mois (pas avant car Tg sérique détectable jusqu'à 3 mois après traitement initial)
- Nécessité dosage associé Ac anti-Tg (peut négativer le taux Tg alors qu'il existe une récurrence)

Thérapeutique cancer différencié

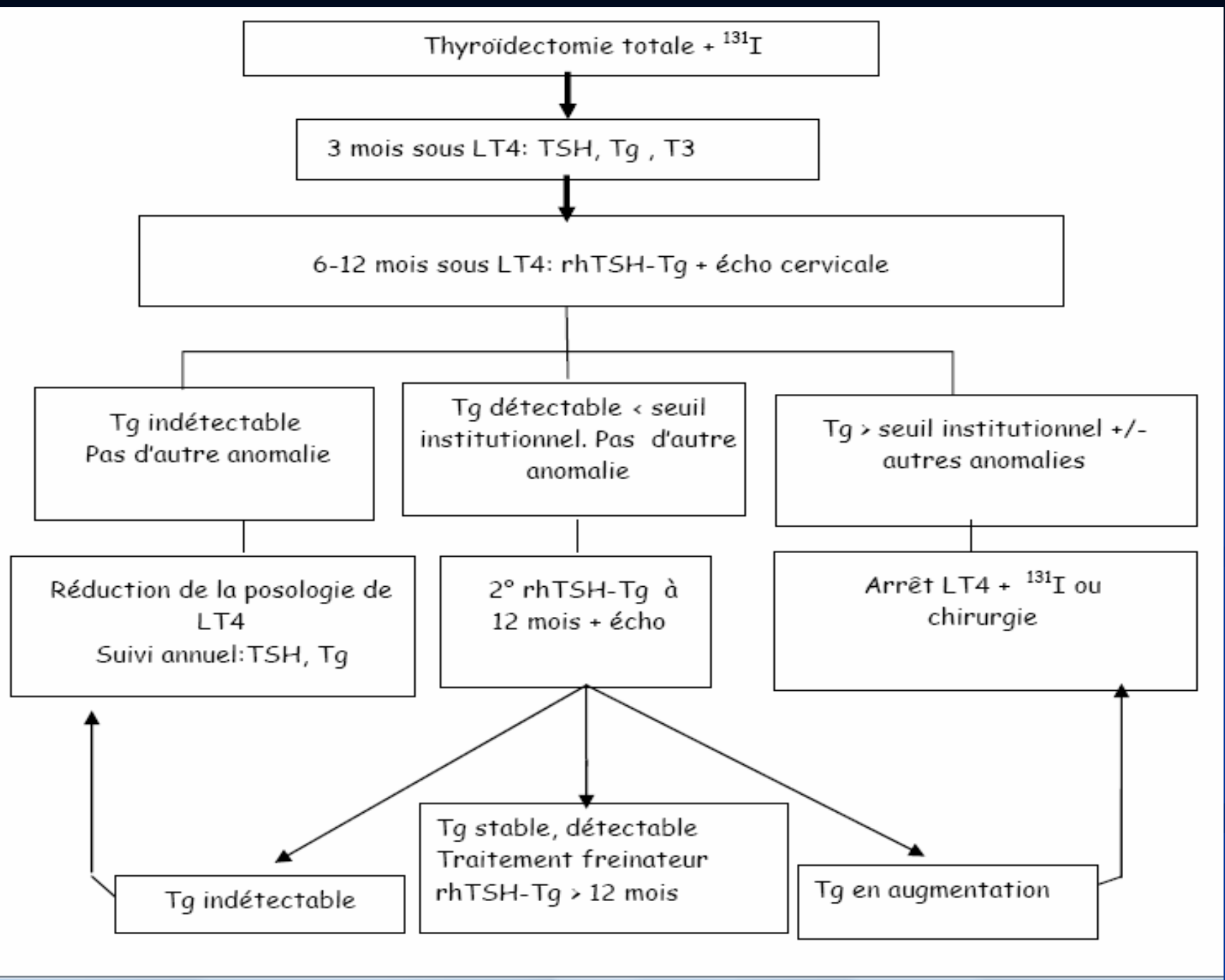
■ Surveillance

■ Echographie cervicale

- Systématique à 6 ou 12 mois
- Refaite en fonction taux Tg
- Peut être complétée par cytoponction si suspicion récurrence ganglionnaire + dosage Tg sur liquide de rinçage

■ Scintigraphie iode 131

- Stimulation par rhTSH auparavant pour augmenter sensibilité
- Moins bonne sensibilité que le couple tx Tg et echo pour détecter récurrence dans le suivi systématique
- Intérêt chez . patient avec Ac anti-Tg négatif le taux Tg
. patient avec taux de Tg augmentant significativement pour localisation récurrence



Thérapeutique cancer différencié

■ PEC récidives

■ Locorégionales

- Chirurgie en 1er intention (adénopathies latéro-cervicales+++)
- A discuter si récidive centrale (morbidité élevée de l'abord de la loge thyroïdienne)
- Associée à l'IRA thérapie si persistance reliquat en postopératoire ou si CI chirurgie

■ Métastases

- Pulmonaires : Iode 131 tous les 4 à 12 mois pendant 2 ans
- Osseuses :
 - . chirurgie si risque fracture, ou douleurs
 - . iode 131 si reliquat
 - . radiothérapie externe si douleurs résistantes

NB : pas de radiothérapie en 1er intention par peu radiosensible.
aucune chimiothérapie n'a prouvé d'efficacité