

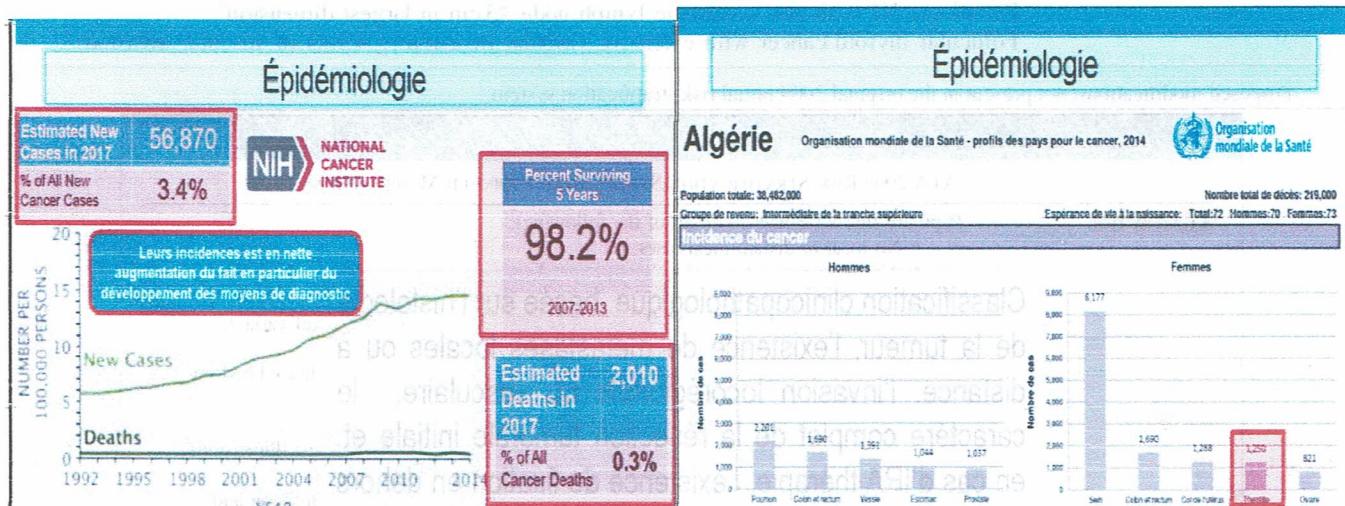
# Cancers de la thyroïde

## Objectifs

1. Enumérer les différents types de cancers thyroïdiens
2. Classer les cancers selon leurs particularités
3. Expliquer la stratégie globale de la PEC

## I – INTRODUCTION :

- Le cancer primitif du corps thyroïde se développe aux dépens de la glande.
- Il est rare et représente 1 % des tumeurs malignes.
- Les femmes sont plus fr atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1).
- Il peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent > 30 ans et + agressif chez les sujets âgés.
- Il est hormono-dépendant = sous l'influence de la TSH.



Classification AJCC 8 <sup>ÈME</sup> édition - 2018								
<small>TABLE 7 TNM Definition for Prostatic, Melanoma, Uterine, Ovarian, Cervical, and Rectal Cancers</small>								
<small>TABLE 8 Staging Guide</small>								
<b>DIFFERENTIATED THYROID CANCER</b>								
<b>WHEN AGE AT DIAGNOSIS IS:</b>								
<35 y		Acy T	Acy N	M0	1			
>35 y		Acy T	Acy N	M1	1			
		T1	N1	M0	2			
		T1	N2	M0	2			
		T2	N1	M0	2			
		T2	N2	M0	2			
		T3/T4a	Acy N	M0	3			
		T3/T4a	Acy N	M0	3			
		T4b	Acy N	M0	3A			
		T4b	Acy N	M1	3B			
<small>AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing LLC (springer.com): 2018</small>								

## ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

### ATA low risk

Papillary thyroid cancer (with all of the following):

- No local or distant metastases;
- All macroscopic tumor has been resected
- No tumor invasion of loco-regional tissues or structures
- The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)
- If  $^{131}\text{I}$  is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan
- No vascular invasion
- Clinical N0 or  $\leq 5$  pathologic N1 micrometastases ( $<0.2\text{ cm}$  in largest dimension)<sup>a</sup>

Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>b</sup>

Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal ( $<4$  foci) vascular invasion<sup>a</sup>

Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  mutated (if known)<sup>a</sup>

### ATA intermediate risk

Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues

RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan

Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)

Papillary thyroid cancer with vascular invasion

Clinical N1 or  $>5$  pathologic N1 with all involved lymph nodes  $<3\text{ cm}$  in largest dimension<sup>a</sup>

Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  mutated (if known)<sup>a</sup>

### ATA high risk

Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)

Incomplete tumor resection

Distant metastases

Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases

Pathologic N1 with any metastatic lymph node  $\geq 3\text{ cm}$  in largest dimension<sup>a</sup>

Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion ( $>4$  foci of vascular invasion)<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.

## ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

### ATA low risk

Papillary thyroid cancer (with all of the following):

- No local or distant metastases;

Classification clinicopathologique basée sur l'histologie de la tumeur, l'existence de métastases locales ou à distance, l'invasion locorégionale ou vasculaire, le caractère complet de la résection tumorale initiale et, en cas d'IRA thérapie, l'existence de fixation en dehors du lit thyroïdien

### ATA intermediate risk

Classification très bien corrélée à la réponse thérapeutique

### ATA high risk

Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases  
Pathologic N1 with any metastatic lymph node  $\geq 3\text{ cm}$  in largest dimension<sup>a</sup>  
Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion ( $>4$  foci of vascular invasion)<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.

#### Risque FAIBLE de rechute ≤5%:

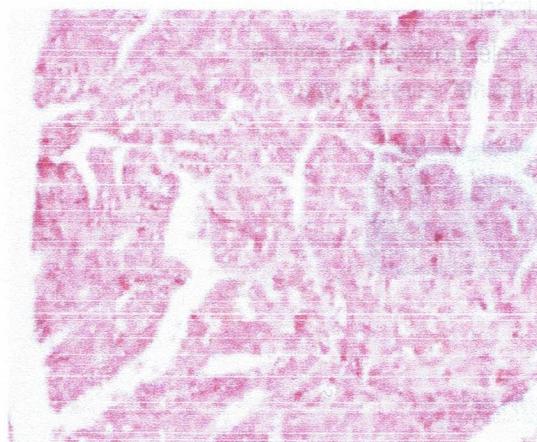
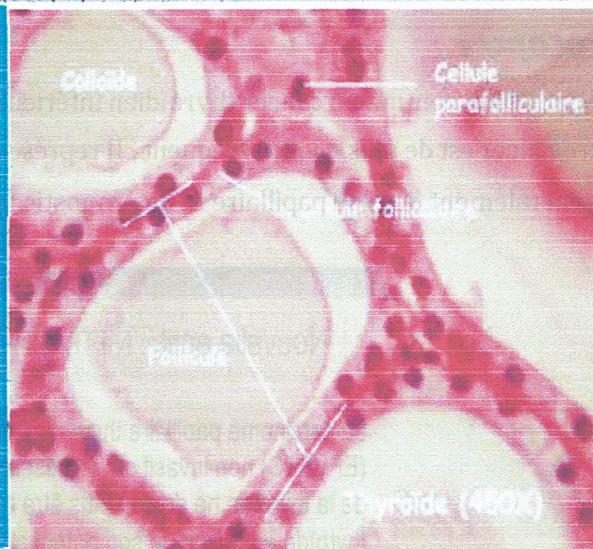
- Papillaire classique avec tous ces éléments suivants: R0, M0, pas d'invasion locorégionale, pas de type histologique agressif, pas de fixation extra-thyroidienne si I\*, cliniquement N0 ou bien N1 pmeta <5 (<0,2cm)
- Papillaire dans sa variante folliculaire, encapsulé, intra-thyroidien
- Folliculaire bien différencié intra-thyroidien avec invasion capsulaire et/ou invasion vasculaire minime
- Microcarcinome papillaire intrathyroïdien, uni ou multifocal, avec BRAF+

#### Risque INTERMÉDIAIRE >5% et ≤ 20%:

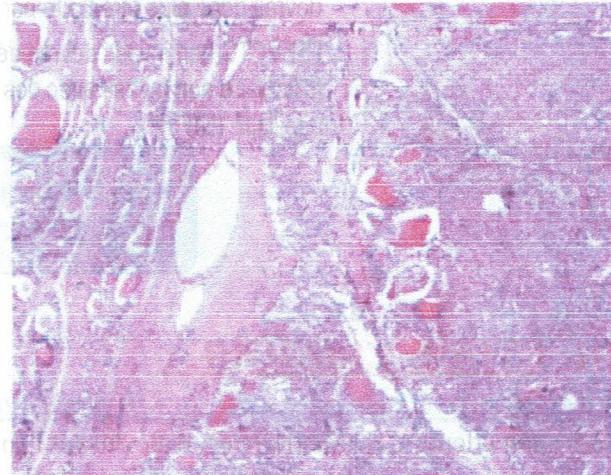
- Invasion microscopique au tissus périthyroïdiens
- Histologie agressive: haute cellules, sclérosant)
- Papillaire avec invasion vasculaire
- N1 clinique ou bien > 5 pathologiques mais < 3 cm
- Microcarcinome multifocal avec extension extrathyroïdienne et BRAF+

#### Risque ÉLEVÉ >20% :

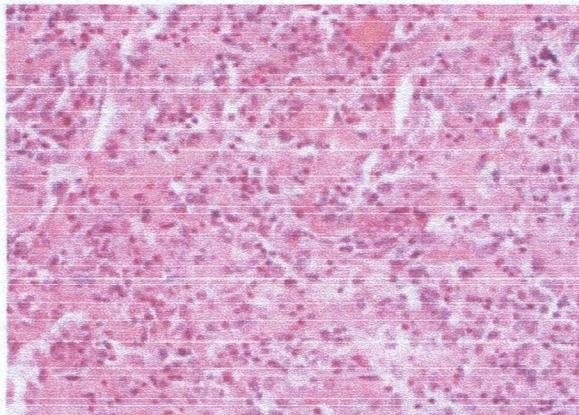
- Invasion macroscopique au tissus périthyroïdiens
- Résection incomplète
- Métastase à distance
- Tg post op suggérant une méta à distance
- N1 (anapath) dont une > 3 cm
- Carcinome folliculaire avec invasion vasculaire extensive
- Papillaire > 1 cm, TERT + ou BRAF +



**Figure 1.** Carcinome papillaire : aspect des formes usuelles d'architecture papillaire. L'architecture est papillaire. La papille est centrée par un axe conjonctivo-vasculaire tapissé d'une bordure épithéliale qui apparaît claire. Les cellules possèdent des noyaux souvent fendus, en « grains de café », chevauchés, de forme allongée, avec un aspect vitreux.



**Figure 2.** Carcinome vésiculaire invasif. Ce carcinome particulièrement adénomorphe est constitué d'une série de nodules jointifs qui envahissent le tissu thyroïdien.



**Figure 3.** Carcinome anaplasique. La prolifération tumorale a perdu toute architecture pour être remplacée par des cellules non cohésives très monstrueuses. Le stroma est riche en polynucléaires, ce qui est habituel dans ce type de cancer.

### **Microcancer :**

Défini par l'OMS comme un cancer thyroïdien inférieur ou égal à 1 cm.

le microcancer est de plus en plus fréquent. Il représente actuellement jusqu'à 30 % des Kc T opérés.

Il est généralement de type papillaire et de pronostic favorable.

### **Nouvelle entité: NIFTP qui va modifier notre prise en charge**

- Le carcinome papillaire thyroïdien variante folliculaire encapsulé (EFVPTC) non invasif qui représente aujourd'hui 10 à 15 % des cancers de la thyroïde ne devrait plus être considéré comme un cancer de la thyroïde en raison de son potentiel de malignité extrêmement faible et ne devrait donc plus être traité par de l'iode radioactif.
- l'EFVPTC non invasif devrait désormais s'appeler néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP)

Il s'agit de la première fois qu'un type de cancer est reclassé en non-cancer

Pr Yuri Nikiforov

### **III- ETUDE CLINIQUE :**

#### **Facteurs de risque des cancers thyroïdiens différenciés :**

- les antécédents d'irradiation cervicale durant l'enfance
- les antécédents familiaux, personnels de maladie thyroïdienne
- les facteurs hormonaux et de reproduction
- l'apport iodé et d'autres facteurs liés à l'alimentation.

Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un cancer de la thyroïde.

## Facteurs de risque familiaux de cancer de la thyroïde d'après [31]

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne - localisation	Gène/localisation chromosomique
Polypose colique familiale	Polypes du côlon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes, lipomes	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21, autres?
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeurs sein	Adénome, cancer folliculaire, goitre	PTEN/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeur testiculaire	Adénome; cancer folliculaire (ovaire?); 2p16; 17q23	Complexes : mutations dans les gènes NEIL1 et NEIL2 ; mutations dans les gènes CAPN10 et CAPN14
GMN		Adénome folliculaire	14q; Xp22 (poléaire)
Cancer thyroïdien familial non médullaire	Cancer thyroïdien papillaire, tumeurs oxyphiles	Cancer thyroïdien papillaire	2q21, 19p13

### Forme évidente :

- Dûe ++ anaplasique , réalise un tableau dramatique chez : sujet âgé > 50ans .

### Signes de compression des organes de voisinage :

- Dyspnée , Tirage par atteinte trachéale
- Dysphagie par envahissement œsophagien
- Dysphonie par lésion récurrentielle

**A la palpation** : goître ± volumineux ± régulier ,dur, adhérant plans profonds.

\* Parfois des signes inflammatoires ( douleur , rougeur , chaleur ) .

Le diagnostic différentiel se fait avec la thyroïdite aigüe ou subaigüe .

Il peut survenir soit :

- chez un sujet porteur de goître ± ancien où on note une ↑ du volume + modification de la consistance .
- chez un sujet porteur d'une tuméfaction récente et évolutive rapidement .

**Dans les 2 cas le diagnostic de cancer est évident , il convient de faire le bilan d'extension :**

- Locorégional** : L'adénopathie est difficile à déceler dans la masse cervicale
- Distance** : Atteinte pulmonaire et osseuse .

### Forme plus fréquente :

C'est le cas des carcinomes différenciés

- Tumeur apparemment bénigne** : Nodule thyroïdien solitaire :

- Découverte fortuite ou systématique
- Signes de dysthyroïdies : absents , gène fonctionnelle .
- Goître de consistance ± ferme et de volume variable .

\* Goître multinodulaire : banal , de consistance hétérogène .

- Métastase révélatrice** :

Adénopathie cervicale : Examen de la thyroïde est indispensable

Fractures pathologiques : ou tuméfaction osseuse qui peut être pulsatile .

Métastases pulmonaires : s/f de miliaire carcinomateuse ou en lâcher de ballon

**Le carcinome médullaire de la thyroïde** : Tumeur thyroïdienne associée à :

- Signes d'extension loco-régionale : C'est un cancer très lymphophile
- Diarrhée motrice
- Troubles vasomoteurs ou FLUSH

Il peut s'associer à :

**Phéochromocytome** : volontier x 2 ou récidivant : Sd de Sipple ( NEM IIa )

**Tumeurs nerveuses** : cutanées ou muqueuses ( NEM IIb ).

**Adénome parathyroïdien**

### **III- BILAN PARACLINIQUE :**

#### **scintigraphie au Tc 99 ou I131 :**

ou  $\gamma$  caméra révèle : la nature non fonctionnel ( froide) + suspect que le nodule chaud .

#### **Echographie :**

Précise la nature parenchymateuse de la tumeur .

L'aspect kystique et liquidiens : rarement correspond à un cancer .

#### **Radiographie du cou** : existence de calcifications

#### **carcinome médullaire** :

#### **TcT :**

- Le taux de base ↑ .
- L'épreuve de stimulation par l'hypercalcémie ou la pentagastrine indiquée dans le dépistage des formes familiales infracliniques avec des taux de TcT de base trop ↑ .

#### **Dosage des catécholamines** : rechercher un phéo

#### **Bilan P/Ca , Dosage de la PTH** : rechercher un Adénome PTH

### **IV – ETIOPATHOGENIE :**

Gènes impliqués dans les tumeurs thyroïdiennes.

Gènes	Type d'anomalie	Fréquence
<i>Carcinomes papillaires</i>		
RET/PTC	Réarrangement	Adulte 20-30 %, Enfant 50-60 % , RI : 50-80 %
TRK	Réarrangement	10 % (TRK/TPM3, TPR, TGF)
RAS	Mutation ponctuelle	10-15 % (le plus souvent N-Ras codon 61)
BRAF	Mutation ponctuelle	36 % des formes d'architecture papillaire
CTNNB1(gène codant pour la bêta-caténine)	Mutation	
APC mutation (forme cribiforme des papillaires)		
<i>Carcinomes vésiculaires</i>		
PAX-8/PPARgamma	Réarrangement	25-50 % et également dans certains adénomes
RAS (N-et H-RAS codon 61)	Mutations	20-50 %
par CGH : autres anomalies constatées : Chromosomes 2, 3p, 6, 7q, 8, 9, 10q, 11, 17p, 22.		
Dérgulation p53, PTEN, bêta-caténine seraient impliqués dans la dédifférenciation		
<i>Carcinomes peu différenciés</i>		
(N-et H-RAS codon 61)	Mutation	50 %
CTNNB1	Mutation	0-30 %

## V – TRAITEMENT :

### Chirurgie :

INDISPENSABLE DANS TOUS LES CAS

#### A titre curatif :

Dans la majorité des cas où l'on peut réaliser :

- Thyroïdectomie totale en un temps : Si diagnostic est certain en pré-op ( biopsie de métastases révélatrices ou cytoponction ) ou en per-opératoire

○ Thyroïdectomie totale en 2 temps.

#### A titre palliatif :

Dans les mauvais cas jugés inopérables soit pour :

- Lever provisoirement une compression.

- Tenter secondairement une irathérapie après retrait du tissu sain.

### Thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée :

La thyroïdectomie totale ou quasi totale d'emblée effectuée dans 3 situations :

- lorsque l'examen extemporané est en faveur de la malignité
- lorsque le patient est opéré pour un goître multinodulaire
- lorsqu'il s'agit d'un cancer médullaire (thyrocalcitonine plasmatique élevée).

## Quelle type de chirurgie ?

THYROID  
Volume 26, Number 1, 2016  
© American Thyroid Association

SPECIAL ARTICLE

### 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

**THYROIODECTOMIE TOTALE OU SUBTOTALE SI**  
Cancer thyroïdien > 4 cm, ou cT4, ou cN1 ou cM1

**THYROIODECTOMIE TOTALE OU SUBTOTALE si**  
Cancer > 1 et < 4 cm avec cN0 et cM0  
Ou bien **LOBECTOMIE**

**THYROIODECTOMIE TOTALE** choisi pour faciliter l'IRA thérapie et le suivi  
Surtout si âge > 45 ans, Antcd RT tête et cou, multifocale, CT familial

**LOBECTOMIE**  
si  
Cancer < 1 cm avec cN0 et cM0 et en l'absence d'antécédent de radiothérapie du cou et la tête, cancer thyroïdien familial et cN1

## Irathérapie :

Trt complémentaire des épithéliomas différenciés :

Dose prescrite 100 mCi / cure = 3,7 Gbq , trt poursuivi jusqu'à carte blanche

### IRAthérapie: pour quel objectif ?

Le traitement par I131, en détruisant toute cellule thyroïdienne fonctionnelle, normale ou cancéreuse, peut avoir plusieurs objectifs :

- Traiter d'éventuels résidus du cancer thyroïdien, c'est alors un **traitement curatif** ;
- **Traitements adjuvant** des patients sans maladie résiduelle connue, mais à haut risque de récidive ;
- Détruire le tissu thyroïdien normal, traitement à **visée ablative**, afin d'améliorer la sensibilité du suivi ultérieur, (dosage de thyroglobuline) ;
- Réalisation du **bilan d'extension** complet: scintigraphie corps entier réalisée 2 à 7 jours après la dose d'iode.
- Chez les patients à **très faible risque** (pT1a N0), toutes les données de la littérature sont concordantes pour affirmer l'absence de bénéfice de l'IRA thérapie.
- Chez ces patients, toutes les recommandations actuelles sont en faveur de l'**abstention de traitement** complémentaire à l'issue de la chirurgie

### IRAthérapie: pour quel patient?

• Chez les patients à **faible risque**, les données de la littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de mettre en évidence un bénéfice d'un traitement complémentaire par IRA thérapie :

- l'étude rétrospective de Schwartz regroupant 1 298 patients à bas risque (pT1 ou pT2, N0 ou Nx, papillaires ou folliculaires) avec un suivi de 10 ans, n'a pas permis de mettre en évidence de bénéfice ni en termes de survie globale, ni en termes de survie sans récidive.
- L'**ATA**, dans ses recommandations 2015, ne recommande plus son usage chez les patients à **bas risque de T1 à T3 sans extension extra-thyroïdienne**. Chez ces patients, si le traitement est entrepris il aura une visée ablative.
- Chez les patients à **risque intermédiaire**, notamment les patients T3 du fait d'une extension extra-thyroïdienne microscopique et N1, l'**ATA** recommande d'envisager l'IRA thérapie, la décision devant être prise au regard du contexte et de l'ensemble du tableau clinique .
- Chez les patients à **haut risque**, toutes les données sont concordantes pour affirmer un bénéfice, en survie globale et survie sans progression.
- Chez ces patients, toutes les recommandations sont concordantes en faveur d'un traitement complémentaire systématique par IRA thérapie.
- l'IRA thérapie à une visée curative.

## Radiothérapie externe :

Si : - Chirurgie + irathérapie : impossibles ou inefficaces

Métastases osseuses en complément de la chirurgie ou de l'irathérapie

## Chimiothérapie :

Adryamycine ++ utilisée après chirurgie pour trt des métastases des CMT .

Adryamycine + Vincristine + Cyclophosphamide : Anaplasique et si autres trt inefficaces .

## Hormonothérapie : A vie

- Dans CMT et Anaplasique : substitutive
- Dans Kc différenciés : substitutive et frénatrice
- Les posologies moyennes: 150 ug LT4
- Surveillance: TSHus < 1 mU/ml

## VI - SURVEILLANCE :

Tous les 6 mois les 1ères années puis 1 fois / an

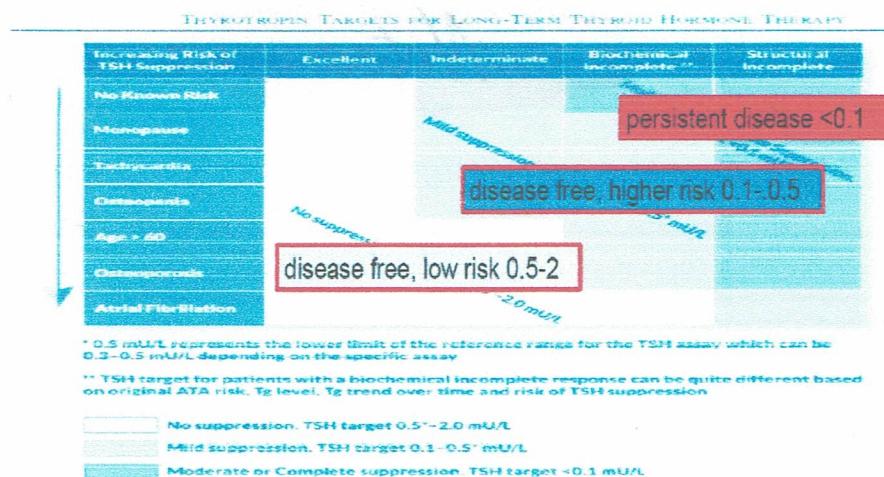
- Dosage TcT et ACE: CMT
- Dosage Tg:

Dans les Kc ≠ :

Si :

Tg détectable après chirurgie et irathérapie = RECIDIVES ou METASTASE → scintigraphie totocorporelle ⇒ IRATHERAPIE

## Traitement substitutif: freinateur?



## VII – PRONOSTIC :

### Facteurs pronostiques :

On distingue :

- les facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des patients comme le sexe ou l'âge ;
- ceux liés à la tumeur initiale comme la taille et le type histologique ;
- ceux liés au traitement initial
- sujet jeune < 45 ans opéré (NF) = Kc papillaire bien ≠ : **survie > 20ans**
- Kc anaplasique : Survie < 1 an , qq soit l'âge et le trt
- CMT : chimiothérapie = plusieurs années .

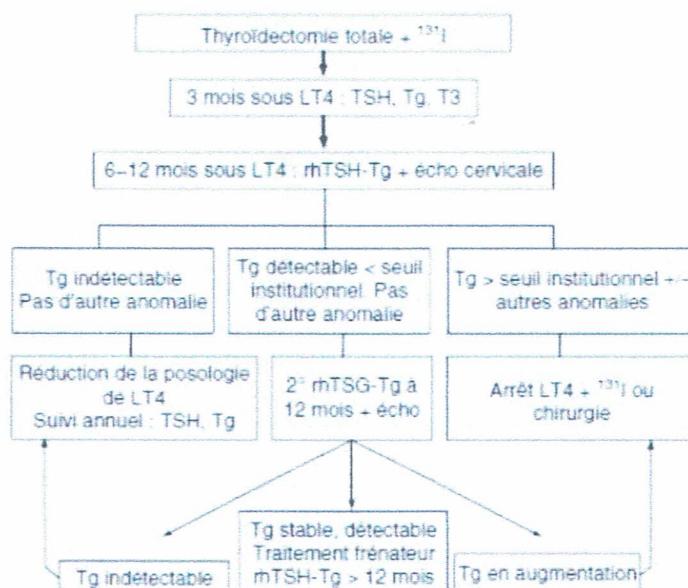


Schéma de surveillance proposé dans le cadre du consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (2007).

<input type="checkbox"/> 1ere couche	<input type="checkbox"/> 2eme couche	<input type="checkbox"/> 3eme couche	<input type="checkbox"/> QCM
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------

**4 Semaine**

**Contrôle : Mercredi 18/10/2023**

## *Notes*