

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Cours A L'intention Des Etudiants De 5^{ème} Année De Médecine

CANCERS DE LA THYROÏDE

Dr. A. BOUKRI

Année 2022-2023

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Enumérer les différents types de cancers thyroïdiens
- Classer les différents cancers en fonction de leurs caractéristiques anatomo-cliniques et biologiques
- Expliquer la stratégie globale de prise en charge des cancers thyroïdiens

PLAN :

- I. Introduction
- II. Epidémiologie
- III. Pathogénie
- IV. Mode De Découverte
- V. Classification Anatomopathologique
- VI. Prise En Charge Thérapeutique
- VII. Conclusion

1. INTRODUCTION

- Le cancer de la thyroïde est le plus fréquent des cancers endocriniens.
- Le pronostic d'ensemble est bon, avec une survie à 10 ans supérieure à 90 %, mais 5 à 10 % d'entre eux ont une évolution défavorable et sont responsables de la mortalité spécifique de ce cancer (0,3 % de la mortalité globale par cancer).

2. EPIDEMIOLOGIE

- Son incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années dans tous les pays industrialisés.
- Il représente 1,5 % des cancers et le quatrième cancer chez la femme.
- Environ 8 500 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont actuellement diagnostiqués chaque année en France, dont 75 % survenant chez la femme.

3. PATHOGENIE

- Exposition aux rayons ionisants, notamment pendant l'enfance (une activité ≥ 100 mGy, pour un âge <15 ans), par réarrangement génique: cancer papillaire.
- Facteurs environnementaux : les facteurs hormonaux et reproductifs chez la femme, l'alimentation et le surpoids : restent débattue.
- La carence iodée : cancers folliculaires
- Surcharge iodée : cancers papillaires
- Certains gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les voies de signalisation kinase dépendante, les voies de réparation de l'ADN, le métabolisme des hormones thyroïdiennes en interaction avec d'autres événements oncogéniques :
 - Gene APC : la polypose adénomateuse colique familiale + cancer papillaire
 - Gène PTEN : maladie de Cowden (lésions hyperplasiques, hamartomateuses et tumorales de multiples organes) dont un cancer papillaire
 - Réarrangement somatiques du gène RET : cancer papillaire
 - Mutations germinales du gène RET : cancer médullaire
- Certaines mutations de l'ADN somatique : BRAF/cancer papillaire, RAS/cancer vésiculaire, ...
- Predisposition familiale.

4. MODE DE DECOUVERTE :

- Le plus souvent, devant un nodule thyroïdien isolé d'allure banale mis en évidence par l'examen clinique ou à l'occasion d'un examen d'imagerie.
- Des signes de suspicion de malignité d'un nodule: dur, irrégulier, adhérent, rapidement progressif et associé à des adénopathies.
- Plus rarement, le cancer thyroïdien sera révélé par :
 - Une adénopathie cervicale
 - Des signes de compression : paralysie récurrentielle +++
 - Des flushes et/ou une diarrhée en lien avec un cancer médullaire: évoquant une forme déjà métastatique
 - Des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique) ; si on suspecte une origine thyroïdienne, on recherche si la métastase exprime des marqueurs thyroïdiens : thyroglobuline ou calcitonine.
- Fréquemment, découverte fortuite de microcarcinome sur une pièce de thyroïdectomie pour pathologie bénigne.

5. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

Selon la dernière classification de l'OMS de 2017, les cancers thyroïdiens sont répartis en :

5.1. Carcinomes d'origine épithéliale thyroïdienne

- Développés essentiellement aux dépens des cellules folliculaires thyroïdiennes

- Ils représentent 90 à 95 % des cas de cancers thyroïdiens.
- La thyroglobuline, protéine d'origine exclusivement thyroïdienne, est utilisée comme marqueur de suivi de ces cancers excepte pour le cancer médullaire.

5.1.1. Les carcinomes papillaires :

- 85 % des cas
- Excellent pronostic (95 % de survie à 10 ans)
- Atteinte ganglionnaire fréquente (désamination lymphophile)
- C'est la seule forme observée chez les sujets jeunes
- Le diagnostic cytologique et histologique repose sur la présence d'anomalies caractéristiques des noyaux (clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements et des inclusions), présence de papilles et de calcosphérites

5.1.2. Les carcinomes vésiculaires :

- 5 %
- Dissémination hématogène et moins de tropisme ganglionnaire
- Le diagnostic de certitude est uniquement histologique, il repose sur la mise évidence d'une invasion vasculaire et/ou de la capsule de la tumeur

5.1.3. Les carcinomes peu différenciés et les carcinomes oncocytaires (à cellules de Hürthle):

- 2 à 5 %
- De pronostic plus défavorable
- Rencontrés chez des sujets plus âgés

5.1.4. Les carcinomes anaplasiques (indifférenciés) :

- Rares (1 %)
- Ils se manifestent souvent par une tuméfaction cervicale rapidement progressive, dure et adhérente
- Le cancer est souvent déjà métastatique au diagnostic.
- Survenant surtout chez le sujet âgé
- Leur pronostic est très péjoratif (survie relative à 1 an de 15 %)
- Ils sont responsables des trois quarts des décès par cancer thyroïdien

5.1.5. Les carcinomes médullaires :

- Développés aux dépens des cellules C
- 5 % des cas
- Tumeurs neuroendocrines dont les marqueurs sont la calcitonine et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)
- Leur pronostic dépend du stade au diagnostic
- La survie à 5 ans est estimée à 80 %.
- Ils peuvent s'intégrer, dans 30 % des cas, à des syndromes de prédisposition familiale, les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) liées à différentes mutations activatrices de l'oncogène RET. Ces formes sont inconstamment associées à des hyperplasies des cellules C et/ou à des lésions plurifocales.

Phénotypes	Fréquence (% des NEM2)	Pathologies	Pénétrance (%)
NEM 2a ou Syndrome de Sipple	60	Cancer médullaire Pheochromocytome Hyperparathyroïdie primaire	> 95 20-50 20-35
NEM 2b ou Syndrome de Gorlin	5	Cancer médullaire Pheochromocytome Dysmorphie, neuromatose	100 50
F-CMT	35	Cancer médullaire	100

5.2. Autres cancers :

- Rares (1 %),

5.2.1. Autres tumeurs épithéliales : carcinome mixte (papillovésiculaire et médullaire), carcinome épidermoïde, carcinome muqueux, carcinome mucoépidermoïde, ...

5.2.2. Tumeurs non épithéliales : lymphomes, sarcomes, paragangliomes, ...

5.2.3. Métastases intra thyroïdiennes d'un autre cancer : les mélanomes et les adénocarcinomes (rénal, mammaire et pulmonaire)

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

6.1. Prise en charge thérapeutique initiale : la chirurgie

- Traitement de première intention de tous les cancers de la thyroïde.

- Elle permet de réaliser un examen anatomopathologique qui permet le diagnostic de certitude.

- La stratégie chirurgicale dépend du bilan d'extension préopératoire qui repose, en général, sur une échographie cervicale.

- Le geste consiste en une thyroïdectomie totale ou partielle, parfois associée à un curage ganglionnaire.

- Elle entraîne une hypothyroïdie définitive justifiant un traitement substitutif par lévothyroxine à vie.

- Des complications sont observées dans 1 à 3 % des cas, dépendant de l'étendue du geste et de l'expérience de l'équipe chirurgicale; le patient doit en être informé avant l'intervention :

- Hémorragie postopératoire avec risque d'hématome suffocant survenant dans les 48 heures suivant le geste opératoire : il s'agit d'une situation d'urgence imposant un dégrafage immédiat.

- Hypoparathyroïdie : elle ne survient qu'après thyroïdectomie totale ; elle est due à la lésion ou l'ablation des quatre parathyroïdes (siège intra thyroïdien) ; un traitement vitamino-calcique (calcium + vitamine D active) est nécessaire de manière transitoire ou définitive selon l'évolution post-opératoire.

- Paralysie transitoire ou définitive d'un ou des deux nerfs récurrents, responsable d'une dysphonie voire d'une dyspnée laryngée en cas d'atteinte bilatérale ; l'examen des cordes vocales est essentiel si possible avant et surtout après la chirurgie.

- Une infection de la plaie ; et une cicatrice dont l'importance dépend de l'étendu du geste.

6.2. Prise en charge thérapeutique suivant le type de cancer

- Elle est déterminée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui intervient généralement après la chirurgie initiale, lorsque le résultat de l'examen anatomopathologique et le stade TNM sont connus, pour guider la prise en charge thérapeutique ultérieure.

- Le traitement d'un cancer donné est guidé par la confrontation des éléments de réponse aux deux questions fondamentales : du risque de rechute ? et du risque de décès ? liés au cancer.

6.2.1. Cancers thyroïdiens différenciés papillaires ou vésiculaires

- Ces cancers conservent des propriétés de la cellule thyroïdienne normale : ils sont hormonodépendants vis-à-vis de la TSH et ont la particularité de fixer l'iode radioactif.
- Ces spécificités sont utilisées pour le traitement.

6.2.1.1. Traitement hormonal

- Le lévothyroxine est administré à dose légèrement supra physiologique pour freiner la TSH (maintenue plus basse que la limite inférieure des valeurs normales) après chirurgie dans les formes à haut risque de récurrence et en cas de maladie récurrente ou métastatique.
- L'objectif est de prévenir le risque de récurrence et/ou ralentir la progression de la maladie.
- Le taux de TSH est mesuré 6 semaines après le début du traitement à dose frénatrice pour l'adaptation de la posologie.
- Par la suite, une surveillance annuelle ou biannuelle est suffisante.
- Lorsque le patient est en rémission, il n'est pas nécessaire de conserver le freinage car l'hyperthyroïdie biologique exposant à des risques cardiaques (troubles du rythme) et osseux (ostéoporose). On passe à un traitement substitutif et la TSH est alors maintenue dans la moitié inférieure des valeurs normales.

6.2.1.2. Traitement adjuvant par l'iode 131 (IRA thérapie)

- Les résidus thyroïdiens captent sélectivement l'iode 131. Ceci permet leur destruction ciblée.
- Le traitement n'est indiqué que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale et présentant une forme à haut risque de récurrence.
- L'indication est discutée en RCP en fonction du contexte, des données histologiques et de l'âge du sujet.
- La fixation de l'iode 131 nécessite une stimulation préalable par la TSH. Elle peut être réalisée par un sevrage en hormones thyroïdiennes ou par des injections intramusculaires de TSH recombinante humaine.
- L'activité administrée est de 30 à 100 mCi [1 110 à 3 700 MBq] d'iode 131.
- Une hospitalisation en chambre radio protégée avec des mesures de radioprotection sont nécessaires pendant 2 à 5 jours, obligatoire dès que l'activité administrée est supérieure à 20 mCi [740 MBq].
- L'administration d'iode 131 est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement.
- Une contraception est conseillée pendant les 6 à 12 mois suivant l'administration d'iode 131 en raison d'une majoration transitoire du risque de fausse couche.
- Une scintigraphie corporelle totale est systématiquement réalisée en post IRA thérapie (balayage) et permet de visualiser d'éventuels foyers tumoraux et de réaliser ainsi le bilan d'extension. Lorsque la chirurgie est complète, on observe simplement un reliquat thyroïdien cervical. La présence de fixations extra cervicales indique l'existence de métastases ganglionnaires ou à distance.

6.2.1.3. Surveillance

- Les récurrences peuvent être tardives, imposant un suivi prolongé.
- La surveillance biologique repose sur :
 - Le dosage de TSH pour s'assurer que le traitement freinateur/substitutif est adéquat
 - Le dosage de thyroglobuline pour dépister une récurrence ganglionnaire ou métastatique + Ac anti thyroglobuline. La concentration plasmatique de thyroglobuline doit être indétectable après thyroïdectomie complétée par l'administration d'une dose d'iode radioactif. Une concentration plasmatique élevée traduit une maladie persistante ou récurrente et impose un bilan d'extension.
- L'échographie cervicale a de meilleures performances que la palpation pour le diagnostic des récurrences ganglionnaires et permet la réalisation de cytoponctions pour affirmer la récurrence.

- Un scanner thoracique et/ou une tomographie par émissions de positons au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) sont indiqués en cas de suspicion de récurrence métastatique. Cette dernière permet une imagerie « corps entier » et a une bonne valeur pronostique en cas de suspicion de récurrence métastatique.

6.2.1.4. Traitement des récurrences

a. Récurrences cervicales

- 10 à 20 % des cas.
- Elles sont localisées dans les ganglions cervicaux pour 80 % des cas.
- La chirurgie reste le meilleur traitement des récurrences locales, complétée par l'IRA thérapeutique quand ces récurrences fixent.

b. Métastases à distance

- < 10 %
- Principalement au niveau des poumons et du squelette.
- Présentes au diagnostic dans la moitié des cas et souvent associées à une récurrence cervicale.
- En cas de métastase unique ou menaçante : traitements locaux en fonction de la localisation (chirurgie d'exérèse, radiofréquence, cimentoplastie, radiothérapie externe).
- Lorsque les métastases sont multiples :
 - Les métastases fixantes : le traitement de référence reste l'iode 131 en administrations itératives.
 - Les cancers ne fixant pas l'iode radioactif (cancers réfractaires) : Le pronostic est mauvais. La prise en charge thérapeutique fait appel à la radiothérapie (effet palliatif), aux traitements locaux et aux thérapeutiques ciblées par des équipes spécialisées. La chimiothérapie est peu efficace.
- Lorsque les métastases sont disséminées et évolutives : thérapeutiques moléculaires ciblés qui permettent d'obtenir des stabilisations, parfois prolongées au prix d'effets secondaires importants.
- Dans tous les cas, il faut maintenir un traitement par l'éuthyroxine à dose substitutive.

6.2.2. Cancers anaplasiques

- On a recours à la chirurgie ou à la biopsie pour confirmer le diagnostic histologique.
- L'iode radioactif n'a aucune efficacité.
- Il s'agit d'une urgence thérapeutique.
- Le traitement repose sur des protocoles de radio chimiothérapie avec une trachéotomie
- Le pronostic reste très péjoratif.

6.2.3. Cancers médullaires

- Leur traitement est chirurgical et la qualité du geste initial conditionne le pronostic.
- La rémission n'est obtenue que dans les formes sans atteinte ganglionnaire.
- Un envahissement ganglionnaire est souvent présent au diagnostic, imposant un curage extensif.
- Le traitement par l'éuthyroxine est prescrit à doses substitutives.
- L'iode radioactif est sans intérêt.
- La surveillance repose sur le dosage de calcitonine, couplé au dosage d'ACE :
 - Lorsque la calcitonine est indosable 3 mois après chirurgie, le patient est en rémission et doit être surveillé par des dosages annuels de calcitonine.
 - Lorsque la calcitonine reste détectable, la maladie est persistante et doit être confiée à une équipe spécialisée.
- Le bilan de localisation ne doit être pratiqué que pour des valeurs de calcitonine > 150 µg/l.

- Les métastases sont le plus souvent hépatiques, pulmonaires et osseuses.
- Le diagnostic de localisation repose sur le scanner (temps précoces) ou l'IRM hépatique, le scanner thoracique, l'IRM osseuse.
- Dans les formes avec maladie persistante ou métastatiques, l'évolution peut être très lente.
- Le temps de doublement de la calcitonine constitue un très bon indicateur pronostique :
 - > 2 ans, la survie des patients est comparable à celle de la population générale
 - < 6 mois, très mauvais pronostic
- Le traitement des formes métastatiques repose sur des traitements locaux (chimio embolisation de lésions hépatiques, radiofréquence, radiothérapie).
- Dans les formes avec localisations disséminées, la chimiothérapie est rarement efficace. Des stabilisations prolongées peuvent être obtenues avec les thérapeutiques ciblées en cours d'évaluation.
- Le diagnostic de cancer médullaire impose la réalisation d'une étude génétique à la recherche d'une mutation de l'oncogène RET (NEM 2). Dans ce contexte, compte tenu des risques chirurgicaux en cas de phéochromocytome méconnu, il faut réaliser un dosage préopératoire des dérivés méthoxylés (métnéphrines et normétnéphrines).

7. CONCLUSION

- Les cancers thyroïdiens ont un bon pronostic d'ensemble.
- Il s'agit le plus souvent de cancers bien différenciés de type papillaire.
- Les cancers anaplasiques sont rares mais de très mauvais pronostic.
- Les cancers médullaires sont familiaux dans 30 % des cas, pouvant s'intégrer dans une NEM2.
- La prise en charge dépend du type histologique et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dès le diagnostic de certitude établi.