

## CANCERS DE LA THYROÏDE

Conçu et présenté par Le Pr k. Boudaoud

Année 2022-2023

### **Objectifs**

1. Connaître l'épidémiologie des cancers de la thyroïde (CT)
2. Connaître la classification histologique des CT
3. Connaître les critères de malignité d'un nodule thyroïdien
4. Savoir établir le pronostic d'un CT

### **Prérequis**

1. Embryogénèse thyroïdienne
2. Ontogénèse du développement et de la différenciation de la thyroïde (facteurs de transcription)
3. Histologie thyroïdienne
4. Exploration de la thyroïde

### **Plan**

- I/ Généralités
- II/ Epidémiologie
- III/ Génétique de la tumorigenèse
  - III-1/ Cancers familiaux
  - III-2/ Cancers sporadiques
- IV/Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens (CT)
- V/ Diagnostic des CT
  - V-1/ Circonstances de découverte
  - V-2/ Diagnostic préopératoire des CT
- VI/ prise en charge thérapeutique
- VII/ Pour en savoir plus

## I/ GENERALITES

Les cancers thyroïdiens se développent à partir de 2 types cellulaires

- Cellules de souche vésiculaire
- Cellules claires à calcitonine : Cancer médullaire de la thyroïde (CMT)

Les cancers de souches vésiculaires sont les plus fréquents, souvent bien différenciés : cancer différencié de la thyroïde (CDT)

### **CDT = Cancer thyroïdien non médullaire (NMTC) provenant des cellules folliculaires**

- Responsable de > 80 % de tous les cancers thyroïdiens
- > 90 % : Formes sporadiques
- Âge moyen 50 ans (25-65 ans)
- < 10 % formes familiales
- Plusieurs types et sous-types histologiques présentant des caractéristiques et des pronostics différents
- Pronostic souvent bon (survie relative à 5 ans = 98 %)

On lui reconnaît 4 groupes histologiques :

1. Cancer papillaire de la thyroïde (CPT) : 85 %
2. Cancer folliculaire de la thyroïde (CFT) : 10 %
3. Cancer thyroïdien mal ou peu différencié (CPDT) : 1-15 %
4. Cancer Anaplasique (CAT) : < 1 %

### **CMT = Cancer thyroïdien médullaire provenant des cellules claires**

- Ce sont des tumeurs neuroendocrine rares mais plus agressives que les CDT, représentant 5-10 % de tous les cancers thyroïdiens.
- Sporadique dans 75 % des cas
- Survenant à l'âge de 40-60 ans
- Sécrète habituellement la calcitonine ou thyrocalcitonine (TCT) : marqueur spécifique du CMT
- Pronostic généralement bon (survie à 5 ans = 85 %)

### **CAT = Carcinome anaplasique de la thyroïde**

- Forme finale de dédifférenciation des tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire
- L'un des cancers les plus graves chez l'être humain.
- Prédominant largement chez des sujets âgés (60-80 ans).
- Masse cervicale rapidement envahissante et compressive + adénopathies + métastases (diagnostic différentiel avec le lymphome)
- Pronostic sombre : survie moyenne des malades varie de quatre à neuf mois après le diagnostic.
- Prise en charge thérapeutique doit être rapide et agressive : améliorer le pronostic
- Actualités thérapeutiques : traitement de redifférenciation tumorale et les thérapies ciblées bloquant spécifiquement le récepteur de l'EGF ou inhibant l'angiogenèse néoplasique

## II/ EPIDEMIOLOGIE : INCIDENCE CROISSANTE DES CDT

Le CDT est le 11<sup>ème</sup> cancer dans le monde, son incidence a doublé ces dernières 25 ans particulièrement le CPT (ratio CPT/CFT augmenté). On note une augmentation de 4,5 %/an durant les 10 dernières années, sans augmentation de la mortalité. Plusieurs faits expliquent cette augmentation :

- Amélioration des techniques de diagnostic responsable d'un **Sur-diagnostic** avec un taux plus important des microcancers qui sont généralement à faible risque.
- Changement de mode de vie
- Environnement (Radiations, pollutions ...)
- Rôle ethnique et géographique

Le CDT est plus fréquent chez la femme (risque x 3 par rapport à l'homme), il occupe entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> place. Selon le registre national du cancer, le cancer thyroïdien figure parmi les 10 cancers les plus fréquents après les cancers mammaires, digestifs, hématologiques, pulmonaires et génitaux, il est le 4<sup>ème</sup> cancer féminin.

### III/ GENETIQUE DE LA TUMORIGENESE

#### III-1/ Cancers familiaux

Ce sont des cancers héréditaires par mutations germinales, ils peuvent être isolés ou syndromiques

**CMT syndromique** : Mutation du gène protooncogène RET (REarranged during Transfection) situé sur le chromosome 10 en position 10q11.2 codant pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Le CMT familial syndromique est en rapport avec :

- Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) Type IIa ou syndrome de Sipple : CMT + Phéochromocytome + Hyperparathyroïdie primaire
- Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) Type IIb ou syndrome de Gorlin (mauvais pronostic) : CMT + phéochromocytome + Dysmorphie de type Marfan + ganglioneuromatose sous-muqueuse et digestive

**CDT syndromique** : plusieurs gènes sont incriminés, il s'agit du syndrome de :

- Cowden,
- Gardner,
- Werner,
- Li-Fraumeni,
- McCune-Albright,
- Complexe de Carney,
- DICER 1

#### III-2/ Cancers sporadiques

Ils sont associés à des mutations ponctuelles somatiques ± Variations du nombre de copies des gènes ± Méthylation aberrante des gènes.

**CMT** : Mutation du gène RET et du gène RAS

**CDT** : multigénique, les mutations les plus pertinentes sont les suivantes :

- BRAF (BRAV600E +++)
- RAS
- RET
- NTRK1/3

### IV/ CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS THYROIDIENS

Le diagnostic des CT est confirmé par l'étude histologique, l'avènement de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire a permis d'affiner le diagnostic et de classer les CT en groupes + sous-groupes + sous-types et cela pour une meilleure prise en charge personnalisée centré sur le patient. Une classe de tumeurs à faible risque de malignité est désormais individualisée. Plusieurs classifications des CT ont été établies, la dernière est celle de l'OMS de 2017 réactualisée en 2022. (Voir encadré 01).

**IV-1/ Critères histologiques du CPT** : centrés sur le noyau qui est augmenté de taille en verre dépoli. En plus de formes classiques de CPT, d'autres sous-types (au moins 12) sont retrouvés dont 3 sont agressifs : CPT à cellules hautes, en clou de Tapissier (hobnail) et à cellules colonnaires (columnar cells).

**IV-2/ Critères histologiques du CFT** : le principal critère qui permet de poser le diagnostic de malignité est l'invasion capsulaire et/ou vasculaire + absence des caractéristiques nucléaires de CPT

#### IV-3/ CMT

- Tumeur neuroendocrine
- Présence de dépôts amyloïdes + Corps de psammome = Très évocateurs du CMT
- Immunohistochimie à la recherche de marqueurs spécifiques thyroïdiens : TCT (+++), ACE, TTF1, Chromogranine A, Cytokératines
- Degré de différenciation variable du CMT

## Encadré 01

### 2. Tumeurs dérivées de cellules folliculaires

#### Tumeurs à faible risque

- > Tumeur thyroïdienne folliculaire non invasive avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire
- > Tumeurs thyroïdiennes à potentiel malin incertain
- Tumeur folliculaire de potentiel malin incertain
- Tumeur bien différenciée de potentiel malin incertain
- >Tumeur trabéculaire hyalinisante

#### Néoplasmes malins

- > Carcinome folliculaire de la thyroïde
- > Carcinome papillaire thyroïdien invasif encapsulé variant folliculaire
- > Carcinome papillaire de la thyroïde
- > Carcinome oncocytaire de la thyroïde
- >Carcinomes folliculaires de haut grade
- Carcinome thyroïdien mal différencié
- Carcinome thyroïdien différencié de haut grade
- > Carcinome anaplasique de la thyroïde dérivé des cellules folliculaires

### 3. Carcinome dérivé des cellules C de la thyroïde

- > Carcinome médullaire de la thyroïde

### 4. Carcinomes mixtes dérivés de cellules médullaires et folliculaires

- > Carcinome thyroïdien mixte dérivés des cellules médullaires et folliculaires
- Carcinome mixte médullo-folliculaire
- Carcinome mixte médullo-papillaire

## V/ DIAGNOSTIC DES CANCERS THYROIDIENS

### V-1/ Circonstances de découverte

- Masse cervicale et/ou signes de compression (Dysphagie, Dysphonie/Paralysie récurrentielle) en rapport avec un Nodule thyroïdien isolé, un Goitre nodulaire ou une Métastase locorégionale ou à distance (Ganglion +++ ) et dont l'étude histologique conduit au diagnostic de CT à partir d'une Cytoponction, une Biopsie, ou une Pièce de Thyroïdectomie
- Dépistage dans un cadre de CT familial
- Dépistage dans un cadre d'un Syndrome connu

### V-2/ Diagnostic préopératoire des CT

**Rôle de l'échographie thyroïdienne** : la plus grande hantise de l'endocrinologue est de passer à côté d'un nodule ou d'un goitre malin. Grâce aux progrès technologiques, l'imagerie médicale est de plus en plus performante, notamment l'échographie. Les scores de bénignité et de malignité sont mieux établis tels que ceux d'EU-Tirads (voir figure ci-dessous).

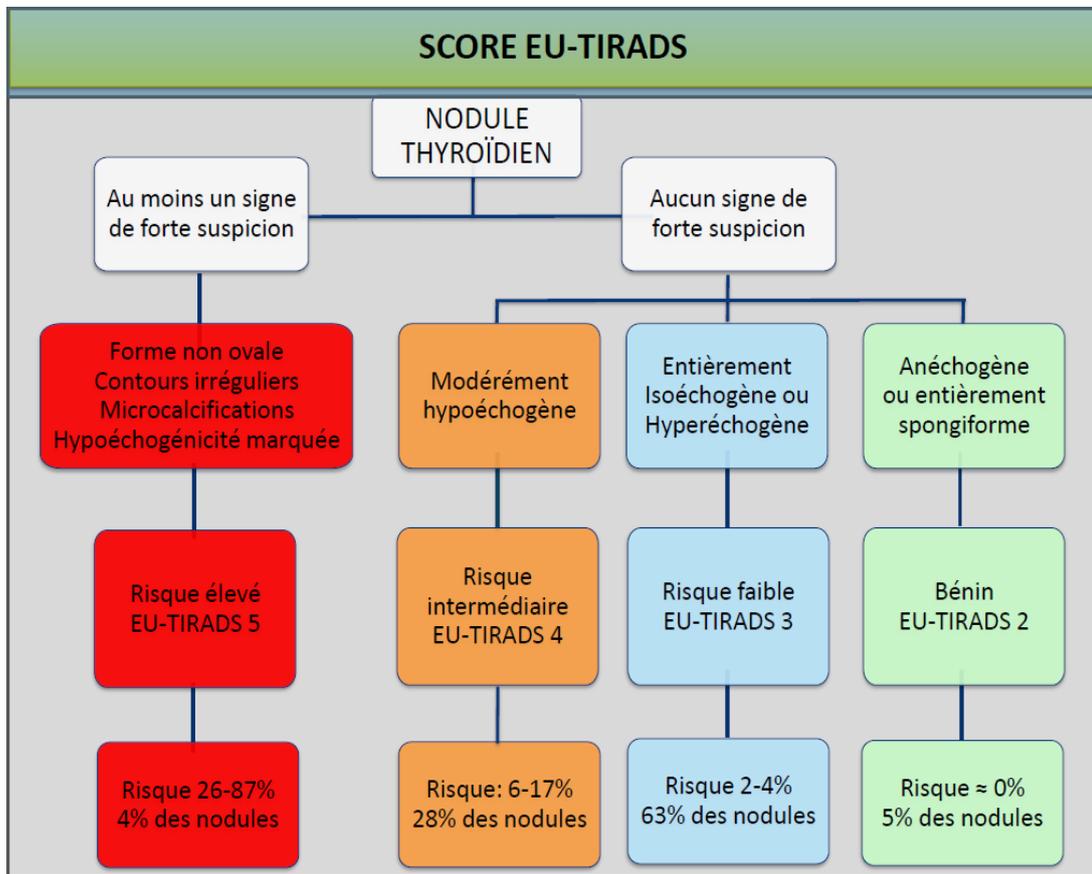
**Rôle de cytologie** : elle a connu elle aussi de grands progrès

- Meilleure compétence de l'histologiste,
- Dosage hormonaux in-situ à partir de liquide de rinçage
- Biologie moléculaire.

Les indications de la cytoponction sont résumées dans le tableau 01. L'interprétation se fait la terminologie de Bethesda actualisée en 2017.

### Profil fonctionnel des CT

- Souvent : Euthyroïdie clinique et biologique avec TSH et hormones thyroïdiennes normales
- Parfois : Dysthyroïdie
  - Hyperthyroïdie
  - Hypothyroïdie



**Tableau 01. Indications de la cytoponction thyroïdienne**

<b>Un contexte à risque</b>	<input type="checkbox"/> Antécédents familiaux ou personnels de cancer <input type="checkbox"/> Élévation de la calcitonine <input type="checkbox"/> Bilan d'extension d'un néoplasme <input type="checkbox"/> Hyperfixation focale au TEP-FDG
<b>Des caractéristiques nodulaires suspectes</b>	<input type="checkbox"/> Cliniques <input type="checkbox"/> Échographiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Score EU_TIRADS</li> <li>▪ Augmentation du nodule de plus de 20 % de volume</li> <li>▪ Nodule + ADP suspecte</li> <li>▪ Nodule de plus de 2 cm (sauf liquidien pur)</li> </ul>
<b>Autres situations</b>	<input type="checkbox"/> Cytoponction antérieure non contributive <input type="checkbox"/> Lésion vésiculaire de signification indéterminée (Bethesda)

## VI/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### VI-1/ CMT

- Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire systématique : il reste le traitement de choix, le pronostic dépend de la qualité du geste chirurgical initial. Une thyroïdectomie prophylactique est proposée pour les personnes dépistées positives au CMT familial.
- Surveillance par la TCT et ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire)
- Chimiothérapie : Cas évolutifs
  - Cytotoxique

- Thérapie ciblée +++
- Bilan d'extension : si TCT > 500 pg/ml ou taux évolutif.

## VI-2/ CDT

### Moyens thérapeutiques

- Chirurgie (thyroïdectomie totale si suspicion préopératoire) ± Curage ganglionnaire : 1<sup>ère</sup> intention
- Iothérapie : Iode 131 postopératoire
  - Ablative : Reliquats thyroïdiens sain
  - Adjuvante : Résidus tumoraux de faible volume,
  - Thérapeutique : Sites tumoraux fixant l'iode131
- Freination de la TSH par la L-Thyroxine en postopératoire, le seuil de TSH dépend de la stratification de risque d'évolutivité (faible, intermédiaire, élevé)
- Thérapie ciblée : pour les cas réfractaires
- Thermoablation ou Radiofréquence : pour des cas particuliers

### Modalités de surveillance post-thérapeutique

- Dosage de Thyroglobuline en freination et défreination : marqueur spécifique
- Dosage de TSH
- Échographie cervicale
- Scintigraphie diagnostique
- TEP-FDG
- Autres

### Stratification de la réponse au traitement

Elle se fait régulièrement après chaque bilan, la réponse peut être :

- Excellente
- Biologiquement incomplète
- Morphologiquement incomplète
- Indéterminée

Selon le résultat, un protocole de suivi est établi ainsi qu'une stratification de risque d'évolutivité et de mortalité :

- Nécessité de reprise chirurgicale ou non ? De curage ganglionnaire ou non ?
- Nécessité d'iothérapie et à quelle dose ?
- Traitement freinateur : Quelle valeur cible de TSH ?

## VII/ POUR EN SAVOIR PLUS

1. Chan Kwon Jung, Andrey Bychkov, Kennichi Kakudo. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab* 2022;37:703-718.
2. Xu B & Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Mar;44(3):338-347.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC & al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.