

Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre

Cancers de la thyroïde

2015

Groupe de travail

Participants au groupe de travail :

LAURENCE BERNARD, FREDERIC BEZIAUD, FRANCOIS BORIES, CELINE BOURBAO-TOURNOIS, EMMANUEL BOURGUIGNAT, MARC CHAPET, LUC CINOTTI, LUCIE CLOIX-DOISNE, LUC DALMASSO, LOIC DE CALAN, LISE CRINIÈRE, CAROLINE DEJEAN, PHILIPPE EMY, MARIE-CLAUDE FLEURY-GOYON, SABINE GAUVAIN, JEAN GILLOT, SERGE GUYETANT, ANNE HEITZMANN, EMMANUELLE LACHAUME, YVES MARBOEUF, HUBERT MASSOT, PATRICK MICHENET, SYLVAIN MORINIÈRE, CAROLINE MOR-MARTINEZ, PEGGY PIERRE, ARNAUD PIQUARD, OLIVIER SAINT-MARC, DOMINIQUE TASSY, ANDRE TROUILLET, YANN VENEL, ALAIN VILLENEUVE, AHMED WADJINNY.

Sommaire

QUALITE DES RCP

PROTOCOLE D'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES

1 DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES INDISPENSABLES

2 MODALITES DE PRELEVEMENT

3 COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE

4 CYTOLOGIE PRE-OPERATOIRE

5 EXAMEN EXTEMPORANE

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS PAPILLAIRES ET VESICULAIRES DE LA THYROÏDE

Critères de pronostic

1. PRISE EN CHARGE INITIALE DES MALADES AYANT UN CANCER THYROIDIEN

2. PRISE EN CHARGE DES MALADES AYANT UN TRES FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE

3. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE MOINS BON PRONOSTIC

4. PRISE EN CHARGE DES FORMES METASTATIQUES

5. PRISE EN CHARGE DU MICRO CARCINOME PAPILLAIRE AVEC LOBOISTHMECTOMIE UNILATERALE

6. PRISE EN CHARGE EN SECONDE INTENTION APRES LOBO-ISTHMECTOMIE

7. CANCERS THYROIDIENS FAMILIAUX NON MEDULLAIRES

TRAITEMENT MEDICAL DES CANCERS DE LA THYROÏDE

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

voir les recommandations RENATEN : www.sfendocrino.org, cliquer sur « Groupe de travail » puis « RENATEN » et en bas de page sur « recommandations à l'usage des professionnels »

Annexe 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS THYROIDIENNES (OMS 2004)

Annexe 2 : EXAMEN EXTEMPORANE

Annexe 3 : CLASSIFICATION ADICAP

Annexe 4 : COMPTES RENDUS D'ANATOMOPATHOLOGIE : DONNEES MINIMALES A RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE (INCA)

Annexe 5 : SCHEMAS GANGLIONNAIRES

Annexe 6 : PROTOCOLE rhTSH

Annexe 7 : DOSAGES DANS LE LIQUIDE DE RINCAGE DE L'AIGUILLE DE PONCTION

Annexe 8 : ANATOMIE-PATHOLOGIQUE : CAS PARTICULIER DU CARCINOME MEDULLAIRE (CMT)

Annexe 9 : CLASSIFICATION ET STADES TNM POUR LE CANCER DE LA THYROÏDE

Annexe 10 : BIBLIOGRAPHIE

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

Un travail de réflexion a été réalisé pour déterminer les conditions optimales de fonctionnement des RCP régionales pour les cancers thyroïdiens, en tenant compte de l'existant.

Dans le contexte actuel, les compétences minimum requises pour le fonctionnement d'une RCP pour les cancers thyroïdiens (quorum) sont dès à présent et quels que soient les dossiers présentés :

Obligatoires

- **un Endocrinologue**
- **un Chirurgien spécialiste d'organe** (chirurgien viscéral ou O.R.L.)
- **un Médecin Nucléariste**

Souhaitables

- un Anatomopathologiste
- un oncologue médical référent
- la présence du médecin référent

Compte tenu de la faible évolutivité relative de ces cancers, le rythme d'une RCP par mois est toléré.

Les RCP qui ne sont pas conformes sont invitées à prendre rapidement les mesures nécessaires pour atteindre cet objectif (regroupement des RCP, déploiement de la visio-conférence).

Tous les dossiers de cancer thyroïdien doivent être présentés en RCP. Ceux qui ne sont pas standards doivent être discutés.

Les dossiers complexes peuvent être discutés lors de la RCP de recours nationale TUTHYREF, spécifique aux cancers thyroïdiens (une fois par mois - centre de référence IGR -Pr Scumberger).

1. DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES INDISPENSABLES :

- Antécédents personnels et familiaux de nodule ou de goitre multinodulaire.
- Antécédents de NEM en particulier type II.
- Antécédents d'intervention chirurgicale ou de cytoponction sur un nodule.
- Dosages biologiques : TSH, calcitonine, calcémie, éventuellement anticorps anti-thyroïdien.
- Données de l'échographie.
- Type d'intervention réalisée.

2. MODALITES DE PRELEVEMENT :

La pièce est adressée intacte (de façon à préserver les limites de l'exérèse), orientée par le chirurgien, si possible à l'état frais (indispensable pour : examen extemporané, congélation en tumorothèque, réalisation d'appositions cytologiques).

- Cas particulier de l'examen extemporané : voir paragraphe 5.

- Après fixation

- Coupes transversales préférables aux coupes frontales (voir cas particulier du carcinome médullaire). Section en tranches fines inférieures à 5 mm d'épaisseur.

- Prélever toute lésion macroscopiquement visible et également le tissu sain (échantillonnage).

Dans le cas des goitres multinodulaires, les nodules principaux de chaque lobe et tout nodule d'aspect macroscopique inhabituel doivent être prélevés.

- Si lésion mal limitée, pas de technique particulière mais coupes permettant d'apprécier l'existence d'une extension extra-thyroïdienne.

- Si nodule entièrement kystique, faire de nombreux prélèvements, surtout si paroi irrégulière et contenu hémorragique (carcinome papillaire kystique ?).

- Cas particulier des tumeurs microvésiculaires : le diagnostic de bénignité impose l'inclusion en totalité des rapports tumeur/capsule tumorale. Une section médiane puis coupes des héli-nodules perpendiculaires à la capsule. Ces coupes doivent intéresser également une couronne de tissu sain extracapsulaire.

3. COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

3.1 Macroscopie :

- Nature du prélèvement, sa taille (3 dimensions) et son poids, pièce fraîche ou fixée, son état à la réception (fragmentation ou sections éventuelles), la présence d'un repérage (fils ...)

- Description du ou des nodules :

*situation dans le lobe, taille, consistance, teinte, éventuels remaniements, capsule (fine ou épaisse, continue ou discontinue, inexistante), calcifications éventuelles.

*Extension à distance, intra ou extrathyroïdienne (franchissement de la capsule thyroïdienne).

- Aspect du tissu thyroïdien à distance (si anormal)

- Présence d'éventuels ganglions lymphatiques.

- Pour les curages : nombre de ganglions.

3.2 Examen extemporané :

- son résultat doit figurer dans le compte-rendu. Mentionner également la réalisation (et l'éventuel examen extemporané) d'appositions, la congélation pour tissuthèque de tissu tumoral et/ou non tumoral.

3.3 Microscopie :

- Type histologique exact (OMS 2004, voir annexe 1)

- Forme classique ou variante.

- Existence ou non d'un contingent peu différencié (et proportion).

- Présence ou non d'une capsule, intacte ou franchie.
- Emboles.
- Extension intra et extrathyroïdienne (franchissement de la capsule thyroïdienne).
- En cas de tumeur très invasive, préciser les limites de résection.
- Préciser le nombre de ganglions envahis, avec ou sans dépassement capsulaire.
- Etat du parenchyme non tumoral : goitre hyperplasique ou multinodulaire, thyroïdite, maladie de Basedow, hyperplasie des cellules C (en cas de CMT et/ou d'hypercalcitoninémie)...
- Résultats d'un éventuel immunomarquage.

Eléments devant figurer dans la conclusion

Type histologique du cancer (et éventuellement variante), taille (plus grand diamètre) et encapsulation de la tumeur.

Si possible : Extension extra-thyroïdienne et état des marges chirurgicales.
Stade pTNM

Voir également « Comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive » (INCa décembre 2009) **Annexe 4**

4. CYTOLOGIE PRE-OPERATOIRE

4.1 : Intérêts

Permet une meilleure sélection des patients à opérer (diminution des indications opératoires)

4.2 : Compte rendu :

Le compte-rendu cytopathologique doit décrire les éléments suivants :

- ◆ Type de matériel examiné : liquide, matériel de cytoponction
- ◆ Techniques utilisées (étalement, cyto centrifugation, type de coloration)
- ◆ Nombre de lames examinées.
- ◆ Description :
 - Qualité étalement.
 - Aspect et nature du fond : hémorragique, nécrotique, colloïde.
 - Densité cellulaire / cellularité
(< 6-8 amas sur l'ensemble des lames : prélèvement non contributif)
 - Mode de regroupement.
 - Caractéristiques morphologiques du type cellulaire dominant.
 - Eléments associés (infiltrat inflammatoire, calcosphérites, amyloïde).

Recommandations pour la conclusion du compte-rendu :

- le diagnostic cytopathologique de la lésion
- la catégorie dans la **classification de Bethesda (2008)**,
 1. Matériel insuffisant (non contributif / non représentatif)
 2. Bénin
 3. Lésion folliculaire de signification indéterminée
 4. Tumeur vésiculaire / tumeur à cellules oncocytaires
 5. Suspicion de malignité
 6. Malin

Cette classification est basée sur le risque de lésion maligne. Les conclusions de la conférence de consensus de Bethesda ont été publiées dans *Diagnostic Cytopathology 2008;6:388-448* et sont disponibles en ligne (<http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>).

5. EXAMEN EXTEMPORANE (voir tableau : annexe 2)

D'après l'ANDEM, « un examen anatomo-pathologique extemporané est un examen à la fois macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé durant l'intervention chirurgicale. La réponse diagnostique est immédiate. **L'examen extemporané (EE) n'est justifié que s'il est susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical** (ANAES, 1997). La décision d'effectuer un EE doit être prise de façon concertée entre chirurgien et anatomo-cytopathologiste. La réponse doit rendre compte de la bénignité ou de la malignité de la lésion et si possible de son type histologique. Pour toute lésion dont le diagnostic est incertain, la réponse est différée jusqu'à l'examen histologique définitif. Le diagnostic final repose sur l'étude de coupes après fixation et inclusion. Elles sont effectuées de préférence à partir de fragments tissulaires qui n'ont pas été congelés. **C'est pourquoi l'EE doit préserver une quantité suffisante de tissu pour le diagnostic final** ».

Il n'y a pas actuellement de consensus national ou international sur les indications de l'EE en pathologie thyroïdienne. Il est recommandé de ne pas effectuer un EE sur une lésion de moins d'un centimètre de grand axe. Il est également recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en EE sur une lésion d'architecture folliculaire (vésiculaire) encapsulée dépourvue de signes d'invasion (et dont les noyaux n'ont pas les caractéristiques des noyaux des carcinomes papillaires). La pratique d'apposition peut aider à ce dernier diagnostic. (*Ann Pathol 1999, 19 : 344-372*).

Ces recommandations doivent être interprétées en fonction des possibilités techniques et de l'expérience de l'équipe concernée. En particulier, la règle imposant de ne pas faire d'EE sur les microtumeurs de moins de 1 cm de diamètre est probablement trop stricte. Cependant, il est conseillé de ne pas faire d'extemporané sur une lésion de trop petite taille si cela risque d'être préjudiciable pour le diagnostic définitif.

Voir également codification ADICAP (annexe 3)

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS PAPILLAIRES ET VESICULAIRES DE LA THYROÏDE

Les modalités de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (chirurgie, totalisation radio-isotopique, surveillance) reposent essentiellement sur des critères pronostiques.

→ TUMEURS A TRES FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE

T1a uni ou multifocal avec somme des lésions \leq 1 cm, histologie favorable

→ TUMEURS A FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE

T1b, T2, T3 N0 Nx ou N1 (micrométastases < 2 mm) intra-thyroïdiens, M0, résection R0, histologie favorable.

→ TUMEURS A RISQUE INTERMEDIAIRE (<30%)

T3 avec extension extra-thyroïdienne ou présence d'emboles vasculaires, N1 macroscopique ou variant histologique agressif.

→ TUMEURS A HAUT RISQUE DE RECIDIVE

T4 ou exérèse incomplète ou M1.

Carcinomes papillaires :

- * variante à cellules cylindriques
- * variante diffuse sclérosante
- * présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

Carcinomes vésiculaires :

- * carcinome vésiculaire largement invasif (ou avec \geq 4 invasions vasculaires)
- * présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

1. PRISE EN CHARGE INITIALE DES MALADES AYANT UN CANCER THYROÏDIEN

Geste initial recommandé : thyroïdectomie totale avec curage récurrentiel (central) homo latéral à la lésion. Le curage est bilatéral si le cancer est isthmique.

En fonction de la clinique et des examens morphologiques, si des adénopathies jugulo carotidiennes existent, un curage jugulo carotidien pourra être réalisé d'emblée (voir schémas ganglionnaires – **annexe 5**).

La pratique du picking ganglionnaire doit être abandonnée.

Totalisation par iode 131 : réalisée dans les suites du geste chirurgical, indiquée en fonction du risque de récurrence.

La stimulation par la TSH peut être obtenue par sevrage en hormone thyroïdienne ou par injection de rhTSH. Le sevrage n'est plus indiqué qu'en cas de traitement anticoagulant (contre-indication aux injections IM) ou en cas de métastase révélatrice.

Le sevrage consiste à ne pas donner de traitement par l'hormone thyroïdienne LT4 après la thyroïdectomie chirurgicale. La totalisation par iode 131 est pratiquée après 4 à 6 semaines de sevrage.

La stimulation par rhTSH permet de donner un traitement par hormone thyroïdienne au décours de la chirurgie. La totalisation par l'iode 131 est pratiquée dans un délai variable dans les suites de l'intervention chirurgicale (voir protocole rhTSH – **annexe 6**).

Hormonothérapie thyroïdienne pour amener et maintenir la TSH en dessous de la limite inférieure de la normale.

Deux grandes études prospectives randomisées, l'étude Hilo (Mallick) et l'étude ESTIMABL (Schlumberger), ont comparé des méthodes d'ablation des reliquats des tissus thyroïdiens chez des patients atteints de cancers de la thyroïde bien différenciés ayant subi une thyroïdectomie.

Dans les deux études, les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des quatre groupes de traitement (Thyrogen®+ 30mCi I¹³¹, Thyrogen® + 100mCi d'I¹³¹, arrêt de l'hormone thyroïdienne + 30mCi I¹³¹, ou arrêt de l'hormone thyroïdienne + 100 mCi I¹³¹) et évalués environ 8 mois plus tard.

L'étude HiLo a randomisé 438 patients (stades tumoraux T1-T3, Nx, N0 et N1, M0) dans 29 centres. Comme évalué par la scintigraphie et les concentrations de Tg stimulées (n=421), le taux de réussite de l'ablation était d'environ 86% dans les 4 groupes de traitement. Tous les intervalles de confiance à 95% des différences étaient de +/- 10%, démontrant notamment la non-infériorité de la faible dose d'iode radioactif par rapport à la dose la plus élevée. L'analyse des patients T3 et N1 a démontré que ces sous-groupes présentaient des taux de réussite de l'ablation aussi élevés que les patients à plus faible risque.

L'étude ESTIMABL a randomisé 752 patients atteints d'un cancer de la thyroïde à faible risque (stades tumoraux pT1 inf. à 1 cm et N1 ou Nx, pT1sup. a 1-2 cm et tout stade N, ou pT2 N0, tous les patients M0) dans 242 centres. Sur la base de 684 patients évaluables, le taux de réussite global de l'ablation évalué par une échographie thyroïdienne et des concentrations de Tg stimulées était de 92 %, sans différence statistiquement significative entre les 4 groupes.

Compte-tenu du schéma de chacune de ces deux études, il est à noter que les données à long terme (au-delà de 9 mois) d'utilisation de la plus faible dose d'iode radioactif ne sont pas encore disponibles. En résumé, ces études suggèrent que l'association d'une faible dose d'iode radioactif à de la thyrotropine alpha constitue un traitement efficace (avec une irradiation réduite) et que Thyrogen® est non inférieur à l'arrêt de l'hormone thyroïdienne pour la stimulation préthérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation post-opératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

Devant ces données, il peut être proposé en RCP, un traitement par 30mCi d'I¹³¹ sous Thyrogen® aux patients présentant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire de niveaux de risque faible (pT1 ou pT2 N0-Nx ou pT1 (m) N0-Nx).

Les traitements à 100mCi d'I¹³¹ restent à proposer pour les cancers à niveaux de risque élevé (pT3, pT4, tout pT N1 ou M1, les histologies agressives, angio-invasion massive ou résection tumorale macroscopique incomplète).

2. PRISE EN CHARGE DES MALADES AYANT UN TRES FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE

Pas de totalisation par iode 131

Contrôle à 3 mois : examen clinique, dosage de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous LT4.

Puis contrôle de la Tg et de la TSH sous traitement (objectif : TSH 0.5 à 2 mUI/mL) à la partie basse de la norme) à 12 mois, puis tous les ans pendant 5 ans. Une surveillance ultérieure reste souhaitable.

Si la Tg reste élevée ou s'élève (> 5ng/mL), rechercher la cause : échographie cervicale +/- cytoponction.

Discussion en RCP d'un traitement par chirurgie ganglionnaire et administration d'iode 131, en cas de cytoponction pathologique.

3. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE MOINS BON PRONOSTIC

FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE

Totalisation à l'iode 131 par 30m Ci à discuter. Inclusion possible dans le protocole ESTIMABL2.

RISQUE INTERMEDIAIRE

Totalisation à l'iode 131 ; 30m à 100 mCi.

HAUT RISQUE DE RECIDIVE

Totalisation à l'iode 131 par 100 mCi.

Suivi à 3 mois

- Examen clinique
- Dosages de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous traitement freinateur par LT4.

Contrôle de la totalisation entre 6 et 12 mois sous Thyrogen (voir protocole rhTSH – annexe 6).

Il comporte de façon obligatoire un examen clinique, une échographie cervicale, des dosages de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg et de façon optionnelle une scintigraphie à l'iode 131 (74 à 185 MBq) du cou et du corps entier

Critères échographiques de malignité ganglionnaire :

- ganglion **suspect** : au moins 1 critère fort
- ganglion **intermédiaire** : pas de critère fort, au moins 2 critères faibles

✓ Critères forts :

- ganglion hyperéchogène
- vascularisation anarchique, périphérique ou absente
- micro calcifications
- kystisation

✓ Critères faibles :

- perte d'échogénicité centrale (hile)
- petit diamètre > 8 mm
- forme arrondie : (L/l < 2)

En cas de ganglion **suspect** : réalisation d'une cytoponction avec si possible dosage de Tg dans le liquide (rinçage) – voir modalités annexe 7

Organigramme cancer thyroïdien traité par iode 131

suivi à 3 mois : ex clinique, TSH, T3, Tg, Ac anti Tg sous traitement freinateur



contrôle 6 à 12 mois après iode 131 sous Rh TSH :
ex clinique, TSH, T3, Tg, Ac anti Tg, écho cervicale +/- scintigraphie



(1)

Si Tg indétectable,
ex clinique et écho cervicale
normaux



Diminution du Lévothyrox
pour TSH entre 0.5 et 2 mUI/L
+
surveillance annuelle

A VIE :
ex clinique, TSH, Tg, Ac anti
Tg sous LT4

écho cervicale à 3, 5 et
7 ans puis arrêt sauf examen
clinique anormal

Sous freination : si
réaugmentation de la Tg
> 2ng/mL
IRA thérapie



(2)

Si Tg détectable
< 1 ng/mL sous LT4 ou <
10ng/mL sous RTSH ou ATg
présents ou en augmentation
(échographie et scintigraphie
normales)



**Maintien du traitement
freinateur**
**TSH entre 0,1 mUI/L et
0.5 mUI/L,**

Dosage de Tg sous RhTSH /6
mois pendant 1 an



Si Tg indétectable, repasser à
(1)
Si Tg détectable et < 10 ng/mL
contrôle à 1 an sous RhTSH

Si Tg > 10 ng/mL, passer à (3)



(3)

Si Tg > 1 ng/mL sous LT4 ou
10 ng/mL sous RTSH
ou écho/scintigraphie anormale



**Maintien du traitement
freinateur**
TSH ≤ 0,1 mUI/L, T3 normale

2^e IRA thérapie 100 mCi
(discuter reprise chirurgicale
avant l'iode)
+ contrôle à 6 mois sous Rh
TSH : ex clinique, TSH, T3, Tg,
Ac anti Tg, écho cervicale +
scintigraphie



Si Tg > 1 ng/mL et
scintigraphie hyperfixante
nouvelle IRA thérapie

Si Tg > 1 ng/mL et
scintigraphie blanche ou dose
de 600 mCi atteinte :
carcinome réfractaire : prévoir
TEP sous RhTSH

Sinon Cf 1,2,3

On peut de façon optionnelle associer une scintigraphie à l'iode 131 (74 à 185 MBq) sous rhTSH (par exemple dans les cas où la Tg est non interprétable par interférence d'anticorps anti-Tg) : si scinti positive, discussion en RCP pour indication chirurgie/iode 131

La rhTSH est administrée par voie intra-musculaire et est contre indiquée sous traitement anticoagulant oral poursuivi. Si la rhTSH est indispensable, on propose un relais par héparine de bas poids moléculaire et une courte fenêtre pour permettre les 2 injections intra-musculaires.

On peut aussi discuter son administration par voie sous-cutanée (décision de RCP).

Voir Subcutaneous Administration of Recombinant Human Thyrotropin as an Alternative to Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Anticoagulated Thyroid Cancer - D. Taieb - Thyroid Vol 14, number 6, 2004

4. PRISE EN CHARGE DES FORMES METASTATIQUES

Les métastases des cancers différenciés de la thyroïde peuvent être ganglionnaires, pulmonaires et osseuses.

4.1 - Métastases ganglionnaires

Les métastases ganglionnaires des cancers différenciés de la thyroïde sont cervicales et médiastinales. Elles se voient surtout dans les cancers papillaires. Elles sont peu ou pas sensibles à l'iode radioactif. L'exérèse chirurgicale réglée (curage ganglionnaire) en est le traitement de référence. Le picking, ou simple prélèvement d'une ou de plusieurs métastases ganglionnaires, n'est pas recommandé. Les métastases peuvent être synchrones, contemporaines de la tumeur thyroïdienne, ou métachrones, apparaissant à distance du traitement de la tumeur thyroïdienne.

4.1.1 Métastases ganglionnaires cervicales synchrones

Le traitement d'un cancer différencié de la thyroïde doit comporter de principe une thyroïdectomie totale et une cellulo-lymphadénectomie centrale (curage ganglionnaire récurrentiel) du côté de la tumeur (compartiment VI, [annexe 5](#)), qu'il y ait ou non des métastases visibles. Le curage ne sera que plus justifié s'il existe des métastases lors de l'exploration. La cellulo-lymphadénectomie peut être bilatérale si nécessaire, en particulier pour les tumeurs de l'isthme.

La cellulo-lymphadénectomie centrale est limitée de chaque côté par l'os hyoïde en haut, le bord latéral de la trachée en dedans, la gaine carotidienne en dehors, et le bord supérieur du tronc veineux brachio-céphalique gauche en bas. Le nerf récurrent doit être identifié sur tout son trajet et préserver. Le monitoring peropératoire du nerf récurrent et du nerf pneumogastrique par un système de neurostimulation est recommandé. Les parathyroïdes supérieures (P4) doivent être identifiées et préservées. Les parathyroïdes inférieures (P3) doivent aussi être recherchées mais elles sont plus menacées. Si leur pédicule vasculaire ne peut être préservé, il est recommandé de les réimplanter en fin d'intervention dans le muscle sternocléidohyodien ou sternocléidomastoïdien homolatéral.

Les métastases du compartiment latéral (compartiments II, III, IV, [annexe 5](#)) nécessitent une cellulo-lymphadénectomie latérale (curage ganglionnaire jugulo-carotidien). Celle-ci est limitée par le muscle digastrique en haut, le bord supérieur de la veine sous-clavière en bas, les muscles scalènes en arrière, l'axe jugulo-carotidien en dedans, le muscle sternocléidomastoïdien en dehors. La veine jugulaire interne n'est réséquée que si sa paroi est envahie par les métastases. La cellulo-lymphadénectomie peut être prolongée en bas et en dehors vers le creux sus-claviculaire, en haut et en dehors vers la chaîne spinale.

4.1.2 Métastases ganglionnaires cervicales métachrones

Elles doivent être enlevées par une cellulo-lymphadénectomie centrale et/ou latérale, identiques à ce qui a été décrit pour les métastases synchrones. La cellulo-lymphadénectomie centrale uni ou bilatérale à distance de la thyroïdectomie totale est possible mais elle expose à un risque plus élevé de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie postopératoires. Le monitoring peropératoire du nerf récurrent et du nerf pneumogastrique par un système de neurostimulation est recommandé.

4.1.3 Métastases ganglionnaires médiastinales

Les métastases synchrones peuvent généralement être enlevées par voie cervicale lors de la thyroïdectomie totale avec cellulo-lymphadénectomie centrale, à condition d'être situées dans le médiastin antérieur et supérieur. Il suffit alors de prolonger vers le bas la cellulo-lymphadénectomie centrale, au-delà du tronc veineux brachio-céphalique gauche.

Les métastases métachrones ne peuvent généralement pas être enlevées par voie cervicale, du fait de la fibrose postopératoire liée à la première intervention et du risque vasculaire qui en découle. Une exérèse par sternotomie partielle ou totale doit être discutée en RCP, en fonction de la localisation des métastases, de l'état général du patient et du risque opératoire.

4.2 - Métastases osseuses et pulmonaires

Le traitement de référence est l'iode radioactif, à condition que les métastases fixent l'iode. Si les métastases ne fixent pas ou plus l'iode, on peut proposer une thérapie ciblée (anti-angiogéniques). L'exérèse chirurgicale des métastases pulmonaires n'a pas d'indication. Par contre, certaines métastases osseuses, en particulier dans les cancers vésiculaires, peuvent être enlevées par une exérèse chirurgicale après discussion en RCP et avis auprès d'un chirurgien orthopédiste spécialisé dans la prise en charge des tumeurs osseuses.

La radiothérapie transcutanée a toujours été un traitement antalgique efficace dans la prise en charge des métastases osseuses des cancers thyroïdiens. Cependant, notamment dans la prise en charge des lésions vertébrales, la proximité du cordon médullaire est un facteur limitant pour délivrer des doses tumoricides.

La radiothérapie en condition stéréotaxique permet de délivrer grâce aux techniques de microfaisceaux multiples des doses élevées dans un volume réduit avec un très fort gradient de dose rendant possible les irradiations y compris itératives à proximité d'organes à risque comme le cordon médullaire. Ce traitement peut être délivré avec un nombre réduit de séances (3 à 5 en général) améliorant ainsi la qualité de vie des patients. L'effet antalgique est obtenu dans plus de 80 % des cas. Le traitement est délivré en ambulatoire. Les indications électives sont :

- métastase unique rachidienne (ou maladie pauci métastatique).
- ré-irradiation sur une métastase osseuse ayant déjà été traitée par irradiation transcutanée quelle que soit la topographie.
- métastase de diamètre ≤ 6 cm.

La radiothérapie en condition stéréotaxique délivrée avec une machine dédiée comme le Cyberknife permet par ailleurs le suivi des déplacements de la cible (Tracking). Cette capacité rend possible le traitement de grande précision de lésions extrêmement mobiles comme les métastases pulmonaires, hépatiques ou le traitement d'adénopathies profondes intra-thoraciques ou intra-abdominales.

Bien évidemment, la radiothérapie en condition stéréotaxique est aussi parfaitement adaptée à la prise en charge des métastases intracrânielles.

Les indications en dehors des métastases osseuses sont les maladies oligométastatiques, poumon, foie, cerveau, ganglion, lésion < 6 cm.

Référence : Kirkpatrick JP et al – Stereotactic body radiotherapy – A critical review for non-radiation oncologists. Cancer, 30/12; 1-13, 2013.

4.3 - Métastases hépatiques des cancers différenciés de la thyroïde

Les métastases hépatiques des cancers différenciés de la thyroïde sont extrêmement rares. Elles apparaissent non pas au moment du diagnostic du cancer mais au cours d'une évolution multi-métastatique de la maladie, à un stade où la survie des patients est très limitée. La chirurgie de résection hépatique et le traitement par iode radioactif n'ont pratiquement aucune place dans le traitement des métastases hépatiques des cancers différenciés de la thyroïde. Le recours à un traitement par thérapie ciblée (inhibiteur de la tyrosine kinase) pourrait prolonger la survie de patients sélectionnés. Ce traitement doit être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire et se faire chaque fois que possible dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.

5. PRISE EN CHARGE DU MICRO CARCINOME PAPILLAIRE AVEC LOBOISTHMECTOMIE UNILATERALE

En cas de découverte de foyer(s) de micro carcinome papillaire dans une pièce de lobectomie, objectif de TSH entre 0.5 et 2 mUI/L avec traitement par LT4 si nécessaire) avec contrôle échographique annuel du lobe restant.

Surveillance postopératoire des malades opérés de micro carcinomes papillaires par une loboisthmectomie : examen clinique, TSH et échographie +/- cytoponction tous les ans sur le lobe restant.

6. PRISE EN CHARGE EN SECONDE INTENTION APRES LOBO-ISTHMECTOMIE

Elle doit être discutée au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

7. CANCERS THYROIDIENS FAMILIAUX NON MEDULLAIRES

- Nécessite 3 cas apparentés dans la même famille
- Associé à :
 - Une Poly-Adénomatoze Familiale
 - Un syndrome de Cowden (hamartomes multiples)
 - Un cancer du rein à cellules claires

1. Cancers médullaires avancés / métastatiques

Vandétanib : 300 mg/j per os (AMM)

2. Cancers différencié avancés / métastatiques résistants à l'iode radioactif (AMM)

Sorafenib 800 mg/j

3. Cancer anaplasiques

Aucun standard de chimiothérapie n'est actuellement reconnu. On pourra utiliser :

- doxorubicine 60 mg/m² - cisplatine 70 mg/m² tous les 21 jours
- le paclitaxel IV hebdomadaire peut être une alternative

4. Indication d'inclusion dans les programmes Acsè, Crizotinib et Vemurafenib

Nécessité de rechercher la cible moléculaire auprès de la plate forme régionale de biologie moléculaire.

Crizotinib :

anaplasic avec mutation de ALK
folliculaire, médullaire ou papillaire avec mutation de MET

Vemurafenib :

Tout cancer de la thyroïde avec mutation BRAF V600

Références

Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):251-8.

Brose MS. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4)

Denaro N1, Nigro CL, Russi EG, Merlano MC. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2013 Sep 16;9:1231-1241

Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134-41

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES (OMS 2004)

Carcinome thyroïdiens

Carcinome papillaire
Carcinome folliculaire (vésiculaire)
Carcinome peu différencié
Carcinome indifférencié (anaplasique)
Carcinome épidermoïde
Carcinome muco-épidermoïde
Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie
Carcinome mucineux
Carcinome médullaire
Carcinome mixte, médullaire et vésiculaire
Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation de type thyroïdienne (SETTLE)
Carcinome avec différenciation de type thyroïdienne (CASTLE)

Adénomes thyroïdiens et tumeurs apparentées

Adénome folliculaire (vésiculaire)
Tumeur trabéculaire hyalinisante

A - CARCINOMES PAPILLAIRES :

1- FORME CLASSIQUE :

- Tumeur de souche vésiculaire, constituée de papilles et de vésicules en proportions variables et présentant des caractéristiques cyto-nucléaires propres. Les critères nucléaires ont une importance diagnostique supérieure à la structure papillaire elle-même. Peut comporter (rarement) des plages peu différenciées (insulaires) ou de carcinome anaplasique.

- Bon pronostic.

- Grading (Akstlen) : peu utilisé. Doit être validé sur de plus grandes séries avec analyse multiparamétrique.

2 – VARIANTES MORPHOLOGIQUES :

a- Carcinome papillaire de forme vésiculaire.

- Tumeur présentant une architecture exclusivement ou presque exclusivement vésiculaire et dont le diagnostic repose essentiellement sur les caractéristiques cyto-nucléaires.

- Diagnostic différentiel parfois difficile avec un adénome vésiculaire ou un carcinome vésiculaire.

- Deux formes particulières : forme macro-vésiculaire, forme vésiculaire diffuse (rare).

- Pronostic comparable à celui de la forme classique.

b- Variante onconcytaire (à cellules oxyphiles) :

- Constituée de plus de 75% de cellules oxyphiles.

- Les noyaux doivent avoir les caractéristiques d'un carcinome papillaire (dans le cas contraire, la tumeur est classée parmi les tumeurs "folliculaires" à cellules oxyphiles, selon les mêmes critères de malignité (invasion ou non).

- Fréquemment associée à un infiltrat lymphocytaire abondant (carcinome papillaire "pseudo-Whartin")

- Pronostic comparable à celui de la forme classique.

c- Variante à cellules claires :

- Peut être d'architecture papillaire ou folliculaire.

- Parfois intriquée avec des cellules oxyphiles, ou faite de cellules mi-claires, mi-oxyphiles.

- Peut poser des problèmes d'identification sur des métastases.

d- Variante diffuse sclérosante :

- Sujets jeunes.
- Envahissement massif d'un ou deux lobes, souvent sans masse tumorale clairement définie. S'il existe un nodule prédominant, ce dernier a l'aspect d'un carcinome papillaire classique.
- Prolifération papillaire diffuse, souvent endolymphatique, avec métaplasie malpighienne, fibrose importante et infiltrat lymphocytaire. Nombreux calcosphérites.
- Lymphophilie ++, 25% de métastases pulmonaires au moment du diagnostic.
- Diagnostic différentiel : lymphangite carcinomateuse d'un cancer régional surtout bronchique.

e- Variante à cellules hautes :

- Rare. Survient surtout sur le sujet âgé, de sexe masculin.
- Cellules trois fois plus hautes que larges, au cytoplasme éosinophile, abondant. Noyaux semblables à ceux d'un carcinome papillaire classique, avec souvent beaucoup de rainures et d'inclusions intra-nucléaires.
- Tumeur souvent volumineuse, avec invasion locale, nécrose, mitoses.
- Aspect plus compact.
- Pronostic serait plus agressif que la forme classique.

f- Variante à cellules cylindriques :

- Très rare.
- Cellules cylindriques pseudostratifiées, cytoplasme clair (parfois vacuole cytoplasmique supra ou infra-nucléaire). Noyaux hyperchromatiques : les anomalies nucléaires "classiques" de carcinome papillaire sont rares. La morphologie rappelle un carcinome endométrial ou colique métastatique.
- Tumeur plus agressive que la forme classique, souvent évoluée localement au moment du diagnostic.

g- Forme solide :

- Plus fréquent chez l'enfant, éventuellement dans un contexte d'irradiation (forme décrite initialement chez les enfants exposés à l'accident de Tchernobyl).
- Massifs pleins ou épaisses travées séparées par un fin stroma fibreux, constitué de cellules ressemblant à des cellules malpighiennes.
- Les noyaux sont ceux d'un carcinome papillaire classique.
- Pronostic controversé, serait proche de celui du type classique.
- Problème de diagnostic différentiel avec un carcinome peu différencié.

h- Autres formes rares

- Variante cribriforme (associée à la polypose adénomateuse colique).
- Variante à stroma fasciite-like.
- Variante avec contingent insulaire focal (signification inconnue).
- Variante avec contingent de carcinome épidermoïde (tumeur composite, plus agressive, à ne pas confondre avec la présence banale de foyers de métaplasie malpighienne dans un carcinome papillaire).
- Variante à cellules fusiformes et à cellules géantes (présence d'un contingent "minime ou focal" d'aspect indifférencié).
- Variante mixte, papillaire et médullaire.

i- microcarcinome papillaire

- Définition : taille inférieure ou égale à 1 cm de diamètre.
- Le plus fréquent des carcinomes papillaires.
- Très bon pronostic.

B - CARCINOMES FOLLICULAIRES (VESICULAIRES) :

Par définition : tumeur maligne vésiculaire (folliculaire) différenciée, n'ayant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire.

Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire, qui ne peut être identifiée que par l'examen histologique (pas de diagnostic cytologique).

Classiquement, ces tumeurs sont divisées en deux catégories principales en fonction du degré d'invasion :

⇒ **carcinome folliculaire avec invasion minimale**

pronostic bon, risque de décès à long terme dans 3 à 5% des cas.

⇒ **carcinome folliculaire (vésiculaire) largement invasif**

pronostic nettement plus réservé, risque de décès à long terme de l'ordre de 50%, et risque de métastases à distance beaucoup plus important.

- invasion capsulaire : nécessité d'une traversée **complète** de la capsule (en "bouton de chemise").

- invasion vasculaire : le placard de cellules tumorales visible dans la lumière vasculaire doit être recouvert de cellules endothéliales ou associé à un thrombus. Il doit être situé dans un vaisseau capsulaire ou au-delà. La probabilité d'une évolution agressive est liée principalement à l'existence et à l'importance de l'invasion vasculaire.

- **Le diagnostic différentiel** entre adénome vésiculaire et carcinome vésiculaire avec invasion minimale reste **difficile**, et tous les travaux ont montré une reproductibilité médiocre ou mauvaise intra et inter-observateurs pour ce diagnostic. Certains auteurs ont proposé le terme de "*tumeur folliculaire de potentiel de malignité indéterminé*" pour les tumeurs où il n'était pas possible de trancher entre la présence et l'absence d'invasion. Appellation à utiliser avec la plus grande parcimonie.

- Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile entre un carcinome vésiculaire et un carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire, si les anomalies nucléaires sont minoritaires. La classification OMS recommande d'utiliser alors le terme de "**carcinome bien différencié sans autre précision**".

- VARIANTES MORPHOLOGIQUES :

a- Variante oncocytaire (à cellules oxyphiles) :

- Par définition : plus de 75% de cellules oxyphiles.

- Les carcinomes vésiculaires oncocytaires sont plus souvent associés à des métastases ganglionnaires cervicales que les carcinomes vésiculaires classiques (30% vs 5%). Ils auraient également un pronostic un peu plus agressif, point de vue qui n'est pas accepté par tous (le pronostic serait identique à celui de la forme classique si les patients sont stratifiés en fonction du stade).

NB : Les tumeurs à cellules oxyphiles encapsulées sont plus souvent malignes (20-30% des cas ?) que les tumeurs vésiculaires non oncocytaires (2 à 3% des cas).

b- Variante à cellules claires :

- Cellules claires pouvant contenir des lipides, des mucines, du glycogène, des mitochondries géantes. Parfois cellules en bague à chaton.

- Contingent plus fréquent dans les tumeurs oncocytaires.

C - CARCINOMES PEU DIFFERENCIÉS :

Trois formes morphologiques sont définies selon la classification OMS 2004 : insulaire, trabéculaire et solide. Le diagnostic repose sur l'identification de cette architecture particulière, associée à un mode d'infiltration agressif, avec importante invasion vasculaire et nécrose.

Valeur incertaine de l'existence d'un contingent peu différencié minoritaire au sein d'un carcinome bien différencié. Le pronostic serait plus péjoratif pour les tumeurs comportant un contingent peu différencié représentant plus de 10% de l'ensemble.

Pronostic : survie à 5 ans de l'ordre de 50% dans la plupart des séries.

D - CARCINOMES INDIFFERENCIES OU ANAPLASIQUES :

Tumeur hautement maligne dont une partie exprime une différenciation épithéliale. Classiquement, trois variantes morphologiques : épithélioïde, sarcomatoïde, à cellules géantes, parfois intriquées.

L'expression de cytokératines est retrouvée dans environ 80% des cas en immunohistochimie. L'absence d'expression de la thyroglobuline et de TTF1 est pratiquement constante.

E - CARCINOMES MEDULLAIRES OU A CELLULES C : (voir chapitre VII du fascicule du GETC/GTE) (et Annexe 8).

F - AUTRES TUMEURS EPITHELIALES THYROIDIENNES PRIMITIVES :

- rares, non détaillées ici.

G - TUMEURS NON EPITHELIALES :

- Lymphome, sarcome.

H - METASTASES

Annexe 2 : EXAMEN EXTEMPORANE

1- <u>Nodule isolé</u>	Cytologie non faite Cytologie non contributive Cytologie suspecte Cytologie maligne	→	Adresser la pièce fraîche et intacte Extemporane indispensable
	Cytologie en faveur d'une tumeur microvésiculaire ou à cellules oxyphiles Cytologie bénigne	→	Adresser la pièce fraîche et intacte Extemporane possible : attitude à définir selon les équipes (résultat souvent différé)
2- <u>Goitre multinodulaire</u>		→	Adresser la pièce fraîche et intacte Utilité d'un examen extemporane macroscopique, à compléter par un examen extemporane microscopique s'il existe un nodule suspect
3- <u>Goitre non nodulaire</u> (Basedow - thyroïdite)		→	Extemporane inutile

THYROÏDE / codification adicap

ET 0200 : goitre (SAI)

ET 0220 : " nodulaire
 ET 0224 : " plurinodulaire
 ET 0225 : " plurinodulaire remanié
 ET 0246 : " basedowifié

A0A0 : adénome**A0G0 : adénome vésiculaire (SAI)**

A0G2 : " micro-vésiculaire
 A0G4 : " macro-vésiculaire

A0L2 : adénome à cellules oncocytaires

A0K2 : adénome à cellules claires

ET A0M0 : adénome toxique

ET A0M1 : adénome toxique traité (ATS)

ET 0240 : maladie de Basedow (SAI)

ET 0241 : maladie de Basedow traitée (SAI)

ET 0242 : Basedow en involution iodée

ET 7513 : thyroïdite de Hashimoto

(thyroïdite lymphocytaire)

ET 7440 : thyroïdite de De Quervain

(thyroïdite granulomateuse)

ET 7769 : thyroïdite de Riedel

(thyroïdite fibreuse)

ET 6734 : hyperplasie des cellules C**A7A0 : adénocarcinome****A7D0 : carcinome papillaire (SAI)**

A7D8 : micro-carcinome papillaire

A7D1 : c. papillaire encapsulé

A7D7 : c. papillaire à cellules oxyphiles

A7D3 : c. papillaire variante vésiculaire

A7D9 : c. papillaire sclérosant diffus

A7G0 : adénocarcinome vésiculaire (SAI)

A7G1 : " avec invasion minime

A7G2 : " largement invasif

A7G9 : adénocarcinome v. de type insulaire

A7G3 : adénocarcinome v. à cellules oncocytaires

X7E0 : carcinome peu différencié**X7E0 : carcinome indifférencié (SAI)****S7S4 : carcinome médullaire à cellules C (SAI)**

S7S5 : carcinome à stroma amyloïde

A7S0 : carcinomes multiples

18. Cancer de la thyroïde

DONNÉES D'IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement*

Nom de l'établissement et n° FINESS

Identifiant patient (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom patronymique

Prénom

Nom d'épouse

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l'absence de date de naissance et par défaut : âge)

Sexe

N° d'identification (n° de sécurité sociale ou NIP ou identifiant patient)

Code postal de résidence

Identifiant médecin demandeur (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom du préleveur

Date de prélèvement

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE THYROÏDE (C73) - PIÈCES OPÉRATOIRES

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu

Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS

Signataire du compte rendu

Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Lobectomie, lobectomie partielle, lobo-isthmectomie, thyroïdectomie totale ou subtotale, isthmectomie, biopsie, autre

Organe/région anatomique

Thyroïde

Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe

Droit/gauche/isthme/plurifocal/autre

Description histopathologique

Type histologique¹

Carcinome vésiculaire/carcinome papillaire/carcinome peu différencié et/ou insulaire/carcinome médullaire/carcinome anaplasique/autre

Grade histopronostique¹

Non utilisé

Extension tumorale

État de la capsule de la lésion si présente

Emboles vasculaires

Autres facteurs pronostiques et prédictifs

Critères permettant de déterminer le pT/pNCritères relatifs à la tumeur :

Taille de la tumeur

Multifocalité

Extension extra-thyroïdienne

Critères relatifs aux ganglions :

Nombre de ganglions régionaux envahis

pT/pN²

Notes

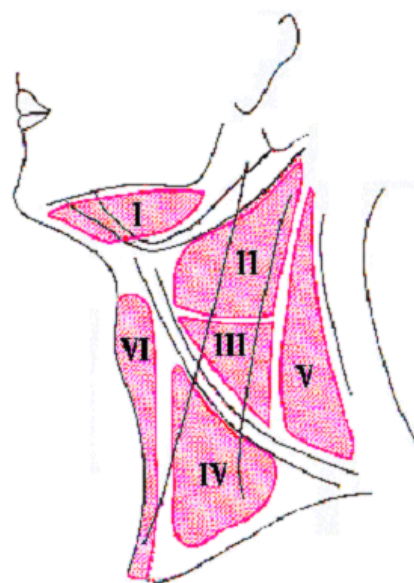
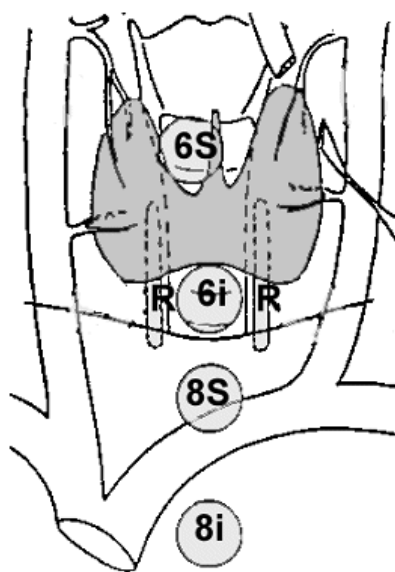
■ * Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.

■ Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».

■ ¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

■ ² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte.

Annexe 5 : schémas ganglionnaires



Protocole d'utilisation pour la totalisation isotopique des reliquats

Pour la totalisation isotopique^(1,3)

0h	24h	48h	Les experts recommandent de réaliser une scintigraphie post-thérapeutique entre 72h et 168h <u>après l'administration de l'iode</u>
Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	3,7 Gbq (100 mCi iode ¹³¹) (dosage éventuel de la TSH)	

Protocoles d'utilisation pour la surveillance

Pour la surveillance avec scintigraphie^(2,3)

0h	24h	48h	72h	96h	96h à 120h
Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	≥ 148 MBq (4 mCi iode ¹³¹) (dosage éventuel de la TSH)		Dosage de la thyroglobuline (Tg)	Scintigraphie

Pour la surveillance sans scintigraphie⁽³⁾

0h	24h	48h	72h	96h
Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen [®] intramusculaire 0,9 mg	dosage éventuel de la TSH		Dosage de la thyroglobuline (Tg)

- (1) Pacini F et Al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma : Results of an International, Randomized, Controlled Study. J Clin Endocrin Metab. March 2006 ; 91 (3) : 926-932.
- (2) Schlumberger M et Al. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma : a European perspective. Eur J Endocrinology 2004 ; 89 : 3668-3676.
- (3) Schlumberger M, Pacini F, Thyroid Tumors. Nucléon 2004 ; 9 : 171-172.

Dosages de Thyroglobuline (Tg), de Calcitonine (CT), de Parathormone (PTH) dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction de nodules ou d'adénopathies

Utilisation

- Dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde
- Pour distinguer une lésion d'origine thyroïdienne ou parathyroïdienne
- Pour identifier un nodule sécréteur de CT au sein d'une thyroïde nodulaire
- Pour identifier un ganglion suspect

Réalisation pratique

- Entente préalable avec le laboratoire qui effectue le dosage
- Prélèvement veineux pour dosages de TSH, Tg, CT, PTH selon les objectifs : idéal mais pas toujours réalisable
- Repérage échographique
- Ponction sous échographie (aiguille 23 ou 25g)
- Dépôt du matériel obtenu par ponction sur une lame et étalement, ou en phase liquide
- Rinçage par **1ml** de salé isotonique de l'aiguille de ponction (certains font 2 ou 3 rinçages). Mettre ce ou ces ml dans un tube recueil qui sera acheminé immédiatement vers le laboratoire réalisant les dosages de Tg, et/ou CT, et/ou PTH
- En cas de lésion kystique, on peut réaliser le dosage sur le liquide

Résultats

Les résultats peuvent être exprimés en ng/ml, en ng /ponction pour la Tg, en pg /ml ou pg/ponction pour la CT.

Les seuils d'interprétation donnés dans la littérature sont différents si le patient a une thyroïde en place ou s'il a été thyroïdectomisé.

Il apparaît plus simple de comparer le résultat obtenu à celui du taux sérique mesuré. Sont considérés comme positifs les résultats pour lesquels le taux de Tg mesuré dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction est supérieur à la concentration de Tg sérique.

Performances

- Sensibilité supérieure à celle de la cytologie : 84% versus 76%, si couplage cyto+ Tg sensibilité de 92 à 100%
- Meilleure VPN que la cytologie
- Pas de perturbation en présence d'anticorps anti-thyroglobuline
- Si contamination par du sang ; peu d'effet sur le résultat

Anatomie-Pathologique : CAS PARTICULIER DU CARCINOME MEDULLAIRE (CMT)

d'après B. FRANC et groupe du GETC. *Arch Anat cytol Path* 1998;1-2:100-111

ELEMENTS PARTICULIERS DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

Macroscopie

- Pièce **orientée** par le chirurgien
- prélever la thyroïde **en totalité** en faisant des coupes étagées du pôle supérieur au pôle inférieur (blocs tissulaires selon un plan antéro-postérieur)
- Congélation tumorale et tissu non tumoral : si possible.

Recherche systématique d'une hyperplasie des cellules C (HCC) sur les colorations standards et par immunohistochimie (chromogranine A ou calcitonine). Elle prédomine souvent :

- autour de la tumeur (+++)
- dans la zone de jonction du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen (+++)

• **Critères diagnostiques de l'HCC :**

- habituellement > 50 cellules C par champ au grossissement X100 (objectif X10) pour 3 champs au moins.
- Diagnostic différentiel parfois difficile entre un microcarcinome médullaire (nodule < à 1 cm de grand axe comportant un **stroma**) et une hyperplasie nodulaire. Les arguments en faveur du cancer sont l'existence d'un aspect infiltrant, d'un stroma fibreux, ou amyloïde.
- Une hyperplasie des cellules C peut être observée en dehors d'un contexte de CMT familial chez des patients porteurs de tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, ou d'affections non-tumorales (thyroïdite chronique ...), **et chez le sujet sain, surtout de sexe masculin**, en dehors de toute affection thyroïdienne.

Eléments devant figurer dans la conclusion du compte-rendu :

- diagnostic de carcinome médullaire ()
 - caractère uni ou bilatéral de la tumeur
 - unique ou multiple, taille (de chaque lésion)
- Etat de la population des cellules C
 - cellules C vues ou non vues
 - hyperplasie des cellules C
 - . absente ou présente (si possible architecture focale, diffuse ou nodulaire)
 - . uni ou bilatérale
 - . douteuse (avec un microCMT, avec un contingent cellulaire "normal")
- pathologie thyroïdienne associée
- envahissement ganglionnaire cervical
 - . nombre de ganglions envahis et localisation des métastases
 - . rupture capsulaire ou non

Facteurs pronostiques : essentiellement cliniques et biologiques

- **STADE**
- **Calcitonine post-opératoire**
- **Les critères anatomo-pathologiques sont beaucoup plus discutés et perdent souvent leur intérêt en analyse multivariée.**

Stades TNM

Cancer thyroïdien papillaire ou folliculaire

STADE	< 45 ans	≥ 45 ans
I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
III	-	T1 ou T2, N1a, M0 T3, N0 ou N1a, M0
IVA	-	T1 ou T2 ou T3, N1b, M0 T4a, N0 ou N1a ou N1b, M0
IVB	-	T4b, tout N, M0
IVC	-	tout T, tout N, M1

AJCC, 2002.

BIBLIOGRAPHIE

- Delellis RA Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press : Lyon 2004
- AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. Springer-Verlag, New York
- Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (ANAES). Ann Pathol 1999, 19 : 344-372
- Arch. Anat Cytol path, 1998, 46 (numéro special entièrement consacré à la pathologie thyroïdienne)
- Fascicule du GETC/GTE sur le cancer médullaire : <http://www.sf-endocrino.net>
- Follicular and Hurthle Cell carcinoma of the thyroid : a comparative study. Am.J. Surg. Pathol 1998, 22 : 1512-20
- Follicular thyroïde cancer. Endocrinol. Metab. Clin North Am 1995, 24 : 761-801
- S O R pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et de cytologie pathologiques en cancérologie. 16/12/99
- La Cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine. Arch anat cytol path, 1998, 46, n° 1-2, 128-140
- Thyroid nodules : rational management. World J Surg. 2000 ; 24 : 934-4.
- Solid variant of papillary thyroid carcinoma. Am J surg pathol 2001 ; 25 : 1478-1484.
- Follicular thyroid carcinoma : histology and prognosis. Cancer 2004 ; 10 : 1123-9.
- Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 964-74.
- Guest Editorial : two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. Williams ED, on behalf of the Tchernobyl Pathologists group. Int J Surg Pathol 2000 ; 8 : 181-3.
- Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. Hum Pathol 2003 ; 34 : 1092-1100.
- Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 1336-40.
- « Consensus Européen pour la prise en charge des patients avec cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire » F.Pacini, M.Schlumberger, H.Dralle, R.Elisei, J.W.A.Smit, W.Wiersinga and the European Thyroid Cancer Taskforce. European Journal of Endocrinology (2006)154 787-803

Pour le dosage dans le liquide de ponction :

- Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1992 ;74:1401-4.
- Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007 ; 92:2115-8.
- Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ;91:1364-9.
- Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid. 1999 ;9:105-11.
- Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, Giorgino. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. Thyroid. 2003;13:1163-7.
- Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. Thyroid. 2004;14 :959-63.
- T. Uruno. Poster ATA 2003
- C. Bournaud Poster SFE Montpellier 2006
- AL Borel Communication orale SFE Marseille 2007