



REFERENTIEL REGIONAL

2007

ONCOLOGIE ENDOCRINIENNE

« DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SURVEILLANCE »

Ont contribué à l'élaboration des référentiels et/ou étaient présents aux réunions de travail pour la construction des référentiels :

- Pr ROHMER Vincent : coordinateur de la RCP de cancérologie endocrinienne
- Dr HEYMANN Marie-Françoise : anatomo-pathologiste interlocuteur de la spécialité
- Dr SOULIE Patrick : oncologue en lien avec l'OMIT

1^{ère} réunion plénière le 17 juin 2005 à Angers :

- Dr BRIDJI Boumédiène, médecine nucléaire, Centre René Gauducheau - Nantes
- Dr CHUPIN Maurice, endocrinologue, cabinet médical - Nantes
- Dr COLLINET Patrick, ORL, cabinet médical – Le Mans
- Dr DESVAUX Patrick, ORL, Clinique de l'Anjou site St Louis – Angers
- Pr DUBIN Jacques, chirurgien, CHU Angers
- Dr DU PLESSIS DE GRENEDAN Raoul, chirurgien, CHU Angers
- Dr DUQUENNE Marc, endocrinologue, Polyclinique de l'Espérance – Angers
- Dr DURIEZ Thierry, endocrinologue, CH Cholet
- Dr DU ROSTU Hubert, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr GANGNER Yves, chirurgien, CH Niort
- Dr GARDET Jean-Jacques, chirurgien, CH Le Mans
- Dr GAULT Patricia, endocrinologue, cabinet médical – Laval
- Dr GIRAUD Philippe, endocrinologue, cabinet médical – Angers
- Dr GUILLEMOT Christian, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Dr JACQUIN Vincent, endocrinologue, cabinet médical – St Nazaire
- Dr LEFORT Guy, endocrinologue, CH Niort
- Dr LONCHAMPT Marie-Françoise, médecine nucléaire, CH Le Mans
- Dr MOREL Olivier, médecine nucléaire, Centre Paul Papin – Angers
- Dr MURAT Arnaud, endocrinologue, CHU Nantes
- Dr RENAUDIN Karine, anatomo-pathologiste, CHU Nantes
- Pr RODIEN Patrice, endocrinologue, CHU Angers
- Dr SCHLETZER-MARI Anne, endocrinologue, CH Laval
- Dr TASSY Dominique, médecine nucléaire, Centre Jean Bernard – Le Mans

2^{ème} réunion plénière le 1^{er} décembre 2005 à Angers :

- Dr ABDUL RAOUF Ayman, chirurgien, CHD La Roche sur Yon
- Dr BOUIN Eric, chirurgien, Polyclinique du Maine – Laval
- Dr COLLINET Patrick, ORL, cabinet médical – Le Mans
- Dr GACI Mac Chabanne, médecine nucléaire, Centre Catherine de Sienne - Nantes
- Dr BRIDJI Boumédiène, médecine nucléaire, Centre René Gauducheau – Nantes
- Dr BRUZEAU Joëlle, endocrinologue, CH Niort
- Dr CHUPIN Maurice, endocrinologue, cabinet médical - Nantes
- Dr DERIENNIC Xavier, endocrinologue, CH Fontenay le Comte
- Dr DESVAUX Patrick, ORL, Clinique de l'Anjou site St Louis – Angers
- Dr DU PLESSIS DE GRENEDAN Raoul, chirurgien, CHU Angers
- Dr DUQUENNE Marc, endocrinologue, Polyclinique de l'Espérance – Angers
- Dr DURIEZ Thierry, endocrinologue, CH Cholet
- Dr DU ROSTU Hubert, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr GARBAN Thierry, chirurgien, Clinique de l'Espérance – Angers
- Dr GIRAUD Philippe, endocrinologue, cabinet médical – Angers
- Dr GUILLEMOT Christian, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon

- Dr HERMAN Denis, ORL , CHD La Roche sur Yon
- Dr JACQUIN Vincent, endocrinologue, cabinet médical – St Nazaire
- Dr KETTANI Sami, anatomo-pathologiste, Angers
- Dr LONCHAMPT Marie-Françoise, médecine nucléaire, CH Le Mans
- Dr LUCAS- POULIQUEN Bernadette, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Dr MARRET Olivier, chirurgien, CHD La Roche sur Yon
- Dr MARTIN Alain, chirurgien, CHU Angers
- Dr MIRALLIE Eric, chirurgien, CHU Nantes
- Dr MOREL Olivier, médecine nucléaire, Centre Paul Papin – Angers
- Pr PAINEAU Jacques, chirurgien, CHU Nantes
- Pr RODIEN Patrice, endocrinologue, CHU Angers
- Dr TASSY Dominique, médecine nucléaire, Centre Jean Bernard – Le Mans
- Dr TOQUET Claire, anatomo-pathologiste, CHU Nantes
- Dr TRIAU Stéphane, anatomo-pathologiste, Angers
- Dr ZANNETTI Alain, endocrinologue, Polyclinique du Parc – Cholet

3^{ème} réunion plénière le 20 janvier 2006 à Nantes :

- Dr ABRAM-WINER Magali, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr BRIDJI Boumédiène, médecine nucléaire, Centre René Gauducheau – Nantes
- Dr CHAILLOUS Lucy, endocrinologue, CHU Nantes
- Dr CHUPIN Maurice, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr DERIENNIC Xavier, endocrinologue, CH Fontenay le Comte
- Dr DESVAUX Patrick, ORL, Clinique de l'Anjou site St Louis – Angers
- Dr DEUMIER Bernard, endocrinologue, CH Cholet
- Dr DU PLESSIS DE GRENEGAN Raoul, chirurgien, CHU Angers
- Dr DU ROSTU Hubert, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr GIRAUD Philippe, endocrinologue, cabinet médical – Angers
- Dr GUILLEMOT Christian, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Dr HERMAN Denis, ORL , CHD La Roche sur Yon
- Dr JACQUIN Vincent, endocrinologue, cabinet médical – St Nazaire
- Dr JURCZAK Florent, chirurgien, Polyclinique de l'Océan – St Nazaire
- Dr KADI Anne-Marie, anatomo-pathologiste, CHD La Roche sur Yon
- Dr KETTANI Sami, anatomo-pathologiste, Angers
- Dr LEFORT Guy, endocrinologue, CH Niort
- Dr LONCHAMPT Marie-Françoise, médecine nucléaire, CH Le Mans
- Dr LUCAS- POULIQUEN Bernadette, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Dr MINGAUD François, endocrinologue, cabinet médical – La Baule
- Dr MURAT Arnaud, endocrinologue, CHU Nantes
- Pr PAINEAU Jacques, chirurgien, CHU Nantes
- Dr TASSY Dominique, médecine nucléaire, Centre Jean Bernard – Le Mans
- Dr YANISSE Diane, endocrinologue, CH Le Mans

4^{ème} réunion plénière le 8 juin 2006 à Angers :

- Dr ANTIGNY Jean-François, endocrinologue, CH Le Mans
- Dr BUISSON Philippe, ORL, Clinique de l'Anjou site St Louis – Angers
- Dr COLLINET Patrick, ORL, cabinet médical – Le Mans
- Dr DUQUENNE Marc, endocrinologue, Polyclinique de l'Espérance – Angers
- Dr DU ROSTU Hubert, endocrinologue, cabinet médical – Nantes
- Dr GUILLEMOT Christian, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Pr HAMY Antoine, chirurgien, CHU Angers
- Dr KETTANI Sami, anatomo-pathologiste, Angers

- Dr LONCHAMPT Marie-Françoise, médecine nucléaire, CH Le Mans
- Dr LUCAS- POULIQUEN Bernadette, endocrinologue, CHD La Roche sur Yon
- Dr MARTIN Alain, chirurgien, CHU Angers
- Dr MIRALLIE Eric, chirurgien, CHU Nantes
- Dr MOREL Olivier, médecine nucléaire, Centre Paul Papin – Angers
- Dr MURAT Arnaud, endocrinologue, CHU Nantes
- Dr RANGANATHAN S., endocrinologue, CH du Haut Anjou, Château Gontier
- Dr TRIAU Stéphane, anatomo-pathologiste, Angers
- Dr SCHLETZER-MARI Anne, endocrinologue, CH Laval

PLAN

1. Cancer différencié de la thyroïde	page 10
2. Métastases osseuses des cancers thyroïdiens	page 28
3. Métastases pulmonaires	page 29
4. Métastases cérébrales des cancers thyroïdiens	page 30
5. Lymphome thyroïdien	page 31
6. Carcinome anaplasique	page 32
7. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs (neuro)endocrines digestives	page 48
8. Corticosurréalome malin	page 56
9. Prise en charge des paragangliomes	page 65

Les référentiels d'onco-endocrinologie décrivent selon les cas envisagés :

- Le bilan initial à réaliser

- La stratégie thérapeutique

- Les modalités de surveillance post-thérapeutique

DEFINITION DES NIVEAUX DE DISCUSSION

1^{er} : A la situation clinique du patient correspond un référentiel précis, indiscutable qui est aussitôt appliqué.

2^{ème} : Le référentiel est seulement partiellement adapté à la situation clinique du patient et le dossier doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

3^{ème} : La situation est plus complexe hors de tout référentiel courant et le dossier doit faire l'objet d'une présentation régionale ou nationale auprès de l'expert reconnu.

REGLEMENT INTERNE SELON LES NIVEAUX

La prise en charge des affections malignes du système endocrinien se fait à partir d'une classification à 3 niveaux décisionnels. Le niveau 1 relève de l'endocrinologue responsable **mais l'imprimé relatant le cas est enregistré à la RCP.**

Les niveaux 2 ou 3 nécessitent l'avis d'une RCP reconnue. Le quorum minimal obligatoire pour la validité de la RCP est composé de :

- un endocrinologue
- un chirurgien compétent en chirurgie endocrinienne
- un médecin nucléaire compétent en pathologie endocrinienne

La présence d'un deuxième endocrinologue est fortement recommandée et si nécessaire un chimiothérapeute et/ou un radiothérapeute et/ou un anatomo-pathologiste.

Le niveau 3 nécessite un avis d'expert régional ou national.

DEFINITION DES NIVEAUX 2 OU 3

1. Pathologie thyroïdienne :

- cancers indifférenciés
- cancer médullaire de la thyroïde
 - en cas de métastases, ganglionnaires ou à distance
 - ou si le geste chirurgical recommandé par le GTE n'a pas été respecté
 - ou tout enfant RET
 - ou lorsque l'étude familiale n'a pu être menée
- cancers différenciés non médullaires ≥ 1 cm
 - tout T2 ou T3 si Nx
 - avec 1 ou des facteurs de mauvais pronostic
 - patients n'ayant subi qu'une lobectomie en l'absence d'un complément chirurgical prévu
 - tout T4
- micro-carcinomes papillaires à facteurs de risques accrus surtout si Nx

2. Surrénales : les corticosurrénalomes malins

3. Les tumeurs neuro-endocrines à potentiel malin

ONCO Pays de la Loire Dossier patient endocrinologie

Cette fiche régionale sera actualisée en 2008, pour son intégration au sein du Dossier communicant de cancérologie, afin d'être en conformité avec les normes et recommandations de l'INCa.

Nom Nom JF Prénom DN / __/__/__/__/__/__/__/

Localisation Thyroïde Surrénales Pancréas TNE Hypophyse
Autre précisez

Date du diagnostic

Résumé de l'observation

Classification pronostique (TNM ? ou autre ?)

Traitement initial et dates :

ATCD personnels de cancer :

ATCD familiaux de cancer :

Médecin responsable :

Autres médecins informés par :

 Lettre téléphone courrier réunion multidisciplinaire
Information du patient OUI NON incomplète

Date de la RCP, nature de la question :

Discussion 1^{er} niveau 2^{ème} niveau 3^{ème} niveau

Réponse de la RCP :

Médecins présents :

PS : tous les items ne sont pas à compléter s'il s'agit du suivi – agraffer le compte-rendu anatomo-pathologique

LE CANCER DIFFERENCIE DE LA THYROIDE

RÉFÉRENTIEL CANCER DE LA THYROÏDE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce chapitre sera actualisé en 2008 afin d'être en conformité avec le compte rendu fiche standardisé anatomo-pathologique validé par l'INCa et la Société française de pathologie.

1. RENSEIGNEMENTS DEVANT ACCOMPAGNER TOUT PRÉLÈVEMENT THYROÏDIEN :

- Identité, sexe, date de naissance
- Antécédents personnels et familiaux de nodule ou de goitre multi nodulaire
- 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 la scintigraphie si réaliser (optionnel) et de l'échographie, en particulier nombre, taille et position des nodules
- **Description / repérage de chaque prélèvement adressé :**
 - Lobectomie, isthmolobectomie, etc...
 - Présence d'un fil repère (pôle supérieur ou isthme par exemple) permettant d'orienter correctement la pièce.
 - Topographie précise des curages ganglionnaires séparés.

NB : il est déconseillé de sectionner la pièce avant de l'adresser au laboratoire (ou avant un examen extemporané).

2. MODALITES DE PRELEVEMENT :

- Pièce fraîche ou fixée, intacte, de façon à préserver les limites de l'exérèse, orientée par le chirurgien
- Encrage à l'encre de Chine avant section (facultatif)
- Prélever toute lésion macroscopiquement visible et également le tissu sain (échantillonnage). Dans le cas des goîtres multi nodulaires, les nodules principaux de chaque lobe et tout nodule d'aspect macroscopique inhabituel doivent être prélevés
- Cas particulier des tumeurs micro vésiculaires : le diagnostic de bénignité impose l'inclusion en totalité des rapports tumeur/capsule tumorale.
- En cas de suspicion de carcinome médullaire : inclusion en totalité de la thyroïde, en tranches sériées, perpendiculaires à l'axe des lobes thyroïdiens

3. COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE :

3.1 Macroscopie :

- Le type de 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 :
 - Nombre, siège, taille (plus grand diamètre), consistance, couleur, limitation
- Préciser s'il y a eu congélation (optionnel)
- Aspect du tissu thyroïdien à distance (si anormal)
- Présence d'éventuels ganglions lymphatiques
- Pour les curages : nombre de ganglions.

3.2 Microscopie :

- Type histologique exact (OMS, AFIP, LIVOLSI)
- Forme classique ou variante
- Existence ou non d'un contingent peu différencié (et proportion)
- Présence ou non d'une capsule, intacte ou franchie
- Existence d'une invasion vasculaire
- Extension intra et extra thyroïdienne (franchissement de la capsule thyroïdienne)
- En cas de tumeur très invasive, préciser les limites de résection latérales
- Si curage ganglionnaire : préciser le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés, la taille du plus volumineux foyer métastatique, avec ou sans dépassement capsulaire
- Parathyroïde : nombre, normale ou non, siège (si possible)
- Etat du parenchyme non tumoral (goitre hyperplasique ou multi nodulaire, thyroïdite, maladie de Basedow, hyperplasie des cellules C (en cas de CMT et/ou d'hypercalcitoninémie)

3.3 Immunomarquage :

- Le recours à une étude immunohistochimique doit être mentionné dans le compte-rendu, en précisant chaque anticorps utilisé et son résultat.

Éléments devant figurer dans la conclusion

Type histologique de cancer (et éventuellement sous-type), taille (plus grand diamètre), encapsulation de la tumeur et latéralité

Nombre de tumeurs

Si possible : extension extra thyroïdienne et état des marges chirurgicales

pT (TNM 2002)

Classification histologique OMS

Carcinomes thyroïdiens

Carcinome papillaire et variants

- Variant vésiculaire
- Variant macrovésiculaire
- Variant oncocytaire
- Variant à cellules claires
- Variant sclérosant diffus
- Variant à cellules hautes
- Variant à cellules cylindrique
- Variant solide
- Variant cribriforme

Carcinome vésiculaire

- Variant oncocytaire
- Variant à cellules claires

Carcinome peu différencié (insulaire)

Carcinome anaplasique (indifférencié)

Carcinome épidermoïde

Carcinome mucoépidermoïde

Carcinome mucoépidermoïde scléreux avec éosinophilie

Carcinome mucineux

Carcinome médullaire

Carcinome mixte médullaire et folliculaire

Tumeur à cellules fusiforme avec différenciation thymus-like (SETTLE)

Carcinome avec différenciation thymus-like (CASTLE)

Adénomes et autres

Adénome folliculaire et variants

- oncocytaire
- avec hyperplasie papillaire
- fœtal
- à cellules en bague à chaton
- mucineux
- lipoadénome
- à cellules claires
- toxique
- atypique
- à noyaux bizarres

Tumeur trabéculaire et hyalinisante

Autres tumeurs

Tératome

Lymphome et plasmocytome

Thymome ectopique

Angiosarcome

Tumeurs musculaires lisses (léiomyome, léiomyosarcome)

Tumeurs nerveuses périphériques (schwannome, tumeur maligne des nerfs périphériques)

Paragangliome

Tumeur fibreuse solitaire

Tumeur à cellules folliculaires dendritiques

Histiocytose langerhansienne

Tumeur secondaire

BIBLIOGRAPHIE

- HEDINGER C et al. Histological typing of thyroid tumors. 2nd edition. WHO international classification of tumors. Springer-Verlag, 1988
- ROSAI J and al. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology 3d edition. Armed Forces Institute Pathology, Washington 1992
- LIVOLSI V.A. Surgical pathology of the thyroid. Ed JJ Bennington, 1990
- Arch. Anat Cytol Path, 1998, 46 (numéro spécial entièrement consacré à la pathologie thyroïdienne).
- EVANS HL and al. Follicular and Hurthle Cell carcinoma of the thyroid : a comparative study. Am. J. Surg. Pathol 1998, 22 : 1512-20
- GREBE SK, HAY ID. Follicular thyroid cancer. Endocrinol. Metab. Clin North Am 1995, 24 : 761-801
- GTE : <http://www.sf-endocrino.net>
- SOR pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et de cytologie pathologiques en cancérologie. 16/12/99
- WONG CK et al. Thyroid nodules : rational management. World J Surg. 2000 ; 24 : 934-4.
- MAZZAFERRI E.L. Management of solitary thyroid nodule. N Eng J Med 1993 ; 328 : 553-559.
- DELELLIS R.A. et al WHO classification Tumours of endocrine organs, 2004
- WITTEKIND C. et al TNM Atlas 6th edition 2002

Classification TNM 6ème édition (2002)

T : tumeur primitive*

TX : tumeur non précisable

T0 : pas de tumeur primitive

T1 : ≤ 2 cm limitée à la thyroïde

T2 : 2 cm < tumeur limitée à la thyroïde ≤ 4 cm

T3 : > 4 cm limitée à la thyroïde ou tumeur de toute taille avec extension extra thyroïdienne microscopique (càd extension au muscle sternohyoidien et aux tissus mous péri thyroïdiens)

T4 : **T4a** : tumeur dépassant la capsule vers le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf récurrent

T4b : tumeur dépassant la capsule et atteignant l'aponévrose pré-vertébrale ou encapsulant l'artère carotidienne ou les vaisseaux du médiastin supérieur

Tous les carcinomes anaplasiques sont classés T4

T4a : carcinomes anaplasiques intra thyroïdiens (résécables)

T4b : carcinomes anaplasiques extra thyroïdiens (non résécables)

N : adénopathie régionale

Le curage doit compter au moins 6 ganglions.

NX : statut ganglionnaire non évaluable

N0 : pas d'adénopathie métastatique

N1 : **N1a** : adénopathies métastatiques régionales, cervicales, centrales (niveau VI)

N1b : adénopathies métastatiques régionales, cervicales latérales, qu'elles soient homo ou controlatérales

métastases ganglionnaires médiastinales supérieures

M : métastase à distance

MX : non précisables

M0 : pas de métastase

M1 : métastases à distance

* : les tumeurs multifocales sont désignées par (m). La taille de la plus volumineuse détermine le T de la classification.

PRISE EN CHARGE DES AIRES GANGLIONNAIRES DANS LES CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE HORS MEDULLAIRE DURANT L'ACTE CHIRURGICAL INITIAL

Elle repose sur la présence ou l'absence de facteurs de mauvais pronostic susceptibles d'influencer la récurrence tumorale ou les décès liés à la tumeur.

Facteurs de mauvais pronostic

Liés au patient

- Antécédents familiaux de cancer thyroïdien

Liés à la tumeur

- Taille > 4 cm
- Caractère multifocal
- Tumeur (> 1 cm) non encapsulée
- Dépassement de la capsule thyroïdienne
- Envahissement vasculaire
- Certains types de tumeur : à cellules de Hürthle, Tall cell, cellules cylindriques, insulaires, sclérosant diffus
- Présence de ganglions suspects cliniquement, ou échographiquement ou métastases ganglionnaires prouvés histologiquement en pré-opératoire.

Conduite à tenir :

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic

Lymphadénectomie centrale bilatérale (depuis l'os hyoïde jusqu'à la veine brachio-céphalique : aire VI – option (non recommandée) : curage homo-latéral complémentaire.

En présence de facteurs de mauvais pronostic

- Si connus en pré ou per-opératoire :
Lymphadénectomie centrale bilatérale et latérale ipsi-latérale à la tumeur emportant les aires Iia, III, IV et V (optionnel).
- Si connus en post-opératoire et si curage central fait (obligatoire) :
 - ✓ Pas de reprise si N0 central
 - ✓ Si N central : I₁₃₁ puis discussion de la reprise chirurgicale à 6-12 mois en fonction des facteurs pronostiques et de la Tg.

En présence d'adénopathies cervicales palpables

Lymphadénectomie centrale bilatérale et lymphadénectomie cervicale latérale emportant les aires IIa, III, IV, et V uni ou bilatérale en fonction de la localisation des adénopathies par rapport à la tumeur.

NON REPRISE CHIRURGICALE POUR CURAGE GANGLIONNAIRE (EN L'ABSENCE DE GANGLIONS SUSPECTS A L'ECHOGRAPHIE)

Si les diagnostics suivants ne sont connus qu'en post-opératoire :

- ✓ Diagnostic de carcinome vésiculaire minimal invasif
- ✓ Si vésiculaire non oncocytaire
- ✓ Si microcarcinome papillaire ou vésiculaire sans facteurs de mauvais pronostic



CONDUITE THERAPEUTIQUE PROPOSEE POUR LES MICROCARCINOMES PAPILLAIRES (MCP)

1. En cas de découverte fortuite d'un MCP isolé sur une pièce d'isthmolobectomie, à distance de la capsule thyroïdienne, sans évidence d'emboles vasculaires ou d'atteinte ganglionnaire : pas de totalisation chirurgicale si échographie du lobe controlatéral sans nodule, et surveillance annuelle pendant au moins 10 ans, sous LT₄ avec une TSH dans les limites basses de la normale.
Niveau 1

2. Idem si découverte sur pièce de thyroïdectomie totale, pas de curage ganglionnaire – niveau 1
Echo. cervicale de contrôle à 1 an, 3, 5, 7, 10 ans si MCP > 5 mm + Tg annuelle pour tous

3. Niveau 2 :
 - ✓ Microcarcinomes papillaires multiples ou bilatéraux :
 - Thyroïdectomie
 - Curage ganglionnaire central conseillé
 - I₁₃₁ optionnelle si N₀, recommandé si Nx ou N₁
 - ✓ Si dépassement capsule thyroïdienne ou emboles lymphatiques ou vasculaires ou adénopathies révélatrices (cliniquement ou per-opératoire), ou découverte non fortuite ou adénopathies métastatiques certaines per op :
 - Thyroïdectomie totale
 - Curage ganglionnaire
 - I₁₃₁

TRAITEMENT PAR L'IODE 131 ET CANCER DIFFERENCIÉ DE LA THYROÏDE

Indications

1. Lors de la prise en charge initiale

Contexte :

Cancer différencié de la thyroïde de souche vésiculaire (papillaire ou vésiculaire) opéré par thyroïdectomie totale ou subtotale.

Objectifs du traitement par Iode 131 :

- ✓ Destruction du tissu thyroïdien résiduel sain 1 à 3 mois après la chirurgie : ⇨ participe à la détermination du pronostic conditionnant la prise en charge thérapeutique via l'obtention du taux de la thyroglobuline après traitement (après 3 mois) ⇨ facilite le suivi ultérieur
- ✓ Bilan d'extension de la maladie, par réalisation d'un examen performant la scintigraphie corporelle à l'Iode 131 (couplée au dosage de la thyroglobuline), en déférence hypophysaire (ou après stimulation par le Thyrogen)
- ✓ Destruction de foyers néoplasiques résiduels ⇨ diminution du taux de récurrence (nécessité d'une TSH > 30 mu/l)

Indications :

- a) Les indications du traitement par l'Iode 131 dépendent essentiellement des facteurs pronostiques attachés à cette pathologie, en terme de survie et de récurrence. En particulier, il est établi qu'il améliore la survie et diminue le taux de récurrence en cas d'exérèse chirurgicale incomplète et/ou de présence de facteurs pronostiques défavorables. En pratique, les indications du traitement par Iode 131 semblent pouvoir être plus légitimement discutées à partir d'une série de critères qu'à partir de la valeur d'un score (TNM, EORTC, AMES, MACIS...).

L'administration d'une dose traceuse d'Iode 131 en préalable du traitement ablatif n'est pas recommandée, afin d'éviter tout risque de sidération (« stunning »). En cas de besoin, une évaluation du reliquat thyroïdien post-opératoire peut être réalisée par échographie ou scintigraphie à l'Iode 123 ou plus rarement encore avec 100 uci (3,7 MBq) d'Iode 131.

- b) Les indications du traitement à l'Iode 131 :

- Présence d'un ou plusieurs facteurs pronostiques défavorables :
 - ✓ Chirurgie incomplète (R1 ou R2)(= complète non réalisable)
 - ✓ Taille de la lésion
 - ✓ Histologie particulière :
 - Cancer vésiculaire largement invasif
 - Cancer papillaire sclérosant diffus
 - Carcinome insulaire
 - ✓ Invasion vasculaire et/ou lymphatique
 - ✓ Atteinte ou franchissement de la capsule thyroïdienne
 - ✓ Métastase(s) à distance

- Autres facteurs pouvant faire discuter l'indication, en prenant en compte l'ensemble des données patient :
 - ✓ Age du patient
 - ✓ Formes histologiques particulières :
 - Cancer vésiculaire dans une variante à cellules oxyphiles
 - Cancer papillaire dans une variante à cellules oxyphiles ou à cellules hautes
 - ✓ Métastases ganglionnaires : en fonction de leur nombre, leur siège, la présence éventuelle de rupture(s) capsulaire(s)
 - ✓ Multifocalité
 - ✓ Forme familiale ou associée à une polypose colique familiale (en particulier, syndrome de Gardner).

2. Lors du suivi de la maladie

Contexte :

Cancer différencié de la thyroïde primotraité par chirurgie – thyroïdectomie totale ou subtotale) ± iode 131.

Avantages théoriques du traitement par iode 131 :

- ✓ Peut participer au traitement de la maladie résiduelle (après le premier traitement par l'iode, dit ablatif)
- ✓ Peut participer à la détection et au traitement des récurrences loco-régionales et/ou métastatiques à distance.

Indications :

Le traitement par l'iode 131 peut être associé à d'autres modalités thérapeutiques (ex : chirurgie pour les récurrences de la loge thyroïdienne ou ganglionnaires cervicales ; radiothérapie externe, chirurgie, cimentoplastie, embolisation pour les métastases osseuses).

Indications potentielles :

1. Persistance d'un taux anormal de thyroglobuline plasmatique à distance du traitement initial (thyroïdectomie totale +/- iode 131)
2. élévation inexplicable de la thyroglobuline plasmatique ou positivité des anticorps anti-thyroglobuline au cours du suivi
3. Maladie résiduelle avec lésions (potentiellement) iodofixantes
4. chirurgie incomplète car impossible de métastases

SURVEILLANCE

1. Niveau 1 pour les macro-carcinomes différenciés de la thyroïde (hors médullaire) à faible risque :

Ce sont les Patients de bon pronostic

= patients sans maladie résiduelle (voir *)

- T₁ ou T₂ avec N0, M0
- Bien différencié
- Exérèse chirurgicale complète (thyroïdectomie totale ± curage)
- Sans type histologique péjoratif : péjoratif = vésiculaire peu différencié ou invasif, cancers à cellules hautes, cylindriques, sclérosant diffus, à cellules claires, oncocytique, insulaire
- Sans caractère familial

* Les patients sont considérés sans maladie résiduelle :

Si résection chirurgicale complète de la tumeur, puis dose I₁₃₁ ablative

Et Si à 3 mois, sous traitement freinateur (TSH < 0,1 mUI/l), la Tg est < 1 ng/ml

Et Si pas de fixation I₁₃₁ en dehors de l'aire thyroïdienne sur la scinti. post-dose ablative

Et Si l'échographie cervicale 6 à 12 mois après l'iode 131 est sans anomalie avec une Tg < 1 ng/ml après rh TSH

Dans ces cas après la stimulation par rh TSH à 6 - 12 mois

Si Tg indétectable et écho normale —► **Niveau 1 :**

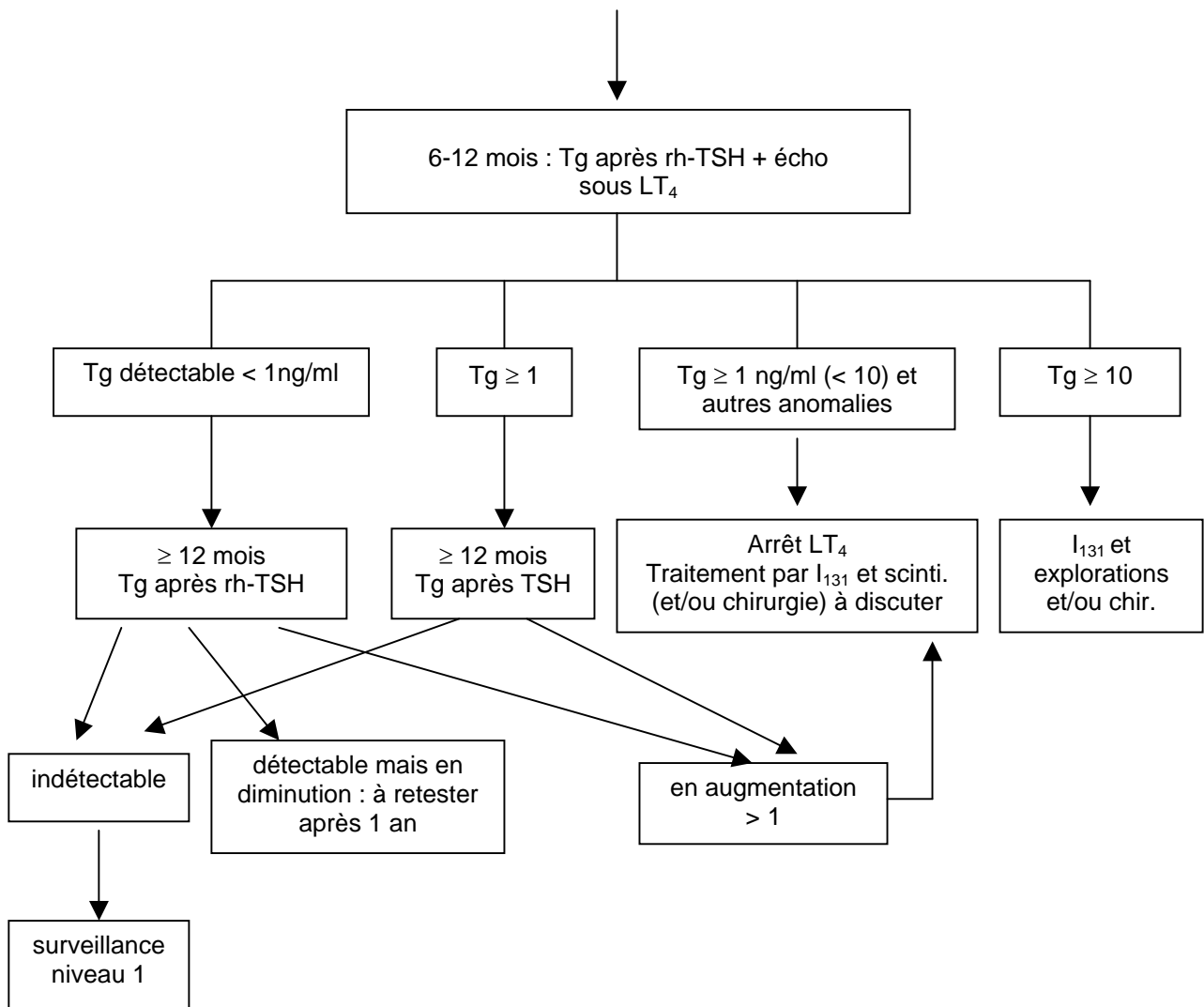
Surveillance annuelle clinique, Tg ± échographie

La TSH est à maintenir entre 0,1 et 0,5 mu/l

Remarques : Lorsque le taux de fixation thyroïdienne de l'iode 131 est ≥ 10 % une réintervention chirurgicale doit être discutée.

2. Suivi des cancers différenciés de la thyroïde (hors médullaire) – Niveau 2

Après thyroïdectomie totale + dose ablative d'iode 131



INTERFERENCE DANS LE DOSAGE DE LA TG **PAR LES AC-ANTI-TG**

Dans ce cas les patients doivent bénéficier d'un protocole de surveillance différent.

- En cas de Tg détectable en présence d'Ac-anti -Tg il existe en général une maladie persistante ou une rechute.

- Dans les autres cas (Tg « non détectable ») la surveillance est basée sur l'examen clinique, l'échographie cervicale (option : la scintigraphie à l'iode 131). En l'absence de maladie résiduelle les Ac-anti-Tg vont diminuer progressivement et disparaître au cours des 2 premières années de suivi (C. Spencer et Coll J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 1121-1127 ; L. Chiovato Annals Int. Med. 2003, 139, 346-351).

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS MEDULLAIRES DE LA THYROÏDE

Bilan biologique initial (niveau 1)

Standard :

- Idéalement, dosage de la calcitonine (CT) avant intervention chirurgicale pour goitre uni- ou multi-nodulaire
- Test à la pentagastrine (Pg) si la CT en base est élevée (> 10 pg/ml avec la trousse IRMAcCT) en l'absence de contre indication
- Le test à la pentagastrine sera fait dans un contexte de CMT familial, en particulier si la CT en base est normale

Options :

- Dosage de l'ACE

Bilan morphologique initial (niveau 1)

Standard :

- Echographie thyroïdienne

Options :

- Bilan d'extension du CMT si le taux de CT en base est >100 pg/ml
- Radio pulmonaire
- Examen TDM (ou IRM) cervico-médiastinal et échographie hépatique

Recherche du phénotype néoplasie endocrine multiple de type 2 A ou B (niveau 1)

- Phéochromocytome (avant toute intervention chirurgicale)
- Hyperparathyroïdie
- Signes de NEM 2B : morphotype marfanoïde, neuromatose linguale et labiale, pseudo-Hirschsprung
- Notalgia

- Prélèvements systématiques (pré ou postopératoire) afin de rechercher une mutation de l'oncogène RET

Traitement chirurgical des macro-CMT (niveau 1)

Standard :

- Thyroïdectomie totale
- Curage ganglionnaire cervical central et pré-trachéal (compartiment VI) de l'os hyoïde au dôme aortique entre les deux paquets jugulo-carotidiens
- Curage ganglionnaire latéro-cervical uni ou bilatéral (compartiment II, III et IV)

Options :

- Curage ganglionnaire médiastinal

Traitement chirurgical des micro-CMT (niveau 1)

Standard :

- Thyroïdectomie totale

Options :

- Le curage ganglionnaire central est discuté compte tenu de la rareté de l'envahissement ganglionnaire. Néanmoins, la surmorbidité induite par une réintervention fait que ce curage peut être associé de principe au geste chirurgical initial.

Traitement chirurgical des CMT NEM 2 (niveau 2)

- Pour le cas index ou les apparentés déjà malades : il n'est pas différent du traitement des CMT sporadiques dès lors que la CT est élevée en base ou sous Pg : thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire du compartiment central du cou, étendu ou non selon les équipes au compartiment latéro-cervical pour les cas index ou les apparentés atteints.
- Pour les apparentés à calcitonine normale : la prise en charge chirurgicale précoce voire prophylactique tient compte du type de mutation du proto-oncogène RET et le curage ganglionnaire central est discuté en fonction de la mutation et de l'âge.

- En cas de NEM 2B la thyroïdectomie est proposée dans la 1^{ère} année de vie, voire avant l'âge de 6 mois.
- En cas de NEM 2A/CMTF en rapport avec des mutations dans les exons 10 et 11, la thyroïdectomie prophylactique est proposée avant l'âge de 5 ans.
- Pour les NEM 2A/CMTF en rapport avec une mutation dans les exons 13, 14 et 15, la thyroïdectomie peut être plus tardive et l'âge auquel elle est réalisée peut être guidé par les résultats du test Pg, mais dépend aussi de la mutation précise de RET en cause.

Maladie résiduelle (niveau 2)

Imagerie :

- Imagerie conventionnelle habituelle
- Laparoscopie
- IRM pelvi-rachidienne
- PET scan

Traitements :

- Reprise chirurgicale si la chirurgie initiale n'a pas été adéquate
- Radiothérapie
- Essais thérapeutiques

Bibliographie

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Consensus : guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86 : 5658-5671.

Livret des Recommandations pour la Prise en Charge Diagnostique et Thérapeutique du Cancer Médullaire de la Thyroïde et des Néoplasies Endocriennes Multiples de type 2 établi par le Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) : <http://www.endocrino.net/GTE>.

METASTASES OSSEUSES DES CANCERS THYROIDIENS

NIVEAU 3

A discuter en RCP d'endocrinologie après avis potentiel de l'un et/ou l'autre des spécialistes suivants :

- ✓ Un orthopédiste
- ✓ Un neuro-radiologue
- ✓ Un radiothérapeute
- ✓ Un chimiothérapeute en cas de proposition de prescription de nouvelles molécules (ANTI-TYROSINE-KINASE, ANTI VEGF...)

Outils thérapeutiques :

- ✓ Radiothérapie métabolique (I131)
- ✓ Radiothérapie externe
- ✓ Abord chirurgical
- ✓ Cimentoplastie
- ✓ Chimiothérapies nouvelles

METASTASES PULMONAIRES

NIVEAU 2 – 3

- En fonction du nombre de métastases, de la fixation de l'iode 131, de leur taille sur un examen TDM

Est décidé

- Soit un traitement par iode 131
- Soit un abord chirurgical ± suivi d'iode 131 (l'avis d'un chirurgien thoracique est requis)
- La radiofréquence est à discuter

METASTASES CEREBRALES DES CANCERS THYROIDIENS

NIVEAU 3

Si unique :

- Chirurgie
- Radiothérapie

A discuter avec un neuro-chirurgien et un radiothérapeute.

LYMPHOME THYROÏDIEN

NIVEAU 2 OU 3

Même si le lymphome thyroïdien se développe le plus souvent au sein d'une thyroïdite chronique, celui-ci doit être considéré plus comme une maladie hématologique qu'endocrinienne. Cette maladie est donc à discuter obligatoirement avec un hématologue.

LNH LOCALISE
(après inventaire complet)



CHIRURGIE D'EXERESE
PUIS RADIOTHERAPIE

LNH TYPE MALT OU
LNH DISSEMINE
quelqu'en soit le type



PRISE EN CHARGE
EN HEMATOLOGIE

Références :

- Lymphome thyroïdien – V. Rohmer, N. Ibrah, La Thyroïde (Elsevier) 2001, 481-484.
- Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas – C. Thieblemont ; Hematology 2005, 307-313.

CARCINOME ANAPLASIQUE

NIVEAU 3

- **DIAGNOSTIC** : la ponction cytologique n'est pas suffisante. Une biopsie est obligatoire pour affirmer le diagnostic.

- **UN BILAN D'EXTENSION EST NECESSAIRE** : RP, TDM cervico-thoracique au minimum.

- **LES TRAITEMENTS** : chirurgie de réduction tumorale, radiothérapie, chimiothérapie, sont discutés au cas par cas selon le règlement habituel de la RCP : quorum complété par l'avis d'un chimiothérapeute.

- **ATTITUDE THERAPEUTIQUE LA PLUS COURANTE** :
 - ✓ Chirurgie étendue
 - ✓ 2 cycles de chimiothérapie (Doxorubicine, Cisplatine)
 - ✓ Radiothérapie
 - ✓ 4 cycles de chimiothérapie

Selon l'étendue du carcinome, les séquences thérapeutiques peuvent être modifiées.
D'autres types de chimiothérapie peuvent être envisagés.

LES ANNEXES

1. Les critères échographiques de malignité des ganglions cervicaux
2. Recommandations pour l'examen extemporané et la cytologie thyroïdienne

CRITERES ECHOGRAPHIQUES DE MALIGNITE : GANGLIONS CERVICAUX

Le diagnostic des **récidives des cancers différenciés thyroïdiens** opérés, repose sur l'association du dosage de la thyroglobuline et de **l'échographie cervicale**.

Pour ce dernier examen, étant donné la fréquence de ganglions non pathogènes dans cette région anatomique, il est nécessaire de définir des critères échographiques diagnostiques sensibles et spécifiques de malignité avant d'envisager la prise en charge de ces éventuelles adénopathies (cytoponction et ou réintervention +/- précédées de dose thérapeutique d'iode 131).

Bien qu'aucun critère ne soit absolument spécifique de malignité, certains semblent toutefois plus suspects que d'autres.

Le rapport du diamètre le plus grand sur le diamètre le plus petit (1) (encore appelé **indice de Solbiati** : $L/S < 2$) est fréquemment décrit comme un critère important de distinction entre ganglion bénin (de forme ovale) et malin (de forme ronde), la taille est un critère insuffisant puisqu'il est rapporté l'existence d'adénopathies métastatiques ≤ 1 cm. Le plus souvent ne sont décrits que les ganglions dont le diamètre le plus petit est > 5 mm.

La présence de **ponctuations hyperéchogènes intra ganglionnaires** (microcalcifications) est pour certains pathognomonique de la malignité d'un ganglion cervical (2-3).

La perte du hile hyperéchogène, l'hypoéchogénicité du ganglion, des **contours irréguliers** et la **présence de nécrose intra-ganglionnaire** sont également régulièrement rapportés comme élément de malignité.

Enfin au doppler couleur, l'**hypervascularisation** capsulaire (périphérique) ou mixte (hilaire et périphérique) a été un critère très étudié ; sans valeur distinctive pour A.T Ahuta (2). Mais pour S. Leboulleux et coll. de l'IGR (4), il s'agit du critère de malignité possédant le meilleur compromis sensibilité / spécificité (92 %, 80 %).

Arguments échographiques en faveur d'un ganglion		
	Plutôt suspect	Plutôt bénin
Forme	Rond (L/S : < 2)	Ovale (L/S > 2)
Echogénicité	Hypoéchogène	Hyperéchogène
Hile	Perte du hile hyperéchogène	Présence du hile hyperéchogène
Contours	Irréguliers	Bien limités
	Composante kystique	
	Micro-calcifications	
Vascularisation	Vascularisation périphérique et centrale, aberrante, irrégulière.	Vascularisation centrale (hilaire)

1) - SOLBIATI L : Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes.
Eur Radiol (2001) 11 : 2411 – 2424.

2) - A.T. AHUTA : Power Dopple Sonography of metastatic nodes from papillary carcinoma of the thyroid.
Clinical radiology (2001) 56 : 284 – 288.

3) - RAINER Gorges : Diagnostic Value of high resolution – B – mode and power mode sonography in the follow up of thyroïde cancer.
Eur. Journal of ultrasound (2003) 16 : 191 – 206.

4) - LEBoulleux Sophie et coll. : Critères de malignité en échographie des ganglions cervicaux découverts lors de la surveillance d'un cancer différencié de la thyroïde opéré.
Abstract. SFE 2005 : 9 – 12 octobre 2005. Strasbourg.

FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LE CANCER DIFFERENCIE DE LA THYROÏDE (NON MEDULLAIRE) ET CLASSIFICATION TNM

Il s'agit d'éléments individuels qui, en analyse multivariée, ont fait la preuve de leur lien indépendant avec l'évolutivité de la maladie (récidive ou survie). C'est l'observation prospective de grandes cohortes de patients ayant un CDT (Cancer Différencié de la Thyroïde) qui a permis de les identifier (36).

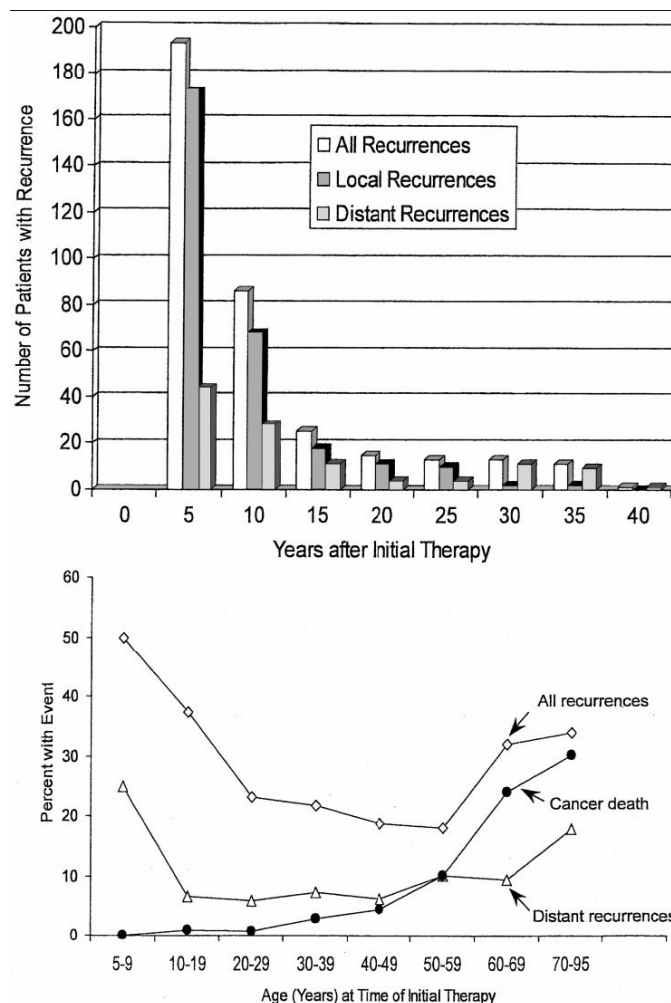
Le pronostic du CDT de la thyroïde est bon dans l'ensemble. Le taux de survie globale à 10 ans est d'environ 80 à 95% tout type de carcinome confondu. 5 à 20% des patients présentent une récurrence loco-régionale et 10 à 15% une métastase à distance (32).

1. Facteurs pronostiques liés au patient :

- **L'âge < 15 ans ou > 45 ans (21) (22) (23)**

La mortalité est faible chez les sujets de moins de 40 ans, mais augmente régulièrement ensuite (18) (8) (10) (14) (22) (23) (38).

Le taux de récurrence est élevé de l'ordre de 40% pendant les deux premières décades et après l'âge de 60 ans. Mais la mortalité reste très faible chez les moins de 20 ans (5) (10) (11) (17).



D'après Mazzaferri et al 2001 (23) et 2002 (24).

- **Le sexe masculin :**

L'homme développe deux fois moins souvent de CDT que la femme, mais il a deux fois plus de risque d'en mourir (18) (23) (30) (31) (38). En revanche de pourcentage de rechute est identique chez les hommes et chez les femmes (22).

- *Histoire familiale de cancer thyroïdien :*

Environ 3% des cas de cancer papillaire sont familiaux. Ils pourraient être associés à un pronostic plus sévère (21).

- *Chez l'enfant exposition antérieure aux radiations ionisantes :*

Radiothérapie externe ou accident nucléaire (21).

2. Facteurs pronostiques liés à la tumeur :

- **La taille de la tumeur : > 4 cm de diamètre :**

L'augmentation de la taille de la tumeur est associée à une augmentation des récidives et à une diminution de la survie (8) (13) (22) (23).

La taille est un facteur pronostique plus important pour les cancers papillaires que pour les cancers vésiculaires, où le degré de différenciation et l'importance de l'envahissement vasculaire et capsulaire prennent le pas sur la taille de la tumeur (36).

Les micro-carcinomes ont une survie excellente (2) (15).

- *Multi-focalité de la tumeur :*

Elle est associée à un taux plus élevé de métastases ganglionnaires, de persistance de maladie après le traitement initial, de rechute loco-régionale, de métastases à distance (5) et de mortalité (22).

Son influence pronostique est donc fortement liée aux autres facteurs (36).

- **Métastases ganglionnaires cervicales ou médiastinales :**

La présence d'adénopathies métastatiques volumineuses, bilatérales ou de siège médiastinal est un facteur de risque indépendant de décès par cancer (22).

Les métastases ganglionnaires quand elles sont palpables constituent un facteur de risque indépendant de rechute et de décès (38).

Un envahissement ganglionnaire massif, de grosses adénopathies, l'existence d'une rupture capsulaire sont autant de facteurs de mauvais pronostic (36).

Quand il y a rechute ganglionnaire, la survie après récurrence est nettement moins bonne (39).

L'absence de capsule tumorale et l'envahissement des tissus péri-thyroïdiens sont des facteurs prédictifs d'un envahissement ganglionnaire (87% des cas). Ces constatations doivent conduire à un curage ganglionnaire central et latéral uni- ou bilatéral (26).

- **Extension extra-thyroïdienne :**

L'envahissement de la capsule thyroïdienne et l'envahissement extra-thyroïdien sont des facteurs de risque péjoratif indépendants (8) (12).

- **Certains types cellulaires :** Hürthle, cellules hautes etc... **L'invasion vasculaire** (cf travail des anatomopathologistes)

- **Métastases à distance :**

Dans toutes les séries cela a une valeur pronostique péjorative. Dans cette situation, la mortalité liée au cancer est de l'ordre de 40% à cinq ans et de 70% à quinze ans (3) (6) (12) (27) (35) (36).

Au vu d'un certain nombre d'études, le pronostic des métastases osseuses est moins favorable que celui des métastases pulmonaires (6) (9) (19). Mais si la taille des métastases est prise en compte la différence de survie entre les deux n'est plus significative (35).

- *Tumeur fixant faiblement l'iode 131 ou pas du tout* : c'est un facteur de mauvais pronostic (21).
- *Tumeur fixant le 18 FDG au PET-scan* : c'est un facteur de moins bon pronostic (21).

3. **Facteurs pronostiques liés au traitement :**

- ***Délai dans le diagnostic et le traitement (21).***
- ***Thyroidectomie n'ayant pas été totale ou quasi-totale :***

On est dans cette situation quand le chirurgien laisse plus de plus de 2 à 3 grs ou cm³ de tissu thyroïdien (32).

Un traitement chirurgical incomplet est un facteur de mauvais pronostic. Plusieurs études ont démontré une diminution du taux de rechute et des métastases à distance en cas de thyroidectomie totale ou quasi-totale (8) (12) (13) (20) (22) (31).

- *Délai à totaliser la thyroidectomie après une lobectomie (21).*
- *Pas de traitement à l'iode 131 :*

L'absence d'administration post-opératoire d'iode 131 est un facteur de mauvais pronostic chez les patients ayant une tumeur de plus d'1.5 cm ou s'il existe des facteurs pronostiques défavorables (8) (22) (23).

- *Freinage thyroïdrotrope insuffisant (21) (29).*

4. **Facteurs pronostiques liés au suivi :**

Sont considérés comme à bas risque les patients ayant bénéficié d'une thyroidectomie totale ou quasi-totale suivis d'une dose ablative d'iode 131, qui ne présentent pas de signe clinique de la maladie entre le moment de l'ablation et celui de l'évaluation à 6-12 mois (34) :

- pas de fixation hors du lit thyroïdien lors de la scintigraphie post-thérapeutique, avec examen clinique normal
- thyroglobuline basse lors de l'ablation (< 20 ng/ml ?) voire déjà indétectable.
- A 3 mois : examen clinique et échographique de la région cervicale normal, thyroglobuline < 1 ng/ml sous traitement hormonal freinateur (TSH ≤ 0.1 µU/ml)
- A 6-12 mois : évaluation clinique et échographique normale, thyroglobuline indétectable (< 1 ng/ml) sous stimulation par rhTSH (0.9 mg/ml x 2)

Les patients sans évidence de maladie à court terme forme un groupe pronostique homogène de patients (4) (37).

Chez ces sujets le risque ultérieur de rechute est inférieur à 0.5% (1) (4) (28).

SCORE PRONOSTIQUE

Différents systèmes de scores pronostiques ont été mis au point, combinant plusieurs facteurs pronostiques pour tenter de distinguer des groupes de patients à faible et haut risque de rechute ou de décès par cancer de la thyroïde.

Parmi ces scores, **la classification TNM** est la plus utilisée dans le cadre de toutes les pathologies tumorales. Elle a été révisée pour la dernière fois en 2002 (6^{ème} édition) (7).

TUMEUR PRIMITIVE

- T0** Pas de tumeur primitive
T1 ≤ 2 cm limitée à la thyroïde (T_{1a} ≤ 1 cm ; T_{1b} > 1 < 2 cm)
T2 > 2 cm et ≤ 4 cm limitée à la thyroïde
T3 > 4 cm limitée à la thyroïde ou tout T₁-T₂ avec extension à la capsule thyroïdienne et invasion microscopique au tissu cellulaire
T4 T4a : tumeur dépassant la capsule vers le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage ou le nerf récurrent
T4b : tumeur dépassant la capsule et atteignant l'aponévrose pré-vertébrale ou encapsulant l'artère carotidienne ou les vaisseaux du médiastin supérieur

m : désigne les tumeurs multifocales

STATUT GANGLIONNAIRE : dans la classification 2002, il faut au moins six ganglions à examiner pour pouvoir classer en N0 si les ganglions sont bénins. Sinon la tumeur est classée Nx concernant le statut ganglionnaire

- N0** Pas d'adénopathie
N1a Adénopathies métastatiques, de l'aire VI (prétrachéales, paratrachéales et préaryngées / ganglions delphiens)
N1b Adénopathies métastatiques cervicales latérales, unilatérales, bilatérales, ou controlatérales, ou métastases ganglionnaires médiastinales

METASTASES A DISTANCE

- M0** Pas de métastase
M1 Métastases à distance

STADE

AGE < 45 ans

- STADE I** Tout T, tout N, M0
STADE II Tout T, tout N, M1

AGE ≥ 45 ans

- STADE I** T1, N0, M0
STADE II T2, N0, M0
STADE III T3, N0, M0 ou tout T1-3, N1a, M0

STADE IV IVa : T1-3, N1b, M0 ou T4a, tout N, M0
IVb : T4b, tout N, M0
IVc : tout T, tout N, M1

Sont considérés comme de bon pronostic les patients (25) :

- stade I, âgés de moins de 45 ans
- stade I et II, âgés de 45 ans et plus
- 80% des cancers
- la mortalité du fait du cancer avoisine 1%

Sont considérés comme de mauvais pronostic les patients (25) :

- stade II, âgés de moins de 45 ans
- stade III et IV, âgés de plus de 45 ans
- 20% des cancers
- la mortalité du fait du cancer avoisine 30%

(1) Baudin E., Do Cao C., Cailleux A.F., Leboulleux S., Travagli, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88: 1107–1111.

(2) Baudin E., Travagli J.P., Ropers J., Mancusi F., Bruno-Bossio G., Caillou B. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998;83:553-9

(3) Bernier M.O., Leenhardt L., Hoang C., Aurengo A., Mary J.Y., Menegaux F., et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1568-1573

(4) Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P., Ricard M., Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000: 85 175–178.

(5) Casara D., Rubello D., Saladini G., De Besi P., Fassina A., Busnardo B. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Aging.* 1992; 4:333-339

(6) Casara D., Rubello D., Saladini G., Gallo V., Masarotto G., Busnardo B. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori.* 1991; 77:432-436

(7) Classification TNM. *Américan Joint Committee on Cancer.* 2002. www.cancerstaging.org

(8) DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71:414-424

(9) Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Gorman C.A., Hay I.D. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma : 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:2041-2045

- (10) Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M., Key C.R. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15 698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997; 79:564-573
- (11) Girelli M.E., Casara D., Rubello D., Mazzarotto R., Saladini G., Busnardo B. Differentiated thyroid carcinoma (DTC) in the elderly: disease outcome, therapeutic approach, and long-term results in a group of 314 patients. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:45-46
- (12) Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990; 19:545-576
- (13) Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114:1050-1058
- (14) Hay I.D., Bergstralh E.J., Grant C.S., McIver B., Thompson G.B., Van Heerden J.A., et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery*. 1999; 126:1173-1182
- (15) Hay I.D., Grant C.S., Van Heerden J.A., Goellner J.R., Ebersold J.R., Bergstralh E.J. Papillary thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992; 112:1139-1147
- (16) Katoh R., Sasaki J., Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992; 70:1585-1590
- (17) Lin J.D., Chao T.C., Sun J.H., Ho C., Weng H.F. Trends in the clinical characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma in Taiwan. *Oncology*. 2000; 58:280-285
- (18) Loh K.C., Greenspan F.S., Gee L., Miller T.R., Yeo P.P. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:3553-3562
- (19) Marcocci C., Pacini F., Elisei R., Schipani E., Ceccarelli C., Miccoli P., et al. Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1989; 106:960-966
- (20) Massin J.P., Savoie J.C., Garnier H., Guiraudon G., Leger F.A., Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984; 53:982-992
- (21) Mazzaferri E.L. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology, vol 13, supplement n°11A, NCCN proceedings*. 1999; 13:391-442
- (22) Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97:418-428
- (23) Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1447-1463

- (24) Mazzaferri E.L., Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer : new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer*. 2002; 9:227-247
- (25) Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A., Braverman L.E., Pacini F., Wartofsky L., Haugen B.R, Sherman S.I, Cooper D.S, Braunstein G.D, Lee S., Davies T.F, Arafah B.M, Ladenson P.W, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1433-1441
- (26) Mirallié E., Sagan C., Hamy A., Paineau J., Kahn X., Le Neel J.C., Auget J.L., Murat A., Joubert M., Le Bodic M.F., Visset J. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Eur J Cancer*. 1999; 35:420-423
- (27) Pacini F., Cetani F., Miccoli P., Mancusi F., Ceccarelli C., Lippi F., et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J. Surg.* 1994; 18:600-604
- (28) Pacini F., Molinaro E., Castagna MG., Agate L., Elisei R., Ceccarelli C. rhTSH-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 8:3668-3673
- (29) Pujol P., Daures J.P., Nsakala N., Baldet L., Bringer J., Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:4318-4323
- (30) Ries LAG, Eisner MP, Kosary CI, et al. SEER cancer statistics review 1973-1997. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*. 2000
- (31) Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Haynie T.P., Johnston D.A., et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas : a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:714-720
- (32) Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 1998; 338:297-306
- (33) Schlumberger M. Diagnostic follow-up of well differentiated thyroid carcinoma : historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22(suppl11): 3-7
- (34) Schlumberger M., Berg G., Cohen O., Duntas L., Jamar F., Jarzab B., Limbert E., Lind P., Pacini F., Reiners C., Sanchez Franco F., Toft A., Wiersinga W.M. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:105-112.
- (35) Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F., Travagli J.P., Gardet P., Lumbroso J.D., et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med*. 1996; 37:598-605
- (36) Schlumberger M., Pacini F. Tumeurs de la thyroïde. *Edition Nucléon*. 1997; Chapitre 5, p 93-119
- (37) Torlontano M., Crocetti U., D'Aloiso L., Bonfitto N., Di Giorgio A., Modoni S. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. The role for neck ultrasonography. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148:18-24

(38) Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 55:794-804

(39) Vassilopoulou-Sellin R., Schultz P.N., Haynie T.P. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer*. 1996; 78:493-501

EXAMEN EXTEMPORANE

D'après l'ANDEM, "un examen anatomo-pathologique extemporané (EE) 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'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. **En dernier recours, ce dernier peut refuser d'effectuer l'examen** s'il estime que celui-ci peut nuire à la qualité du diagnostic final (petite tumeur, calcification...).

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'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.

Les indications de l'examen extemporané sont mentionnées ici que comme élément de réflexion.

Plusieurs cas de figure

1- <u>Nodule isolé</u>	Cytologie non faite Cytologie non contributive Cytologie suspecte Cytologie maligne	→	Extemporane indispensable
	Cytologie en faveur d'une tumeur micro vésiculaire ou à cellules oxyphiles	→	Extemporane discutable (résultat souvent différé)
	Cytologie bénigne	→	Extemporane recommandé
2- <u>Goitre multi nodulaire</u>		→	Extemporane recommandé sur nodule suspect macroscopiquement
3- <u>Goitre non nodulaire (Basedow - thyroïdite)</u>		→	Extemporane inutile

BIBLIOGRAPHIE

- BATAILLE N, B. FRANC. Examens anatomopathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (ANAES). *Ann Pathol* 1999,19 : 344-372.
- GIBB GK et al. Assessing the need for frozen sections: still a valuable tool in thyroid surgery. *Surgery* 1995 ; 118 : 1005-1010.
- CHEN H et al. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management ? *Ann Surg* 1995 ; 222 : 101-106.
- McHENRY CR et al. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1996 ; 172 : 658-661.
- BRONNER MP et al. Utility of frozen section analysis on follicular lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 1994 ; 5 : 154-161.
- Wendum D, Fléjou JF. Évaluation qualitative des examens extemporanés dans un service hospitalo-universitaire : analyse de 847 examens consécutifs. *Ann Pathol* 2003 ; 23 : 393-9.

CYTOPONCTION THYROÏDIENNE

Renseignements devant accompagner toute ponction

IDENTITÉ : nom, prénom, date de naissance, sexe

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

- Antécédent particulier
- Nodules isolés multiples (droit ou gauche)
- Localisation de la zone ponctionnée
- Echographie
- Calcitonine si disponible
- Optionnel : le bilan hormonal, bilan immunitaire, scintigraphie

COMPTE-RENDU :

- ◆ Type de matériel examiné: liquide, matériel de cytoponction
- ◆ Techniques utilisées (étalement, cytocentrifugation, 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, une ponction de kyste ne permet pas le plus souvent d'examiner 6 amas)
 - Mode de regroupement
 - Caractéristiques morphologiques du type cellulaire dominant
 - Éléments associés (infiltrat inflammatoire, calcosphérites, amyloïde)

Eléments devant figurer dans la conclusion :

1) diagnostic cytopathologique :

- . absence de cellule épithéliale ou représentation épithéliale insuffisante
- . adénome (ou nodule adénomateux)
- . tumeur micro vésiculaire (ou micro folliculaire)
- . tumeur à cellules oxyphiles (cellules de Hürthle)
- . suspicion de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome anaplasique, lymphome (sous type)
- . carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome anaplasique, lymphome (sous type si possible)
- . thyroïdite chronique lymphocytaire, thyroïdite subaiguë...

2) et classement dans l'un des cadres suivants :

1. matériel non contributif
2. matériel bénin
3. matériel dont la bénignité ne peut pas être formellement assurée ou suspect de malignité : douteux
4. matériel malin

Recommandations thérapeutiques souhaitables : pour les groupes diagnostics 3 et 4

BIBLIOGRAPHIE

- Labat-Moleur F; Houcke-Lecomte M, Franc B. La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine. Arch anat cytol path, 1998,46, n°1-2, 128 - 140
- Becouarn G et al. Intérêt de la cytoponction et de l'examen extemporané en chirurgie thyroïdienne. J Chir (Paris) 1996 ; 133 : 214-221.
- Duquenne M, Rohmer V, Guyetant S, et coll : Nodule thyroïdien isolé : intérêt comparé de la cytoponction et de la scintigraphie. Presse Med, 1997, 26 : 507-514.
- Gharib H, Goellmer JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid : an appraisal. Ann Intern Med 1993, 118 : 282-289.
- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. Cancer. 2000 ; 90 : 357-63.
- MOISSON-MEER A. et al. Fiabilité de la cytoponction des nodules thyroïdiens solitaires en vue des indications opératoires. Rev Med Int 1996 ; 17 : 732-737.
- LIN HS et al. Follicular variant of papillary carcinoma : the diagnostic limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation. Laryngoscope. 2000 ; 110 : 1431-6.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS (NEURO)-ENDOCRINES DIGESTIVES

Bilan morphologique

Standard :

radiographie pulmonaire
scanner thoraco-abdomino-pelvien
octréoscan
gastroscopie et biopsies fundiques (si suspicion de sd de Zollinger-Ellison)
en cas de tumeur carcinoïde appendiculaire (pointe de l'appendice) ou rectale < 1 cm : pas de bilan complémentaire si exérèse complète
échographie cardiaque
échoendoscopie pour localisation duodéno-pancréatique

Options :

écho-endoscopie (si organe accessible) : rectum, estomac
+ imagerie complémentaire dirigée par l'octréoscan
si métastases hépatiques apparemment résécables : IRM hépatique et scanner thoracique
échographie cardiaque (si sd carcinoïde)
transit du grêle
TEP-SCAN (FDG, F-DOPA ou autre)

Bilan biologique initial

Tumeur duodéno-pancréatiques

gastrine, insuline, peptide c, glycémie, glucagon, PP, VIP, somatostatine, chromogranine A, sérotonine, thyrocalcitonine, 5-HIAA urinaires

si suspicion de sd de Zollinger-Ellison : test à la sécrétine après 5 jours d'arrêt des IPP ou 2 jours d'arrêt des anti-H2

si suspicion d'insulinome : épreuve de jeune

Tumeur endocrine digestive (carcinoïde)

Sérotonine, 5-HIAA urinaires 3 jours de suite, calcémie

Tumeurs endocrines fundiques

Rechercher une gastrite atrophique fundique type Biermer ou un SZE avec NEM 1 (tubage, gastrinémie, nouvelle endoscopie avec biopsies gastriques)

Remarque : quelle que soit la localisation en cas de suspicion de tumeur carcinoïde : cortisol libre urinaire, cycle cortisol, ACTH

Recherche d'une tumeur endocrine multiple

Recherche d'une hyperparathyroïdie, d'un adénome hypophysaire, d'une hyperplasie ou d'une tumeur surrénalienne, d'une tumeur endocrine bronchique ou thymique.

TUMEUR NON METASTASEE ACCESSIBLE A UNE RESECTION COMPLETE

STANDARD : CHIRURGIE D'EXERESE

Option : chimiothérapie néoadjuvante (tumeurs pancréatique inextirpables)

Cas particuliers

TUMEURS GASTRIQUES

≤ 1 :
résection simple
endoscopique

> 1 cm :
gastrectomie avec
curage (attitude
plus conservatrice
si gastrite
atrophique avec
achlorhydrie)

TUMEUR DU GRELE

résection large avec
résection large du
mésentère
correspondant

TUMEUR DE L'APPENDICE

Pointe
< 1 cm appendicectomie

1-2 cm :
séreuse envahie,
emboles vasculaires ou
lymphatiques :
hémicolectomie droite

> 2 cm : hémicolectomie
droite
Base
hémicolectomie
droite

TUMEUR DU COLON

résection classique

TUMEUR DU RECTUM

< 1 cm :
exérèse locale

1-2 cm :
exérèse locale sauf si
symptomatique,
invasion musculaire
(echo-endoscopie),
ulcération

> 2 cm :
amputation abdomino-
périnéale ou résection
antérieure et curage

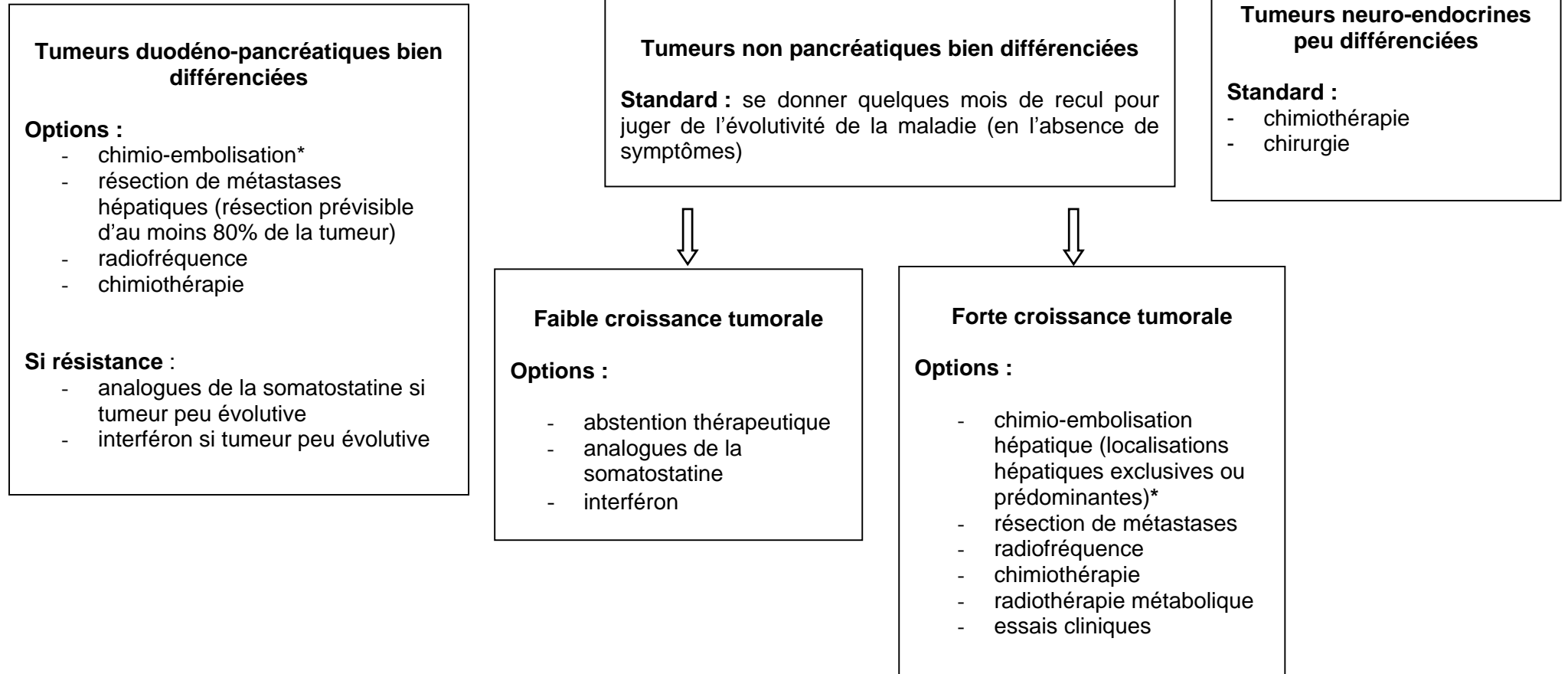
Pas de traitement adjuvant

TUMEURS METASTATIQUES – CONTROLE DES SECRETIONS HORMONALES

Options :

- Chimio-embolisation hépatique
- Résection de métastases hépatiques : exérèse, radiofréquence
- Analogues de la somatostatine (lanréotide, octréotide)
 - Syndrome carcinoïde
 - Glucagonome, VIPome, somatostatinome ±
 - Insulinome
- Inhibiteurs de la pompe à protons
 - Gastrinome
- Diazoxide
 - Insulinome
- Interféron
- Radiothérapie métabolique

TUMEURS METASTATIQUES - CONTROLE DE LA CROISSANCE TUMORALE



* : contre indications à la chimio-embolisation : cholestase, prothèse biliaire, anastomose bilio-digestive.

TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES

1) TEDP fonctionnelles (hors NEM 1)

A. [insulinome, gastrinome]

présumé bénin taille < 2 cm unique à distance du Wirsung	}	énucléation (P), exérèse locale (D)
présumé malin taille > 2 cm multiple proche du Wirsung	}	exérèse réglée

B. [glucagonome, vipome, somatostatino-me]

exérèse réglée

TEDP non fonctionnelles (hors NEM 1)

taille < 2 cm —————> énucléation

taille > 2 cm —————> exérèse réglée

2) TEDP dans le cadre d'une NEM 1

Avis RCP selon données de la littérature et de la nature lésionnelle (voir site GTE)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : TUMEURS ENDOCRINES

Recommandations pour le bon de demande d'examen anatomopathologique

- le stade TNM pré-thérapeutique
- les références histologiques des biopsies préalables
- le type d'exérèse pratiqué
- signes cliniques (tumeur fonctionnelle ? Syndrome sécrétoire révélateur ?), dosages hormonaux plasmatiques préopératoires ? Postopératoires ?
- ATCD de tumeurs neuroendocrines ? Notion de Néoplasie Endocrinienne Multiple ?

Recommandations pour la prise en charge macroscopique

- l'examen de la pièce d'exérèse se fera à l'état frais chaque fois que c'est possible, sur pièce non ouverte
- noter le nombre, la taille, la couleur, la consistance et la limitation des lésions
- congélation de tissu tumoral et sain si possible, selon les bonnes pratiques de l'ANAES
- l'échantillonnage de la ou des tumeur(s) (en cas de NEM) sera fait sur pièce fixée.
- l'évaluation des recoupes et du curage ganglionnaire répond aux mêmes règles que pour les autres types de carcinomes

Recommandations pour l'interprétation microscopique

- déterminer la taille histologique (sur lame), le nombre total de tumeurs (les tumeurs endocrines dans le cadre des NEM sont souvent de petite taille et multiples).
- déterminer la différenciation de la tumeur (architecture, nécrose)
- extension tumorale : recherche du niveau d'invasion de la paroi digestive ou du pancréas
- angioinvasion ?
- nombre de mitoses pour 10 champs au grossissement 400
- métastases ganglionnaires ?

En fonction de ces données la tumeur est classée selon l'OMS 2000 en (cf annexes) :

- tumeur endocrine bénigne
 - tumeur endocrine de pronostic intermédiaire
 - carcinome endocrine bien différencié
 - carcinome endocrine de haut grade (peu différencié)
-
- Etude immunohistochimique minimum en fonction de l'organe atteint :
 - estomac : synaptophysine, chromogranine A, gastrine, sérotonine, MIB1 (index de prolifération) et P53 (degré d'agressivité de la tumeur)
 - duodénum et jéjunum : synaptophysine, chromogranine A, gastrine, somatostatine, sérotonine, MIB1 et P53
 - iléon, caecum, colon et rectum : synaptophysine, chromogranine A, sérotonine, glucagon, MIB1 et P53

- pancréas : synaptophysine, chromogranine A, insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique, MIB1 et P53
 - autres sérums à demander en fonction des données cliniques et des résultats des dosages plasmatiques
-
- Données à faire figurer dans la conclusion du compte-rendu anatomopathologique :
 - type histologique avec différenciation
 - expression immunohistochimique
 - taille
 - métastases ?
 - état des berges de résection

Références bibliographiques

Histological typing of endocrine tumours, E. Solcia, G. Klöppel, L.H. Sobin, World Health Organization, second edition, Springer, 2000
Diagnostic des tumeurs endocrines digestives, Formations INTUIT, Novartis

OMS 2000	Tumeur endocrine bien différenciée		Carcinome endocrine bien différencié	Carcinome endocrine peu différencié
	Bénigne	Malignité incertaine		
Différenciation histologique	Bien différencié	Bien différencié	Bien différencié	Peu différencié
Atypies cellulaires Nécrose			Possibles Possible, focale	Habituelle, étendue
Taille	Estomac, intestin grêle : ≤1 cm	Estomac, intestin grêle : >1 cm	Estomac, intestin grêle : Habituellement >1 cm	
	Appendice, côlon, rectum, pancréas : ≤2 cm	Appendice, côlon, rectum, pancréas : >2 cm	Appendice, côlon, rectum, pancréas : Habituellement >2 cm	
Invasion locale	Tube digestif:: Muqueuse et sous-muqueuse* Pancréas; intra-pancréatique	Tube digestif: Muqueuse et sous-muqueuse* Pancréas; intra-pancréatique	Tube digestif: Musculaire et séreuse* Pancréas: extension extra-pancréatique	
Angioinvasion Engainements périnerveux	Absents	Présents	Possible	Possible
Index mitotique (nombre de mitoses/10HPF)	≤2		Habituellement >2	Hab >10
Index de prolifération	≤2%		Habituellement >2%	Hab >15%
Métastases	Absentes	Absentes	Possibles	Possibles

*, sauf pour les tumeurs appendiculaires, où seule l'invasion du méso-appendice est considérée comme un signe de malignité (OMS, 2000)

CORTICOSURRENALOME MALIN

NIVEAU 2 OU 3

CORTICOSURRENALOME MALIN

Généralités

Le corticosurréalome malin, tumeur rare (0,5 à 2 par million par an), a un très mauvais pronostic (38 % de survie à 5 ans dans les séries actuelles, 40 % de métastases à 2 ans dans les stades I-III).

La seule thérapeutique susceptible d'amener une guérison est la chirurgie. Les autres thérapeutiques sont susceptibles, au mieux, d'améliorer la survie.

La survenue d'un corticosurréalome malin chez l'enfant doit faire suspecter l'existence d'une anomalie génétique (SD de Beckwith-Wiedemann, Sd de Li Fraumeni, mutation de p53 hors sd de Li Fraumeni....)

Les problèmes sont donc :

1-diagnostiques, pour un diagnostic à un stade précoce, autorisant une chirurgie complète. C'est essentiellement le problème de la démarche diagnostique et de la surveillance des incidentalomes surrenaliens.

2-thérapeutiques, pour la mise en œuvre des traitements adjuvants dans les formes évoluées.

La rareté de cette tumeur, impose une discussion multidisciplinaire, dès la démarche diagnostique, et bien entendu dans la démarche thérapeutique. Il est primordial que chaque cas soit présenté en RCP, pour offrir au patient le maximum de chances d'une prise en charge optimale et l'accès aux protocoles thérapeutiques en cours, comme aux protocoles d'évaluation des méthodes d'investigation. Les éléments suivants ne constituent donc que des bases de discussion, au cas par cas, de chaque dossier.

Le diagnostic

Il peut être évoqué devant un syndrome d'hypersécrétion qu'il s'agisse d'un hypercortisolisme, d'une hyperandrogénie ou d'une hypersécrétion de minéralocorticoïdes. C'est alors l'aspect de la tumeur surrenalienne en TDM, examen de choix, qui fera évoquer le diagnostic.

Il est également évoqué devant une tumeur surrenalienne découverte fortuitement sur une échographie, une TDM ou une IRM.

Bilan hormonal

Dans les deux cas, même en l'absence de contexte clinique évocateur, la recherche d'une anomalie de sécrétion doit être systématique. (60 % des corticosurréalomes malins sont associés à une hypersécrétion)

Elle comporte la recherche d'un hypercortisolisme (cortisol libre urinaire des 24 h, freinage minute), d'une hyperandrogénie (testostérone, SDHA), d'un hyperminéralocorticisme (rénine aldostérone, et chez l'homme d'une hyperestrogénie. Elle comporte également la recherche d'un phéochromocytome.

Outre les dosages évoqués précédemment, le dosage de précurseurs des stéroïdes (17 Hydroxy progestérone, 11 désoxycortisol, corticostérone, 11 Desoycorticostérone, 18 hydroxycorticostérone, 18 hydroxy DO...) est utile, pour la surveillance ultérieure. Le dosage de chromogranine A est également utile pour aider à distinguer un corticosurréalome d'un phéochromocytome peu sécrétant.

Enfin, il peut être utile de congeler systématiquement du sérum pour analyse ultérieure (précurseurs non dosés initialement).

Cette exploration est idéalement menée par un endocrinologue pour le respect des conditions de prélèvements et élimination des interférences possibles.

Les examens d'imagerie

Pour le diagnostic positif

La taille de la tumeur est un élément de discrimination entre tumeur bénigne et maligne. En deçà de 2 cm, la malignité est improbable, entre 2 et 4 cm, la probabilité reste faible, au delà de 4 cm, le risque est doublé, au-delà de 6 cm il est quadruplé, au-delà de 8cm, il est multiplié par 16, et par 24 au-delà de 10 cm.

La densité spontanée et après injection de produit de contraste, ainsi que l'atténuation du contraste précoce ou retardé (Washout) sont des éléments importants également.

Cette discussion n'a réellement de sens que pour une tumeur non sécrétante (les tumeurs sécrétantes, en dehors des phéochromocytomes, sont par définition riches en lipides et donc peu denses, ce qui n'exclut alors pas la malignité).

Une densité spontanée < 10 UH est considérée comme rassurante pour une tumeur non sécrétante, mais c'est rarement le cas.

Un seuil à 20 UH paraît plus discriminant si l'on intègre la taille et le caractère sécrétant ou non à la discussion. (cf arbre décisionnel).

Une atténuation précoce (15 mn) de plus de 50 % de l'intensité après injection est en faveur de la bénignité. Une atténuation retardée est plus suspecte.

L'IRM est une aide au diagnostic positif pour le phéochromocytome, beaucoup moins pour les tumeurs de la corticosurrénale.

La place du Pet Scan est en cours d'évaluation. Il semble que, dans le cadre de l'évaluation d'un incidentalome, le PETScan FDG permette de séparer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes (y compris les métastases à l'exception des métastases de cancer du rein) sans permettre d'affirmer l'origine corticosurrénalienne de la lésion.

Le PETScan au métomidate, non disponible en routine, permet d'affirmer l'origine corticosurrénalienne, mais pas la malignité puisque les adénomes sont également visualisés (avec une intensité plus faible du signal).

Le PETScan n'est pas un examen de première intention.

Dans le bilan préthérapeutique

L'IRM est un examen utile, et probablement plus performant que la TDM pour la recherche d'invasion vasculaire extrasurrénalienne, en particulier dans la VCI (14%) et/ou l'oreillette droite.

Un examen TDM thoracique paraît être le minimum à ajouter à la TDM ou IRM abdominale. Le PETScan FDG, doit probablement également être ajouté (détection de lésions secondaires méconnues) pour une évaluation globale de la dissémination (Staging).

Le traitement

Il est essentiellement chirurgical.

Il doit emporter la tumeur, souvent friable, en un seul bloc.

L'équipe chirurgicale doit être capable de réaliser une exérèse étendue en bloc (rein, rate, hépatectomie partielle, curage ganglionnaire...) et une exérèse de thrombus cave.

Dans les cas les plus étendus, et sous réserve du maintien de l'indication opératoire, une thrombectomie intra-auriculaire peut être nécessaire (avec recours à la CEC).

Le caractère friable de la tumeur implique un risque de rupture tumorale et d'ensemencement du lit opératoire, ainsi que de carcinose péritonéale.

Ainsi, chaque fois que le diagnostic de corticosurréalome malin est suspecté, **la laparotomie abdominale antérieure est préférable à la coeliochirurgie.** Cette dernière

semble comporter un risque majeur de carcinose péritonéale, bien que les grandes séries fassent défaut.

NB : L'exérèse de toute tumeur surrénalienne sécrétant du cortisol expose au risque d'insuffisance corticotrope qui doit donc être prévenue et traitée.

Le traitement médicamenteux

L'OP'DDD (Lysodréne) est utilisé depuis de nombreuses années dans cette indication.

Son intérêt en terme de survie n'est pas formellement démontré pour tous les stades de la maladie. Un taux de réponse de l'ordre de 25-30 % est admis.

Dans les formes sécrétantes, il est utile au contrôle du syndrome d'hypersécrétion, et c'est dans ces formes qu'il semble jouer un rôle bénéfique. Dans les formes disséminées, on a rapporté un rôle bénéfique en terme de durée de survie.

Dans les formes non sécrétantes, ou dans les formes peu évoluées, son intérêt est plus incertain.

Son utilisation impose une surveillance de la mitotanémie.

Une concentration efficace seuil est proposée à 14 mG/L, et la concentration toxique (en particulier neurotoxique) est à 20 mG/l.

Le traitement par OP'DDD conduit à une insuffisance surrénale globale qui doit être substituée.

La chimiothérapie cytolytique.

L'efficacité de certains protocoles semble acquise, mais elle reste modeste (de 30 à 40 % de réponse, le plus souvent partielle) en raison notamment de la forte expression de MDR1 (multidrug resistance 1).

Il s'agit de protocoles utilisant la streptozotocine ou l'association cisplatine, doxorubicine, etoposide.

Un protocole international randomisé (FIRM-ACT) est en cours pour évaluation de la thérapeutique la plus efficace en association à l'OP'DDD.

De nouvelles molécules sont ou seront testées dans le cadre de protocoles.

La chimiothérapie cytolytique est discutée essentiellement pour les stades III et IV ou lors des récurrences locales ou à distance.

La radiothérapie

Elle n'est pas systématique, mais elle pourrait réduire le risque de récurrence dans le champ opératoire dans les stades III ou lors d'une effraction capsulaire per-opératoire lorsqu'elle est utilisée en post-opératoire immédiat.

Elle est utile dans le traitement de certaines localisations secondaires, notamment osseuses ou cérébrales.

La chimioembolisation, l'ablation par radiofréquence.

Leur place dans la prise en charge du corticosurréalome malin reste à déterminer.

Un syndrome de lyse tumorale est parfois observé lors du traitement des lésions volumineuses.

L'anatomopathologie

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter le score de Weiss.

Rappel : score de Weiss < 3 = Tumeur bénigne

Score \geq 4 = Tumeur maligne.

Il est souhaitable d'organiser la congélation systématique de fragments de tumeurs suspectes de malignité qui permet éventuellement la réalisation d'études moléculaires qui peuvent aider au diagnostic de malignité (perte d'hétérozygotie en 17p et 11p15, surexpression d'IGFII, mutations de P53...). En particulier lorsque le score de Weiss est à 3.

La surveillance post-opératoire

Si des métastases peuvent survenir tardivement dans les stades I-III, la majorité des récidives ou métastases apparaissent dans les 5 ans après la chirurgie.

Le suivi post-opératoire doit donc être au minimum de 5 ans.

La surveillance repose sur les examens d'imagerie et, lorsqu'il y avait une hypersécrétion hormonale, sur les dosages hormonaux.

L'imagerie après ou en cours de traitement

La surveillance est réalisée au mieux par une TDM thoracoabdominale pour les récidives locales et les métastases. En cas de négativité le PETScan FDG permet de confirmer l'absence de localisation secondaire.

La scintigraphie osseuse n'est indiquée qu'en cas de point d'appel et de négativité de l'imagerie conventionnelle.

Les dosages hormonaux

Ils sont guidés par le bilan préthérapeutique. Ils peuvent être faussés par l'utilisation d'OP'DDD

Les critères pronostiques :

Critères de mauvais pronostic :

- âge au diagnostic (sujet âgé= moins bon)
 - la taille de la tumeur, le score de Weiss élevé
 - le stade III ou IV de la classification de Macfarlane
- NB même les stades I et II sont exposés à un risque de métastases (27 et 46 % respectivement)
- la présence d'une sécrétion de cortisol ou d'aldostérone.

NB : Le traitement par l'OP'DDD apparaît comme un facteur de meilleur pronostic, vraisemblablement par la diminution de la sécrétion de cortisol.

Conclusions : le seul élément indiscutable est le rôle central de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique. Cependant, la chirurgie des récidives ou la chirurgie des formes d'emblée disséminées est une indication difficile. Les traitements adjuvants, au premier rang desquels l'OP'DDD ont des indications non univoques qui nécessitent une discussion collégiale.

Il est souhaitable de proposer aux patients l'inclusion dans les protocoles d'évaluation des thérapeutiques en cours ou à venir.

Quelques références :

Allolio B et al Clinical Endo 2004 (Management).

Allolio B et al J Clin Endoc Metab 2006 (Management)

Kirshner LS. J Clin Endoc Metab 2005 (Thérapeutiques).

Minn H et al J Nucl Med 2004 (PetScan)

Tennenbaum F et al European J Endocrinol 2004 (PetScan)

Gonzalez R et al J Surg 2005 (laparo/coelio)

Chiche L et al J surg 2005 (Invasion VCI)

Sturgeon C et al J Am Coll Surg 2006 (Taille de tumeur = critère de malignité)

Hamrahian A et al (Critères TDM)

Abiven et al J Clin Endoc Metab 2006 (Facteurs pronostiques)

Annexes :

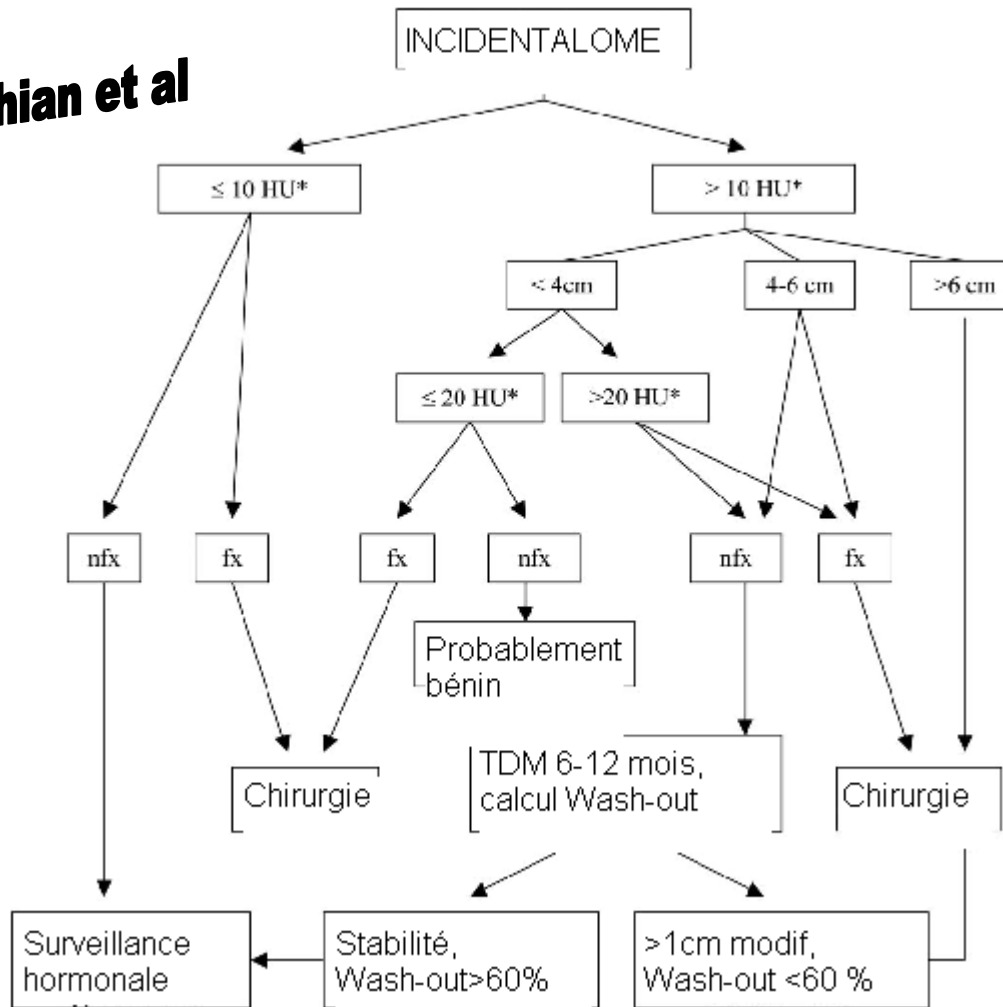
Score de Weiss

Classification de Macfarlane modifiée (Sullivan)

Arbre diagnostique devant un incidentalome surrénalien (d'après Hamrahian et al)

Stratégie thérapeutique (d'après Allolio et al 2006)

D'après Hamrahian et al



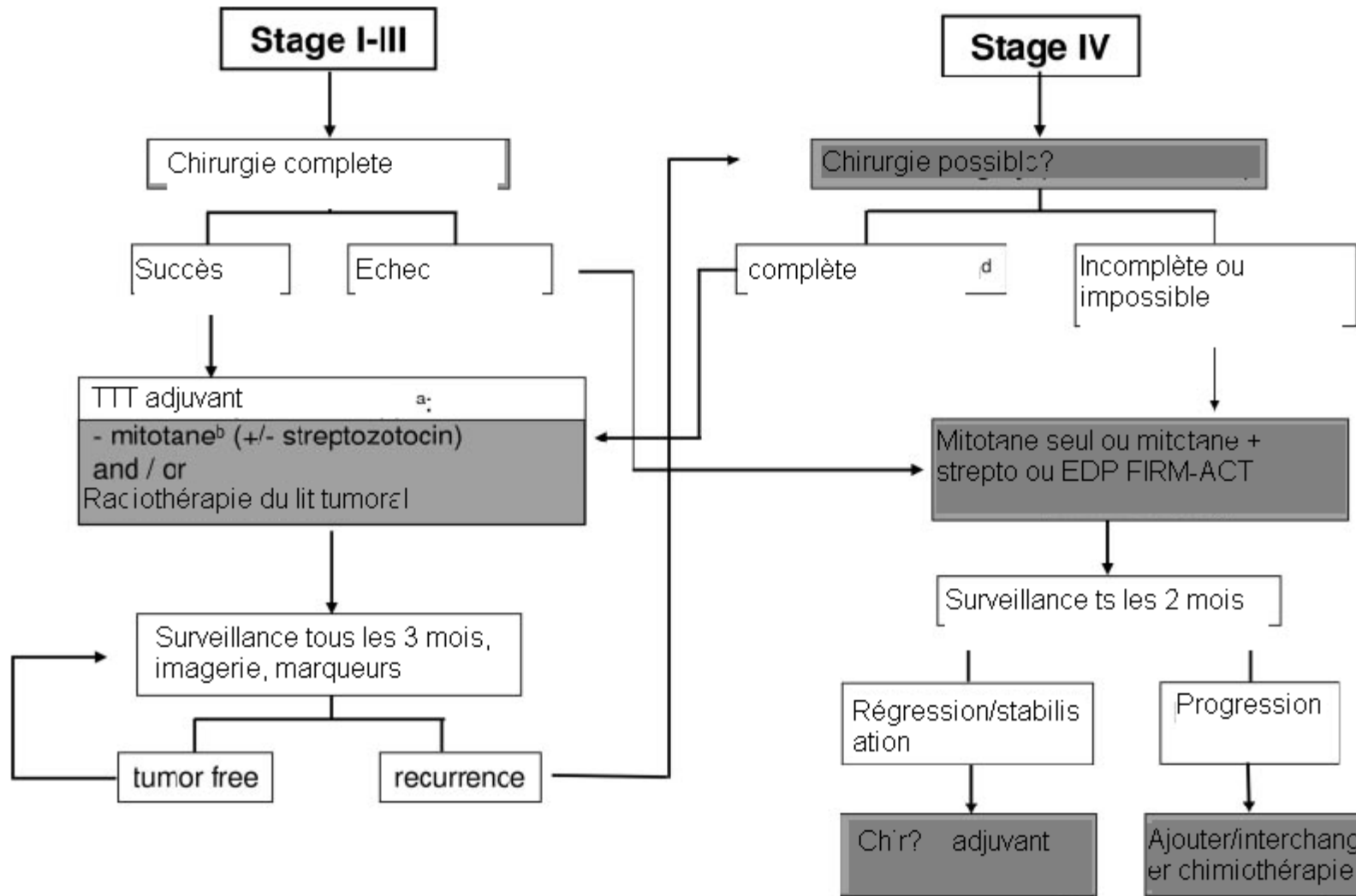


FIG. 2. Flow chart for patients with ACC. a, Adjuvant therapy should be considered in all patients with a high risk of recurrence (tumor size > 12 cm, high mitotic rate); b, mitotane drug monitoring required; c, after more than 2 yr of complete remission, imaging intervals may be prolonged; d, complete resection in stage IV should always be followed by adjuvant therapy; e, after consultation with a reference center. EDP, Etoposide, doxorubicin, cis-platin.

CLASSIFICATION DE SULLIVAN (ADAPTATION DE MACFARLANE) ET SCORE DE WEISS

<i>Sullivan et al. (1978)</i>	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 or T1-2, N1, M0
IV	T4, N0, M0 or T3, N1, M0 or T1-4, N0-1, M1

T1: tumour < 5 cm.
T2: tumour > 5 cm.
T3: tumour infiltration locally reaching neighbouring organs.
T4: tumour invasion of neighbouring organs.
N1: positive lymphnodes.
M1: distant metastasis.

Criterion	Degree	<i>Weiss et al. (1989)</i>
Nuclear atypia	Moderate to strong	1
Mitoses	> 5/50 HPF	1
	> 10/100 HPF	
Atypical mitoses	Present	1
Clear cells	< 25% volume percentage	1
Architecture	Diffuse growth pattern	1
Veins	Tumour invasion	1
Sinus	Tumour invasion	1
Tumour capsule	Tumour invasion	1
Necroses	Present	1
Fibrous bands	Present	
Sum		1-3 benign ≥ 4 malignant

*Vessel invasion.

PRISE EN CHARGE DES PARAGANGLIOMES

Se rapporter au livret de Recommandations en ligne sur le site du GTE :

www.endocrino.net/GTE