



Inserm

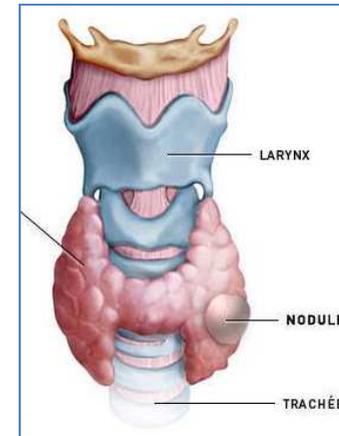


« Nodules et cancers thyroïdiens : les enjeux du diagnostic et du traitement »

Pr. Françoise Borson-Chazot
Groupement Hospitalier Est

Les nodules thyroïdiens

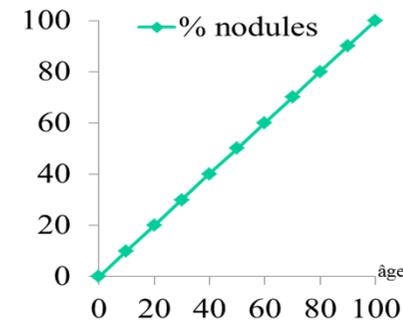
- Tuméfaction cervicale mobile à la déglutition
- Prévalence:
 - Nodules palpables: 4-7% population générale
 - Nodules échographiques: 20-60%
 - Trois fois plus fréquents chez les femmes
 - Augmentation avec l'âge, 60% chez les femmes de 60 ans
 - **Découverte incidentale (échographie, TDM, PET-FDG)=40% des nodules**



1-2%



5-6 %



95% des nodules sont bénins

*Guth and al. Eur J Clin Invest, 2009, Yoon and al. J Comput Assist Tomogr, 2008.
Soelberg and al. Thyroid, 2012, Haugen et al, Thyroid 2016*

Nodules thyroïdiens

Les enjeux

- Savoir identifier les situations justifiant une prise en charge thérapeutique, notamment les cancers
- Intervenir à bon escient et éviter les chirurgies inutiles

La chirurgie thyroïdienne en France

- 35 300 thyroïdectomies en 2010 chez des patients pris en charge par le régime général (source SNIIRAM) :
- Diagnostic (Mathonnet et al, BMJ 2017):
 - Cancer thyroïdien: 17% (n=5 979)
 - Nodule bénin, goitre: 58% (n=20 620)
 - Autre dont hyperthyroïdie, cancers ORL... 25% (n=8 768)

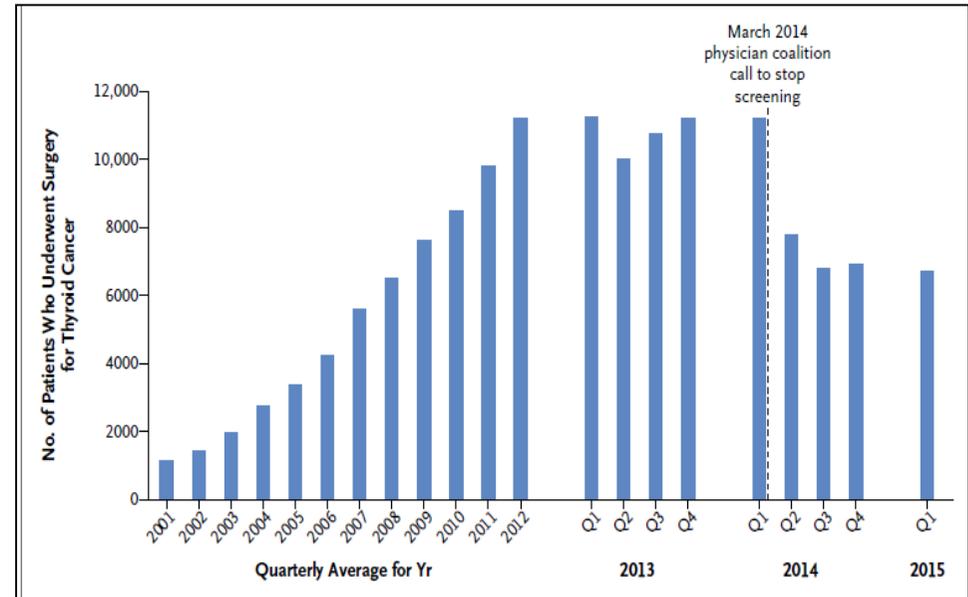
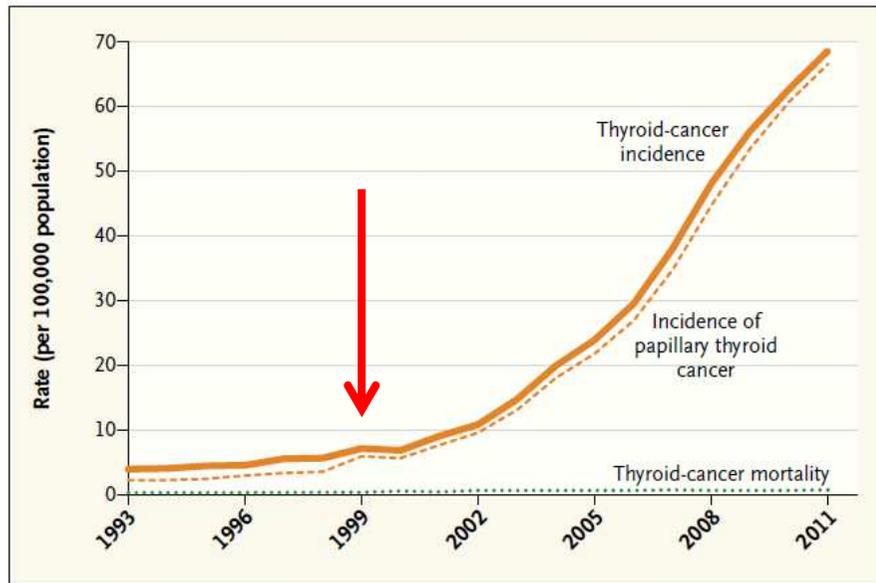
Plus on opère, plus on découvre des micro-cancers papillaires

Etudes autopsiques : 10%-35 % micro-KC occultes (réservoir)

Evolution vers cancer clinique < 1/15

Effet détection

Programme de dépistage en Corée du Sud en 1999 (US) :
multiplication par 15 de l'incidence du cancer thyroïdien sans
incidence sur la mortalité

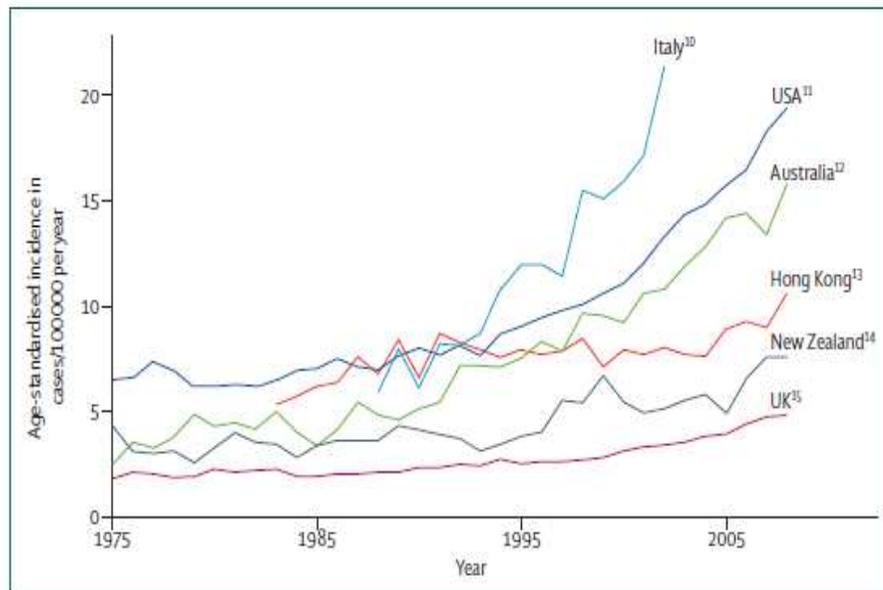


Remise en cause du dépistage systématique début
2014 : diminution de 35% des chirurgies thyroïdiennes
et de 30% de l'incidence.

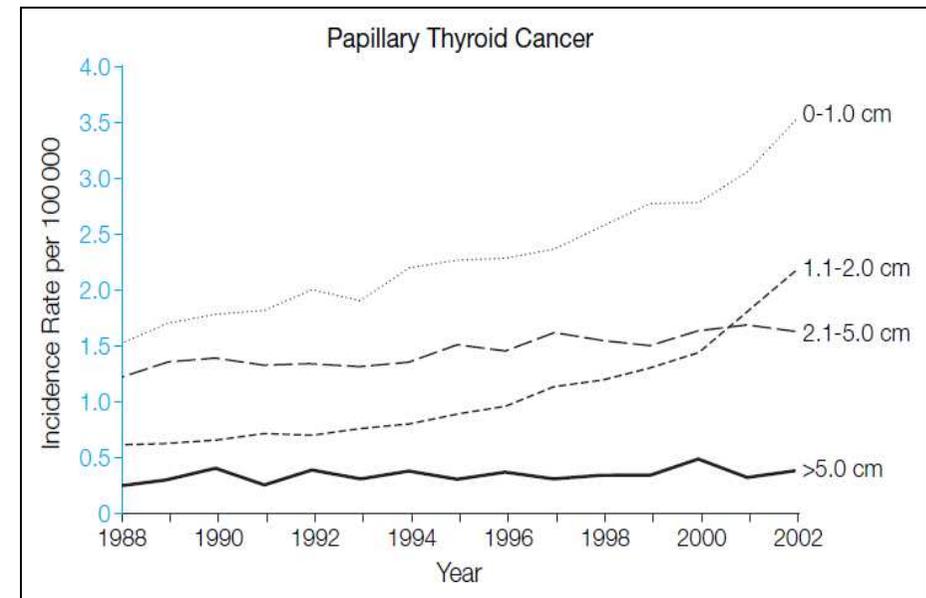
Incidence des cancers thyroïdiens

Depuis 30 ans: Incidence multipliée par 6 dans les pays industrialisés
4° cancer chez la femme

- Principalement aux dépends des petits cancers
 - Proportion de micro-cancers papillaires passée de 5 à 50%
 - Pas d'augmentation de l'incidence des cancers > 4 cm
 - Pas de modification de la mortalité (0,3%)



McLeod and al, Lancet 2013



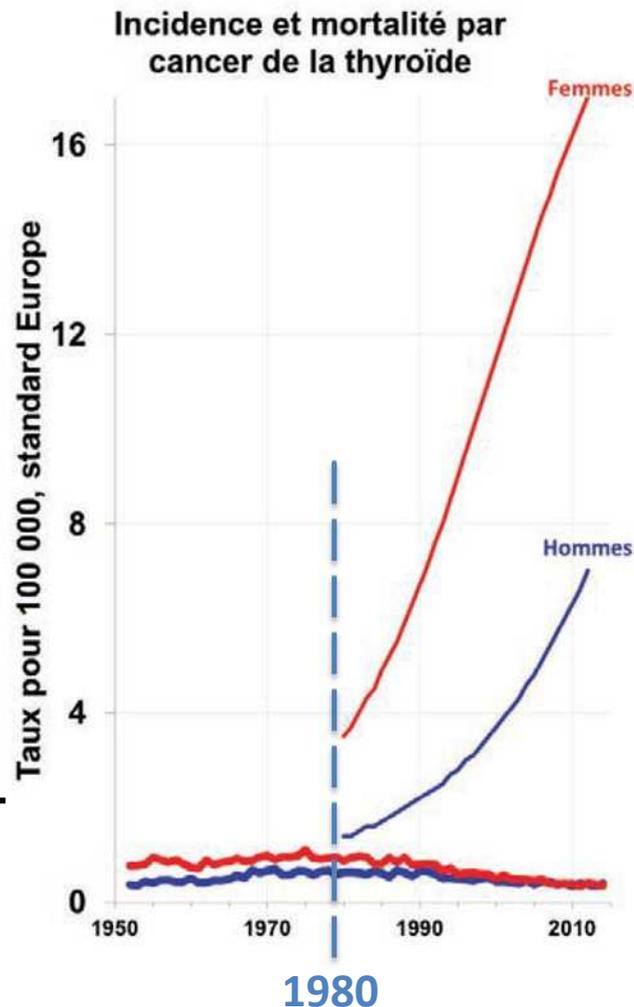
Davies et Welsh, 2006

Cancer de la thyroïde en France: Surdiagnostic?

Données FRANCIM

Cas:
1980: 1300
2012: 8200

Décès liés au CT
1980: 500
2012: 400



Surdiagnostic

Absence de diagnostic de ces microcancers n'aurait pas impacté la survie

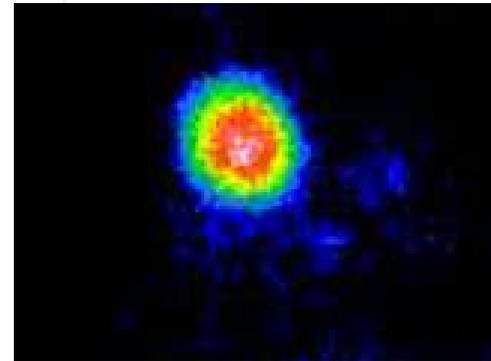
Recommandations

Pas de dépistage échographique systématique
Respecter les micro-nodules
Bien peser la balance bénéfice-risque avant chirurgie

Stratégie diagnostique devant un nodule

Dosage de TSH

Basse



Scintigraphie
Recherche de nodules
hyperfonctionnels
bénins

Nodule extinctif= hyperfonctionnel

Bénin

Evolution vers hyperthyroïdie

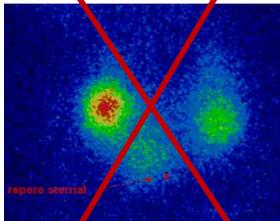
= adénome toxique

Stratégie diagnostique devant un nodule

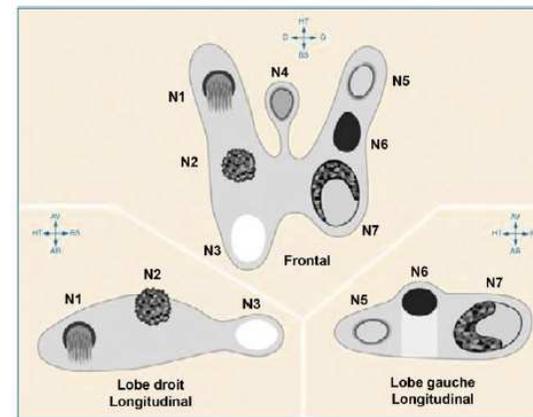
Dosage de TSH

TSH normale ou élevée

Echographie thyroïdienne



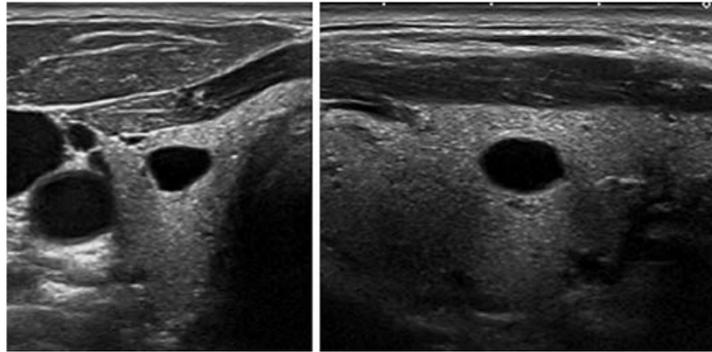
- Examen opérateur dépendant
- Echographiste expérimenté
- Sondes de très hautes fréquences
- Examen des aires ganglionnaires



•Schéma

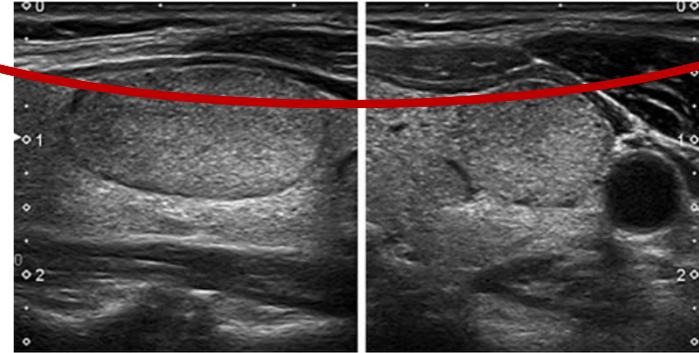
- Numéroter
- Localiser
- suivi

EU-TIRADS 2: bénin



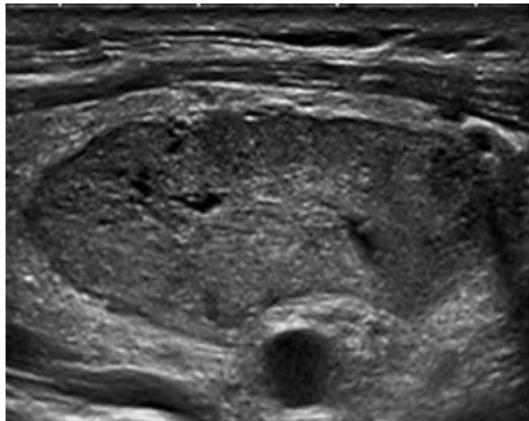
Kyste simple

EU- TIRADS 3: bas risque



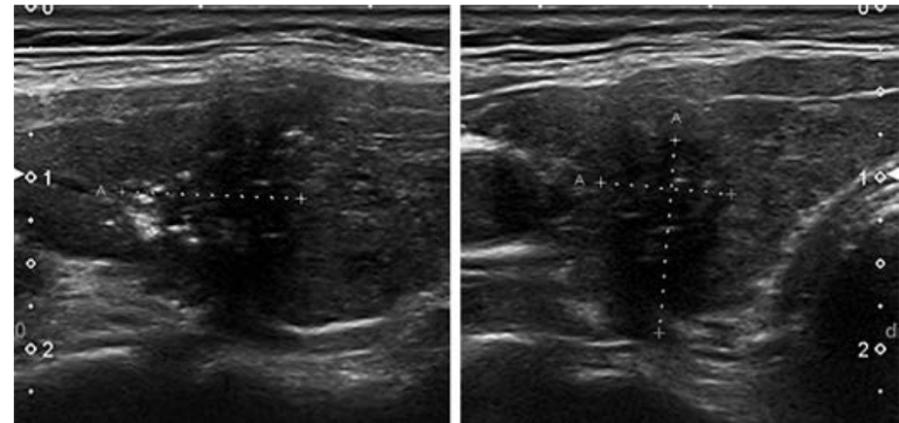
Nodule iso-échogène bien limité

EU-TIRADS 4: risque intermédiaire



Nodule modérément hypo-échogène, à marges régulières

EU- TIRADS 5: haut risque



Nodule très hypo-échogène, plus haut que large à marges irrégulières

Indication des cytoponctions



<1cm	>1cm	>1, 5cm	>2cm
Pas de cytoponction (sauf extension extra-thyroïdienne ou ganglion suspect)	TIRADS 5 et 4	TIRADS 3	TIRADS 2

Cytoponction thyroïdienne sous échographie

Cyto-ponctioneer expérimenté- aiguille fine 25 à 27 G- Étalement / milieu liquide

Classification de Bethesda

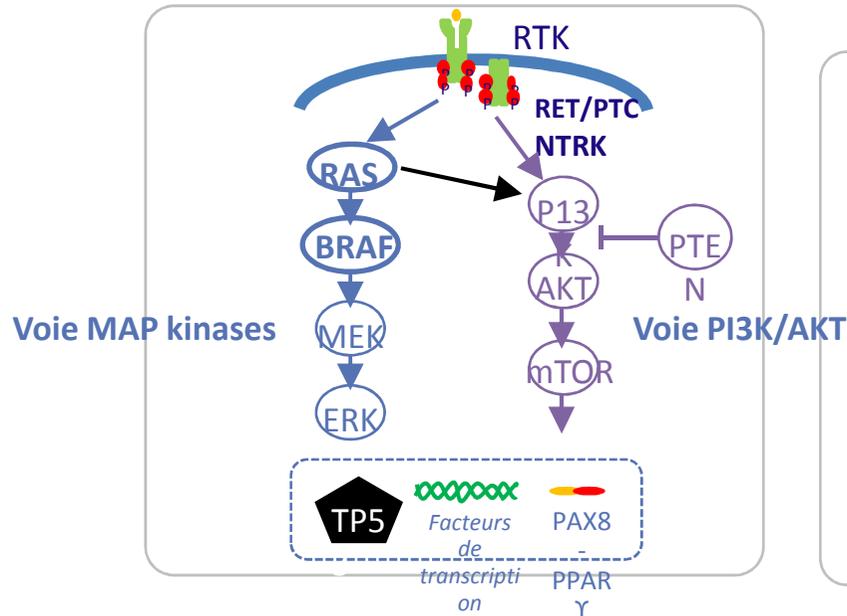
	Catégories diagnostiques	Risque de malignité (%)	Prise en charge
1	Non contributif (10-20%)	2-4	Répéter la cytoponction échoguidée
2	Bénin (60%)	0-3	Surveillance
3	Atypies ou lésions folliculaires de signification indéterminée (AUS=5-10%)	5-15	Répéter la cytoponction
4	Suspicion de néoplasie folliculaire (FN=10%)	15-30	Chirurgie ou surveillance
5	Suspicion de malignité (2-4%)	60-75	Chirurgie
6	Malin (5-7%)	97-99	Chirurgie

Dosage de calcitonine systématique avant toute intervention

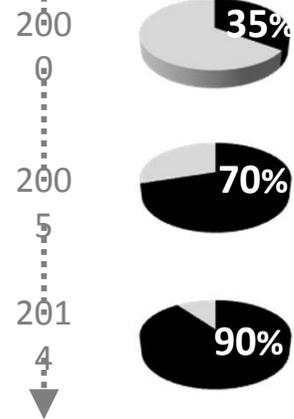
D'après Jo VY. et coll., Am J Clin Pathol, 2010

Perspectives: Améliorer le diagnostic pré-opératoire

Mutations somatiques ponctuelles ou réarrangements chromosomiques



Identification d'une anomalie moléculaire



Giordano et al. 2014
Nikiforov et al, 2015

Tests moléculaires applicables à la cytoponction:

Recherche de mutations: Panels de gènes

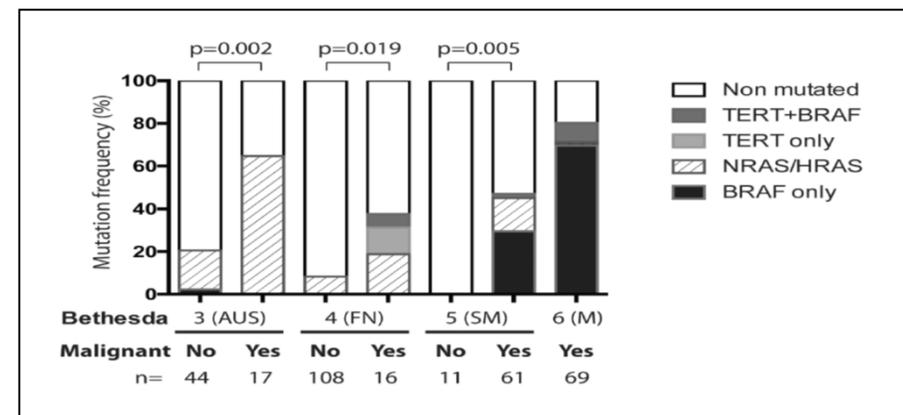
Faible sensibilité mais bonne spécificité

Gene Expression Classifier (AFFIRMA):

non disponible en France

Très sensible, spécificité 50%

Plus cher qu'une lobectomie...



Decaussin et al, cytopathol 2017

Cancers thyroïdiens

Les enjeux

Cancer globalement de très bon pronostic

- Savoir identifier les situations à risque de récurrence justifiant une prise en charge thérapeutique optimale
- Ne pas surtraiter les cancers de très bon pronostic

Les différents types de cancer thyroïdien

Sujet jeune:

- Toujours cancer différencié
- Presque toujours carcinome papillaire d'excellent pronostic mais tropisme ganglionnaire (marqueur Thyroglobuline)
- Rarement: carcinome médullaire développé aux dépens des cellules C (calcitonine) familiaux dans 25% des cas (NEM2)

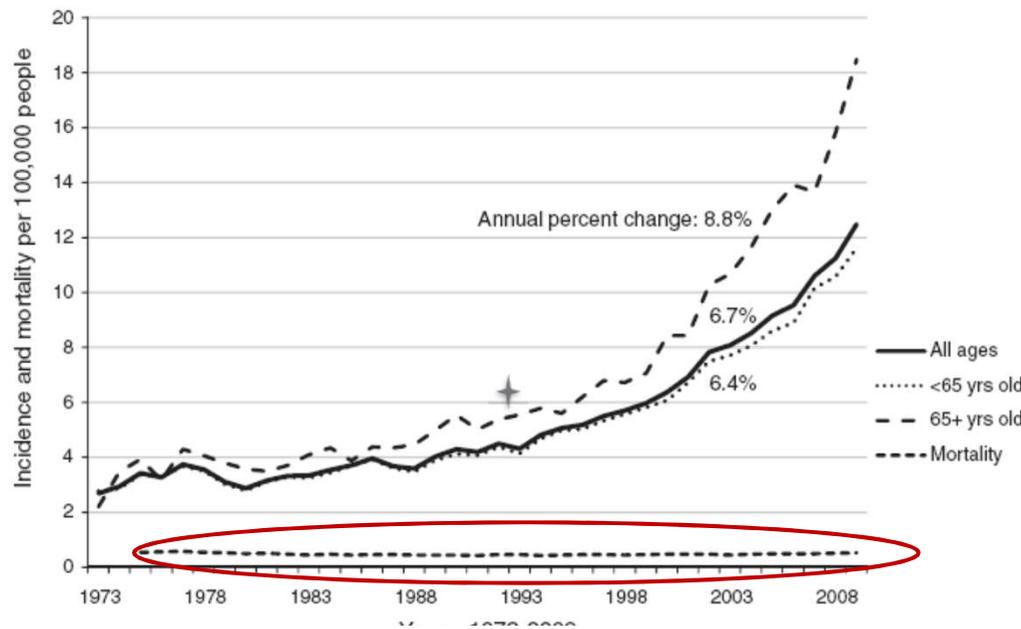
Sujets âgés

- Possibilité de cancers peu différenciés ou indifférenciés (anaplasiques) de très mauvais pronostic

Un pronostic « globalement » excellent

	1 an		3 ans		5 ans	
	brute	relative	brute	relative	brute	relative
Homme	88 (85-90)	91 (88-93)	83 (80-86)	88 (85-91)	78 (75-82)	88 (85-91)
Femme	93 (92-94)	96 (95-97)	91 (89-92)	95 (94-96)	89 (87-90)	95 (94-96)
Tous	92 (91-93)	95 (94-96)	89 (88-90)	94 (93-95)	87 (85-88)	94 (92-95)

Données FRANCIM 2008



Trends in incidence and mortality of papillary thyroid cancer, by patient age at diagnosis.

Survie globale: 95% à 5 ans
Récidives: 10-20%
Evolution métastatique: 5%

Morris et al, *Thyroid*. 2013, 23(7): 885-891.
 The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care

Cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire

Classification ATA 2015 du risque de rechute

(d'après Haugen et al, Thyroid 2016)

	Données anatomo-pathologiques	Récidives
Haut Risque Métastases Gg > 3 cm Ext extrathyroïdienne massive	CFT, invasion vasculaire	30-55%
	pT4a extension extra thyroïdienne sévère	30-40%
	N1 avec extension extra-ganglionnaire	40%
	CPT > 1 cm mutation de TERT +/- BRAF muté	> 40%
	N1, dont une adénopathie > 3 cm	30%
Risque intermédiaire Histologie agressive Ext extra-thyroïdienne mineure > 5 Gg de 0,2 à 3 cm	CPT extra thyroïdienne, mutation BRAF +	10-40%
	CPT avec envahissement vasculaire	15-30%
	N1 clinique	20%
	N1 > 5 adénopathies envahies	20%
	CPT intra thyroïdienne < 4 cm, BRAF muté	10%
	T3 avec extension extra thyroïdienne mineure	3-8%
Bas Risque Cancer intra-thyroïdienne < 5 métastases gg < 2 mm	N1, tous < 0,2 cm	5%
	N1 ≤ 5 adénopathies envahies	5%
	CPT intra thyroïdienne 2 à 4 cm	5%
	Microcarcinome papillaire multifocal	4-6%
	N1 ≤ 3 adénopathies envahies	2%
	CFT à invasion capsulaire mineure	2-3%
	Intra thyroïdienne < 4 cm, BRAF non muté	1-2%
	Microcarcinome intra thyroïdienne unifocal, BRAF muté	1-2%
	CPT variant folliculaire encapsulé intra thyroïdienne	1-2%
Microcarcinome unifocal	1-2%	

Quel traitement ?

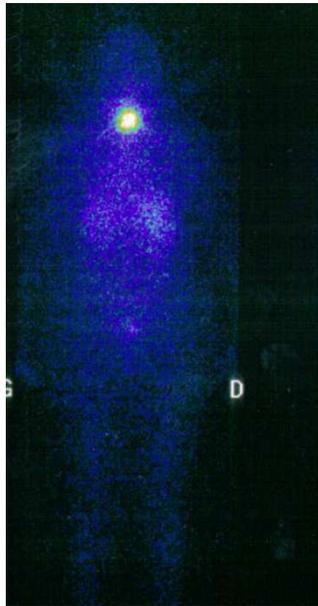
Adapté au niveau de risque

Vers un allègement dans les formes de bon pronostic

- Chirurgie: thyroïdectomie totale ou partielle
- Traitement substitutif thyroïdique: LT4 définitif, freinateur de TSH initialement (TSH < 0,1 mUI/L) car cancer hormono-dépendant mais physiologique ensuite en cas de rémission avérée (TSH= 0,5-2 mUI/L)
- Surveillance: Echographie, TSH, thyroglobuline
- Traitements complémentaires en fonction du type et de la gravité du cancer...

Traitement par l'iode radioactif (IRAthérapie)

Le tissu thyroïdien différencié capte l'iode. L'iode radioactif détruit les lésions résiduelles ou d'éventuelles métastases



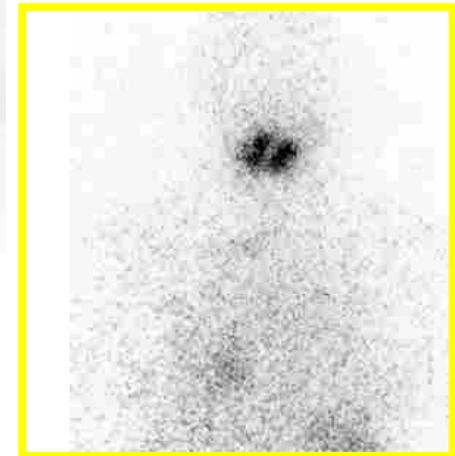
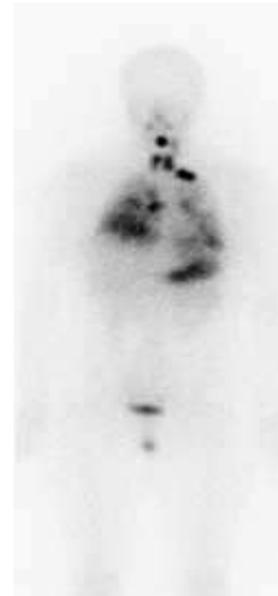
Scintigraphie corporelle totale

Utile:

- **Dans les cancers volumineux, agressifs à risque de récurrence**
- **Pour traiter d'éventuelles lésions résiduelles**
- Chambre radio-protégée
- Sous stimulation par TSH
- CI ++: femme enceinte, allaitement

Traitement des récurrences

- **Récurrences ganglionnaires:**
 - Les plus fréquentes (20%) surtout sujet jeune
 - Mettent rarement en cause le pronostic vital
 - TTT: Chirurgie, iode radioactif si CI
- **Métastases à distance: 5% surtout poumon os**
 - Efficacité de l'iode radioactif: miliaire, sujet jeune
 - Inefficacité de l'iode radioactif plus fréquente formes peu différenciées, sujets âgés, lésions volumineuses
 - Ces cancers sont appelés « Réfractaires »



Guérison miliaire pulmonaire après traitements par l'iode radioactif

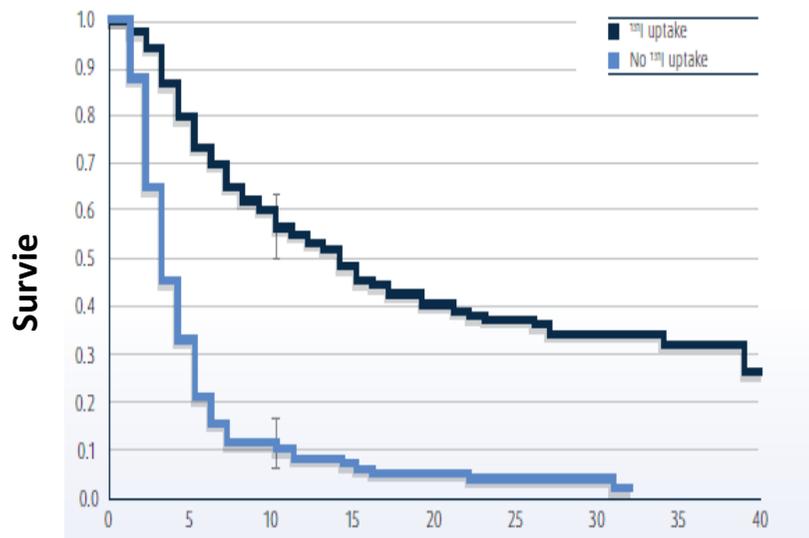
Reunions de concertation pluri-disciplinaires +++

Cancers thyroïdiens réfractaires

Une fois devenus réfractaires à l'iode, les patients vivent moins longtemps

Taux de mortalité 65 et 75% à 5 et 10 ans

La survie médiane des patients avec DTC réfractaires est inférieure à 3 ans



Traitement des cancers réfractaires:

Chirurgie si accessible

Radiothérapie à visée palliative

Chimiothérapie inefficace

Traitements locaux (radiofréquence, cimentoplastie)

Thérapies ciblées +++

Nombre d'années depuis la découverte des métastases

Survie des cancers thyroïdiens métastatiques en fonction de leur caractère iodofixant ou réfractaire

Etude rétrospective sur 444 patients

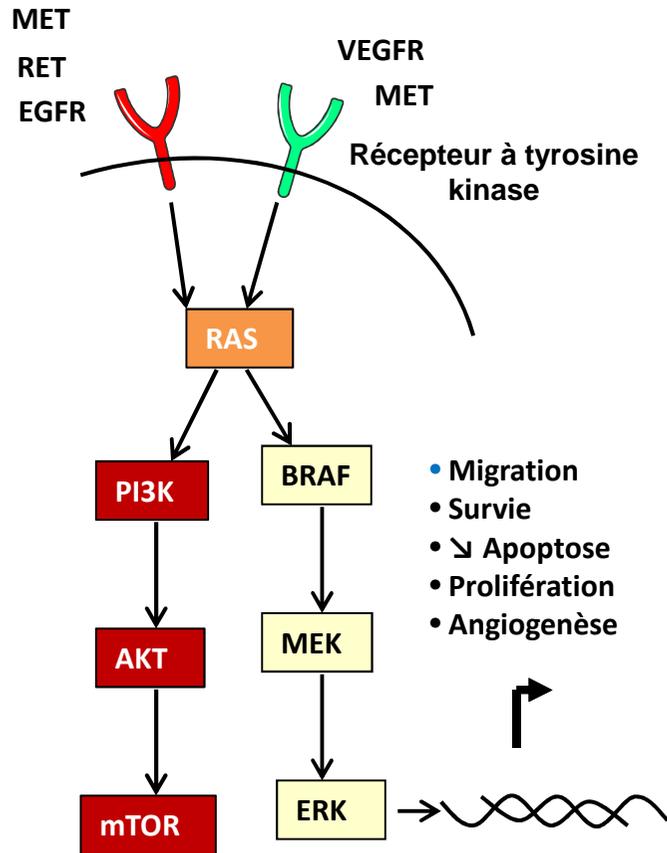
Adapté d'après Durante C et al, 2006

Thérapies ciblées: Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)

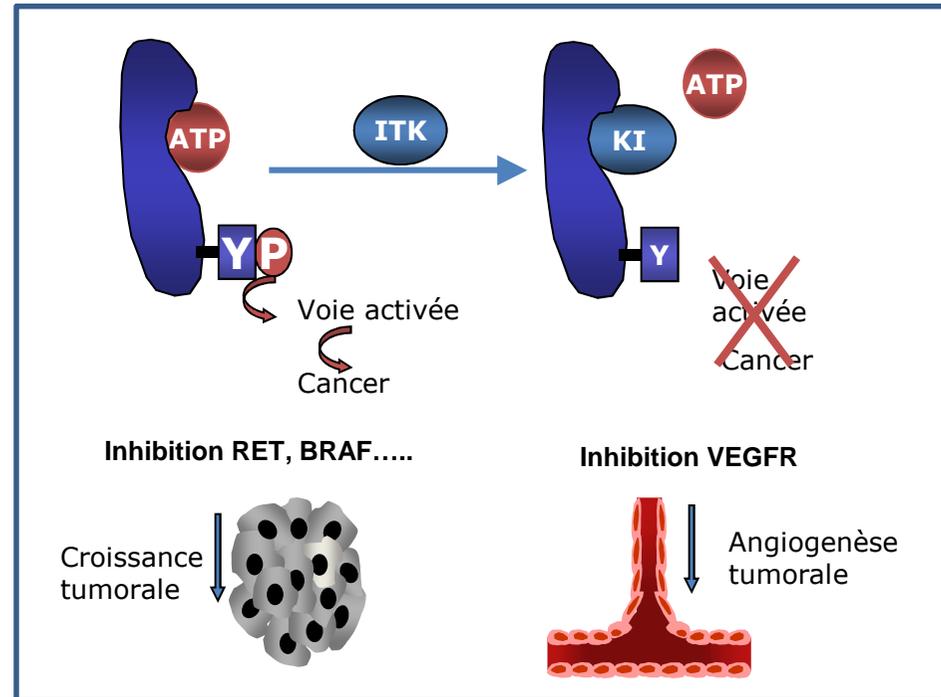
2 mécanismes d'action:

1. Désorganisation de la vascularisation tumorale
2. Blocage du « driver » oncogénique primaire

Cellule tumorale Cellules endothéliales péri-tumorales



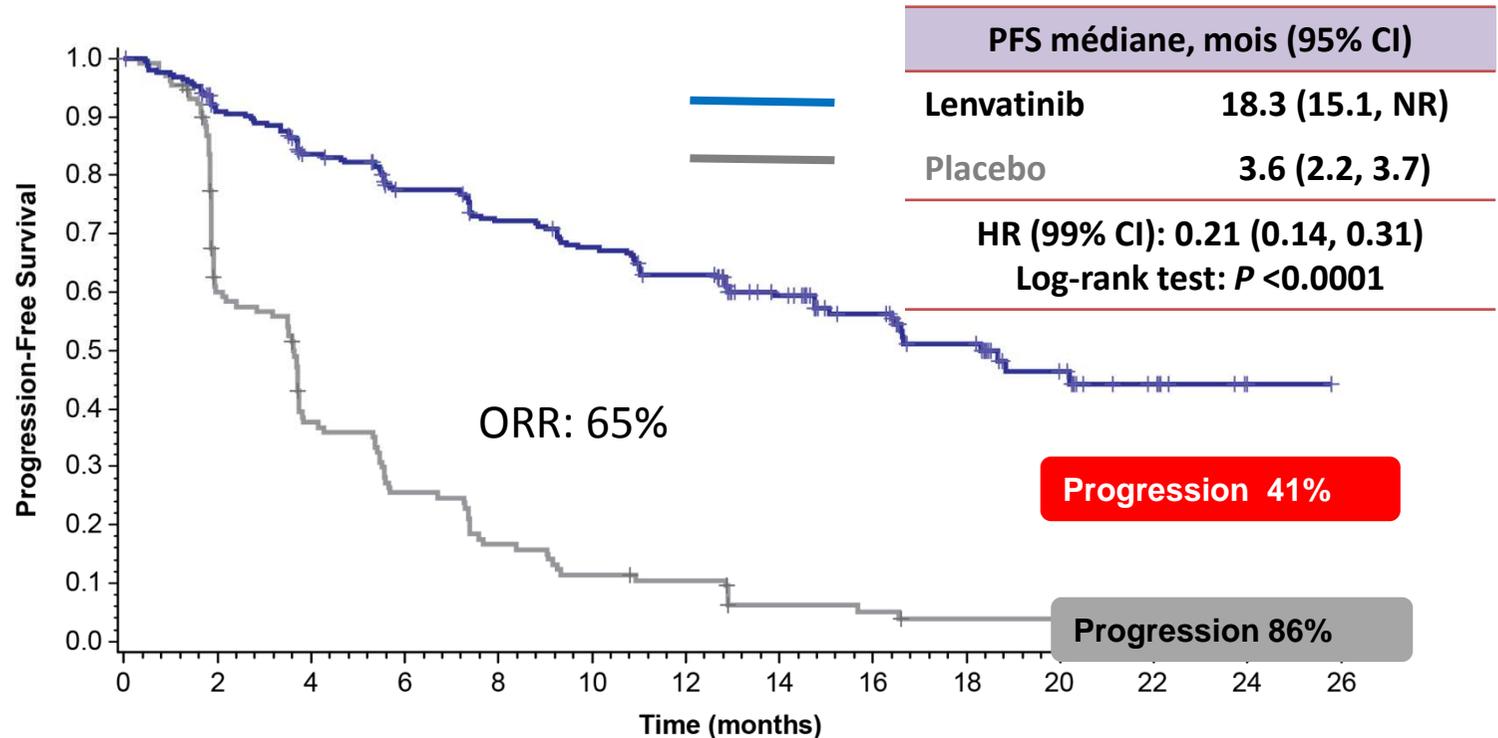
Inhibiteurs de tyrosine kinase, ITK (-ib), plusieurs cibles



Adapté d'après M Schlumberger

Etude SELECT: Lenvatinib vs placebo

Lenvatinib: inhibiteur multi-kinasique: VEGFR1-3 , FGFR1-4 PDGFR α , RET, KIT



Number of subjects at risk:

Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

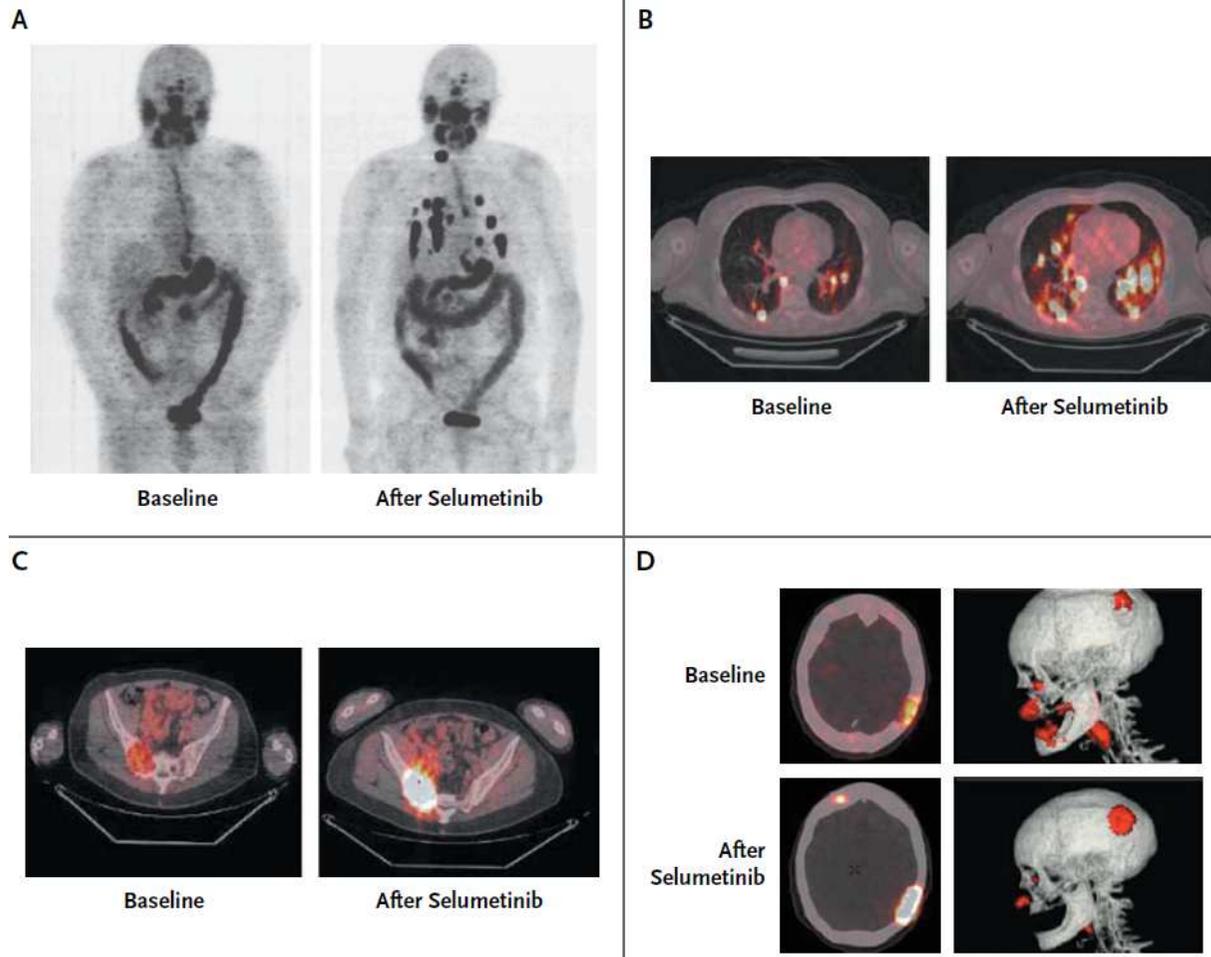
Effets secondaires: > 80% surtout, HTA, diarrhée, fatigue, perte de poids...

Schlumberger M et al., NEJM 2015

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached;
PFS, progression-free survival.

Perspectives:

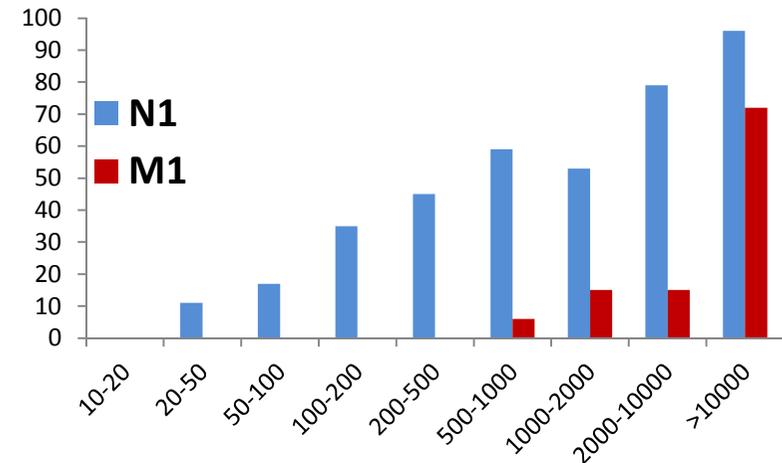
Re-différenciation des lésions pour ré-induire une fixation de l'iode radioactif par les sites métastatiques



Ho AL, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med. 2013 Feb 14;368(7):623-32.

Cancers thyroïdiens médullaires

- **Forme rare: 5% des cancers thyroïdiens**
 - Développés aux dépends des cellules C
 - Marqueur calcitonine
 - Rémission conditionnée par l'existence d'un envahissement ganglionnaire au diagnostic



Envahissement ganglionnaire précoce

Survie à 10 ans = 80 %

N0 (50%):
Guérison 93%

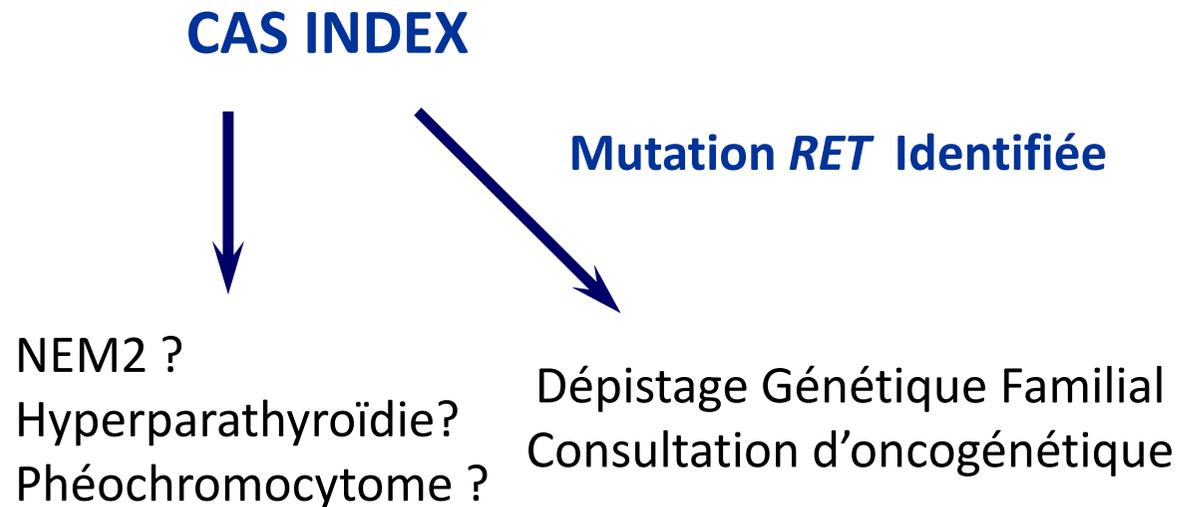
N1 (50%)
Rémission
32%
Survie: 70%

Métastases:
survie:
10-20%

Cancers médullaires

Familiaux dans 30% des cas:
mutations du gène RET: NEM2

Dépistage des apparentés et chirurgie
prophylactique



Conclusion

- Des enjeux importants
 - Amélioration du diagnostic préopératoire des nodules
 - Personnalisation des traitements, adaptés au niveau de risque
 - Des avancées significatives récentes dans la prise en charge des formes évoluées

ESFE

Journées Européennes de la Société Française d'Endocrinologie

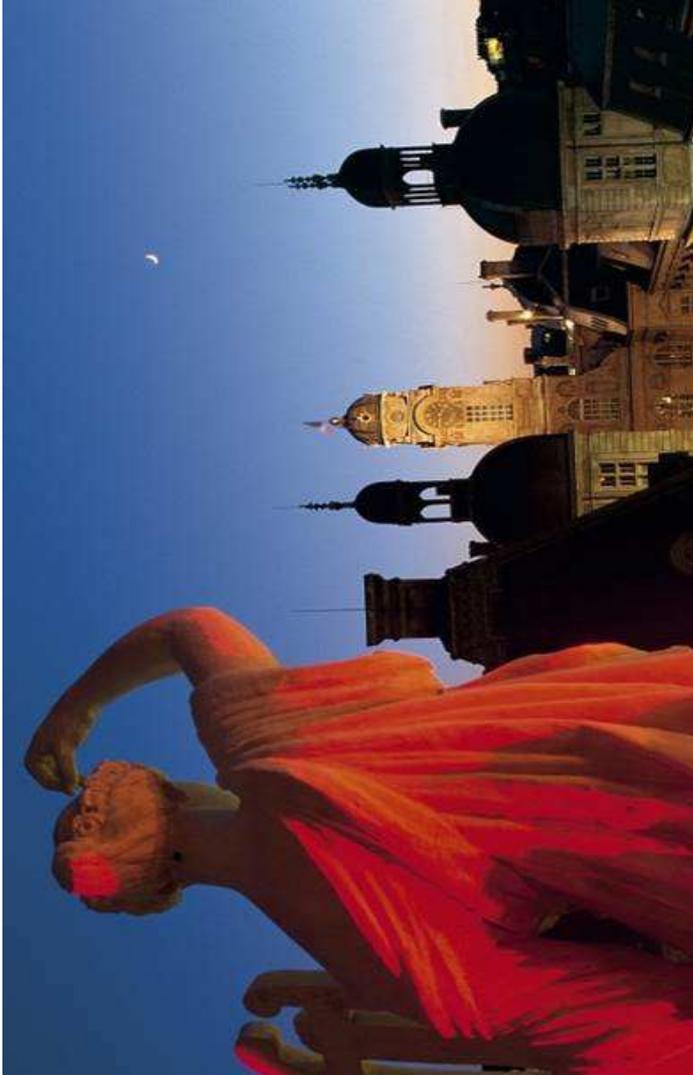
Ces journées seront suivies du 21ème Congrès Européen d'Endocrinologie: ECE 2019 Du 18 au 21 mai 2019

CITÉ INTERNATIONALE / CENTRE DE CONGRÈS
LYON // 17 ET 18 MAI 2019

AOS
Association of Endocrinologists

www.congres-sfe.com
www.sfendocrino.org

Secrétariat Logistique
Atout Origine Région Science
Fax: +33 (0)4 96 15 12 51
E-mail: sfe2019@atout-org.com



ECE 2019

21st European Congress of Endocrinology

18 - 21 May 2019
Lyon, France

www.ece2019.org
ece2019@endocrinology.org