

Nice, 7 au 10 octobre 2009

Symposium SFE N°9 Rhodes 13
« Urgences en Cancérologie Endocrinienne »

Modérateurs : E. Baudin (Villejuif) et V. Rohmer (Angers)

- Cancer anaplasique de la thyroïde :

- Diagnostic, bilan *C. Docao (Lille)*
- Pronostic, traitement *S. Leboulleux (Villejuif)*



Le cancer anaplasique est dangereux car très agressif et à croissance rapide. On trouve parfois des nodules anciens, calcifiés (il pourrait s'agir d'un « ancien » cancer papillaire non diagnostiqué, qui a fini par dégénérer).

Il s'agit d'une situation d'urgence, car le cancer papillaire peut rapidement envahir les structures environnantes. Il faut faire le diagnostic différentiel avec le lymphome et la thyroïdite de Riedel (où l'on observe une fibrose et un aspect de « manchon » à l'échographie).

Pronostic/Traitement : le cancer anaplasique fixe le FDG, il est très agressif et envahit vite la trachée et l'œsophage. Il faut agir vite, appeler partout, trouver un lit en chirurgie « dans la semaine ». Important : éviter la mort par suffocation.

Radiothérapie palliative : avec des doses > 40 Gy, de préférence bifractionnées, la survie à 6 mois est de 94%. On peut faire une radiothérapie accélérée avec > 10 Gy, avec 2 séances par jour (1,6 Gy 2 fois par jour, étude de Tennvall), éventuellement combinée avec une chimiothérapie (Adriamycine).

Grâce à la radiothérapie/chimiothérapie, 40% à 50% des cancers non opérables deviennent opérables.

Le cancer anaplasique est toujours classifié « stade IV ».

Etude de De Crevoisier : avec une chimio/radiothérapie alternée, on obtient un taux de survie à 3 ans de 27%.

On a besoin de nouvelles molécules. « Problème » : pas facile de faire des études et de développer de nouveaux traitements, car il y a très peu de patients. TMC et CTA : survie 27%. Etudes avec le Sorafenib et l'Imatinib. Pas la peine de faire de l'iode radioactif, qui ne marche pas. Le plus important : faire vite !

Question du public : si, après une thyroïdectomie, l'anapath trouve un contingent anaplasique, faut-il compléter la thyroïdectomie ? Réponse : d'après une étude avec 11 patients, OUI, il vaut mieux compléter.



1. Diagnostic et bilan C. Docao (Lille)

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille		Diagnostics différentiels
<u>Cancer médullaire de la thyroïde</u>	calcitonine	
<u>Hématocèle, abcès</u>	contexte écho-doppler + ponction	
<u>Métastases intra-thyroïdiennes</u> (poumon, rein, colon, mélanome, œsophage, ORL)	néoplasie connue, cytoponction ou biopsie	
Cancer thyroïdien peu différencié Lymphome Sarcome	tumeur moins évolutive thyroïde chronique	
Thyroïdite de Riedel		



Aspects cytologiques du cancer anaplasique de la thyroïde

Hypercellularité
Atypies, polymorphisme nucléaire
Cellules géantes, fusiformes
Inflammation, nécrose, polynucléaires neutrophiles

L'examen cytologique est-il suffisant pour affirmer le diagnostic ?

Littérature :

Sensibilité diagnostique: 80 %
Immunohistochimie (IHC) sur culots cellulaires

Baloch et Livolsi 2008
Fillie 2008



Contraintes et incertitudes

1. Diagnostic différentiel de tumeurs rares
-> cytologiste expert en pathologie thyroïdienne
2. Matériel cellulaire en quantité suffisante pour IHC
3. Risque d'échantillonnage non représentatif:
-> nécrose
-> secteurs mieux différenciés

Coexistence d'un cancer thyroïdien différencié: 23% à 35%
dont 70 à 75% de cancer papillaire

Mc Iver, 2001
Venkatesh, 1990

4. FP ou FN => conséquences pronostiques majeures



Le prélèvement biopsique



Biopsie chirurgicale
Mini Tru-cut

Anesthésie locale/ générale

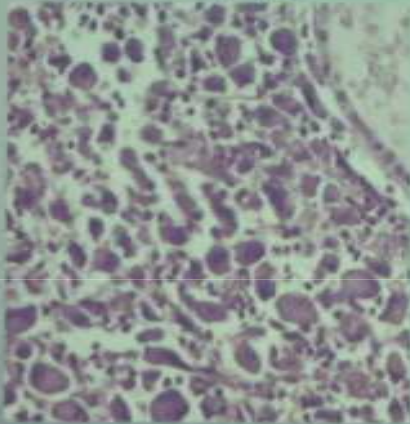
Voie veineuse profonde

Avertir le chirurgien dès l'admission du patient
Prévenir le pathologiste, motiver la demande
→ diagnostic histologique à 48h-72h



Aspect histologique et IHC

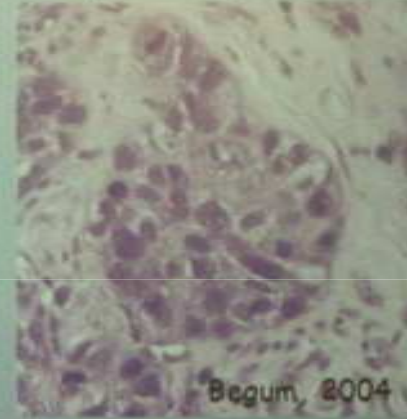
cell. géantes, polygonales



cellules fusiformes



métaplasie épidermoïde



Begum, 2004

Anaplosique

Vimentine+
(70%)

EMA+
(30-50%)

CK+
(80-100%)

Tg- TTF1-
(sauf secteurs de transition)

Sarcome

CK-

CT peu différencié

Tg+

TTF1+

M1 adénoK pulmonaire

Tg-

TTF1+

Lymphome

EMA+

CK-

Ag pan-leucocytaires



Invasion loco-régionale

Thorax, Echo-doppler cervical, TDM cervico-thoracique
Endoscopies, IRM cervicale (vaisseaux, rachis)

Métastases (pulmonaires > osseuses > hépatiques)

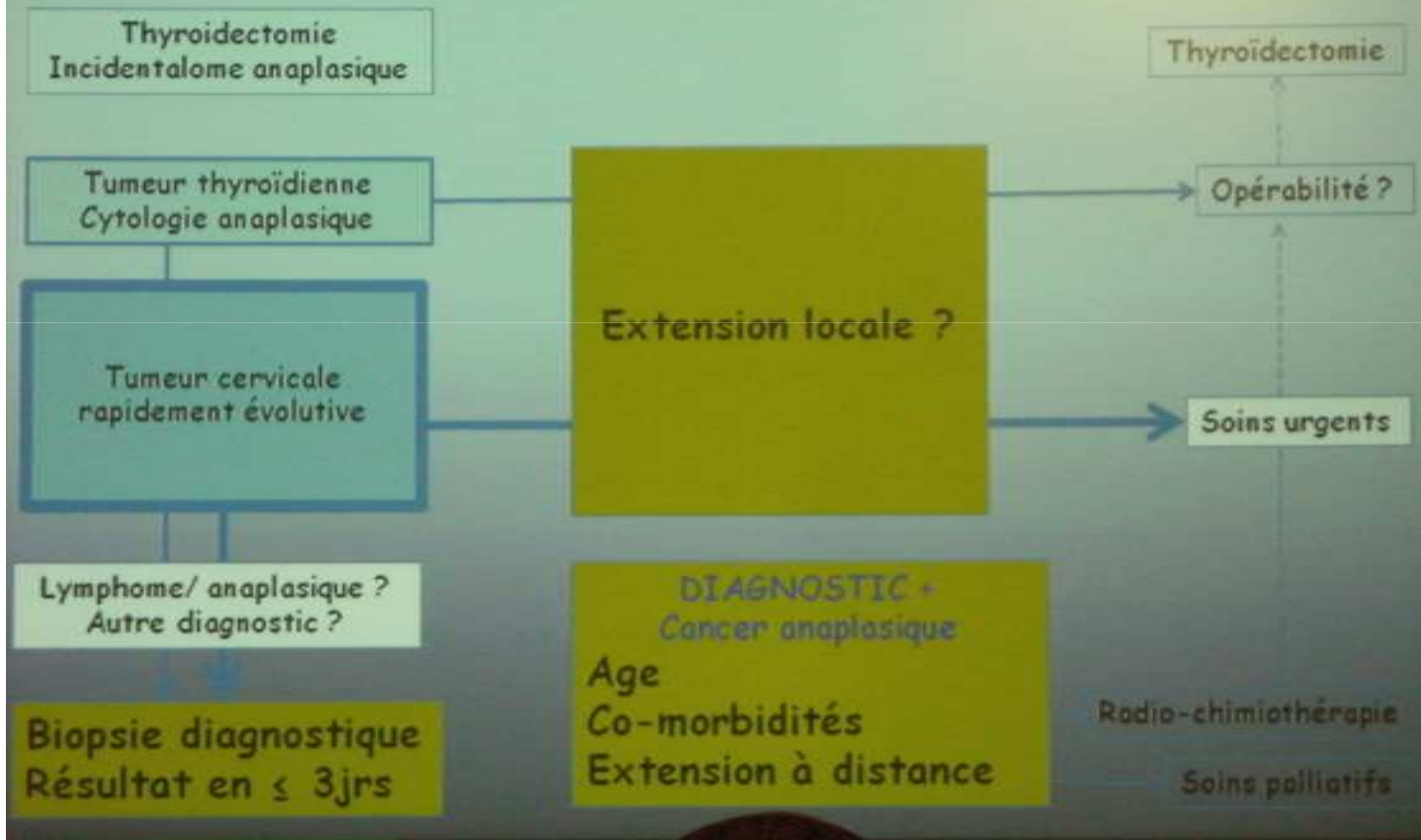
scintigraphie osseuse, TEP-FDG, TDM abdominal et cérébral

Etat général

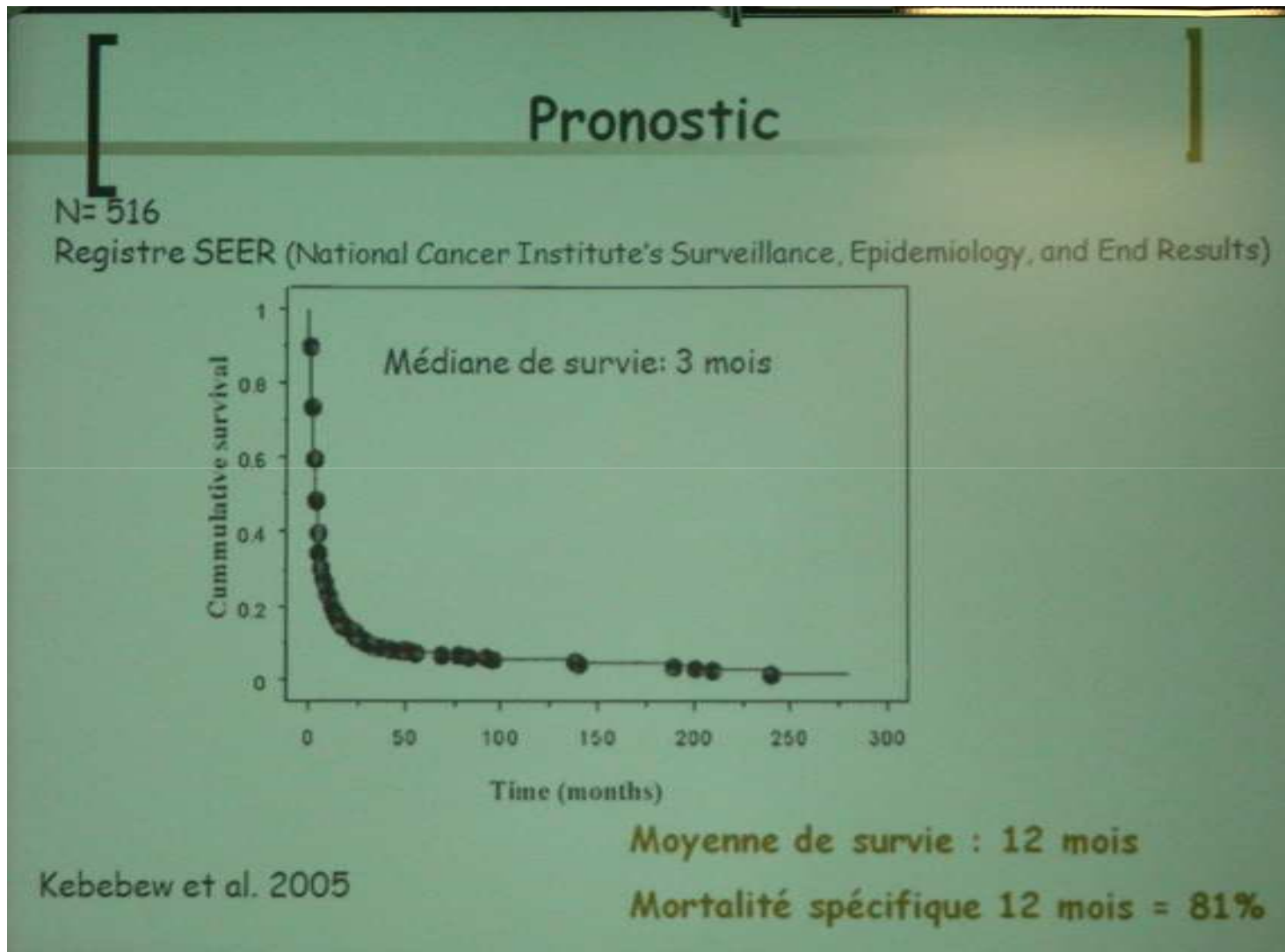
Age, co-morbidités, état nutritionnel, fonction rénale, cardiaque

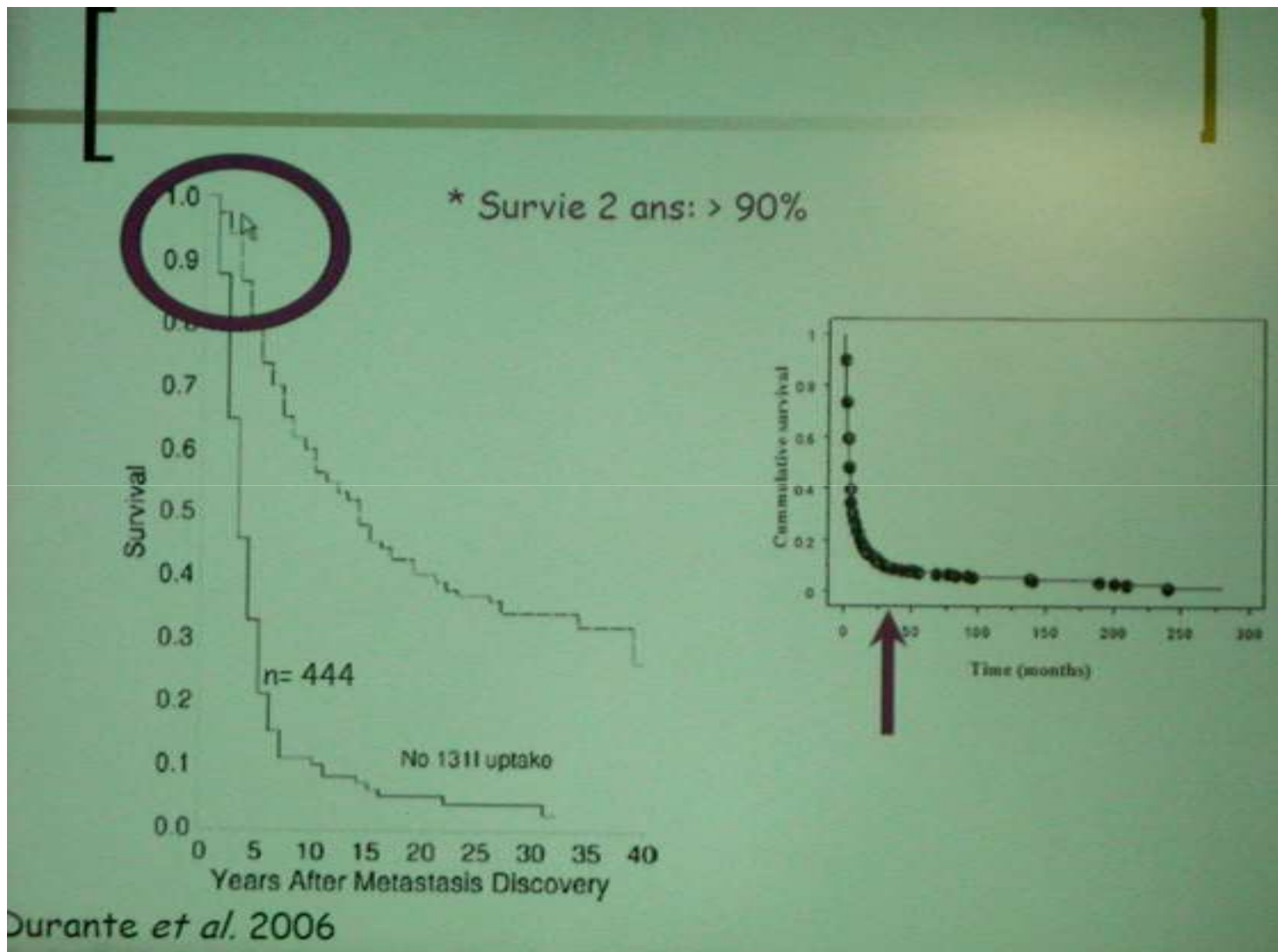


Conclusion



2. Pronostic, traitement - S. Leboulleux (Villejuif)





Patients with anaplastic thyroid carcinoma can rarely be cured, but every effort should be made to prevent death due to suffocation

⇒ Contrôle local
⇒ Survie

Tennvall et al. 02



Facteurs Pronostics de survie

n=55

Variable	Univariate P value	Multivariate HR (95% CI)
Age (< 60 yrs)	0.0009 ^a	0.482 (0.268-0.867) ^a
Gender (female)	0.0028 ^a	1.089 (0.746-1.590)
Race/ethnicity ^b	0.0682	NA
First primary malignancy	0.7859	NA
Tumor size (≥ 5 cm) ^c	0.0203 ^a	1.245 (0.854-1.816)
SEER stage	< 0.0001 ^a	
Local		0.572 (0.366-0.893) ^a
Regional		0.831 (0.611-1.130)
Distant		1.492 (1.113-2.000) ^a
Surgical resection	< 0.0001 ^a	0.779 (0.312-1.946)
External beam radiation	0.0064 ^a	0.534 (0.147-1.940)
Combined surgical resection with external beam radiation	< 0.0001 ^a	0.722 (0.587-0.889) ^a

Tennvall et al. 02



RTE : impact de la dose totale

N=47 Etude rétrospective

	n	Survie sans progression 6 mois	Survie médiane
Palliative RT (≤ 40 Gy)	24	65%	3 mois
Radical RT (45-66 Gy)	23	94%	11 mois
		P= 0. 02	P<0.0001

Wang et al. 2006

Monofractionnée : 10,3 mois

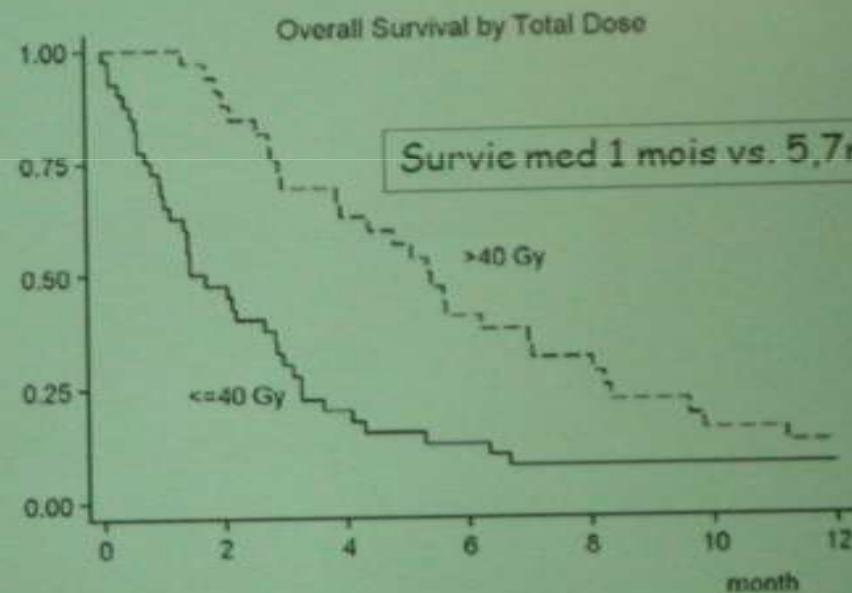
Bifractionné : 13,6 mois



RTE : impact de la dose totale

N=75 Comparaison historique

Facteurs indépendants de survie : Statut clinique - Dose totale



Kragten et al. 09

Number at risk

dose = <=40	40	19	8	5	3	3	3
dose = >40	32	29	20	13	10	5	4



RTE hyper fractionnée et accélérée

Simpson WJ Can J Surg 1980 : Anaplastic thyroid carcinoma, a new approach.

Accéléré : DT > 10 Gy / semaine

- éviter la repopulation tumorale

Fractionnée : 2/J espacées de ≥ 6 H

- Permettre aux tissus sains de se réparer = diminution toxicité



RTE fractionnée, accélérée + chimiothérapie adriamycine

N=55 Comparaison historique

RTE hyperfractionné préopératoire (46Gy) + chimiothérapie adriamycine
hebdomadaire 20mg +/- chir si possible

	n	Réponse complète	DC par progression locale
1,0 Gy*2/J	16	31%	60%
1,3 Gy*2/J	17	65%	12%
1,6 Gy*2/J	22	77%	23%

Tennvall et al. 2007



RTE fractionnée, accélérée + chimiothérapie adriamycine

N=55 Comparaison historique

RTE hyperfractionné préopératoire (46Gy) + chimiothérapie adriamycine hebdomadaire 20mg +/- chir si possible

	n	Réponse complète	DC par progression locale
1,0 Gy*2/J	16	31%	60%
1,3 Gy*2/J	17	65%	12%
1,6 Gy*2/J	22	77%	23%

⇒ Augmentation de dose améliore le contrôle local

⇒ Chirurgie secondaire possible chez 50% des patients

⇒ Un seul DC sur progression locale

⇒ Pas d'amélioration de la survie

Tennvall et al. 2007



Chimiothérapie randomisée

patients inopérables

	n	RC	RO	
ADR	21	0	3 (17%)	
ADR-DDP	18	3 (17%)	3 (17%)	$P=0.03$

Shimaoka et al. 1985



[La chirurgie complète « ...facteur indépendant de survie... »]

N= 30

Chirurgie- Chimiothérapie (Adriamycine-platine)-RTE
accélérée bifractionnée

Envahissement local (extention trachéale) (p=0,02)

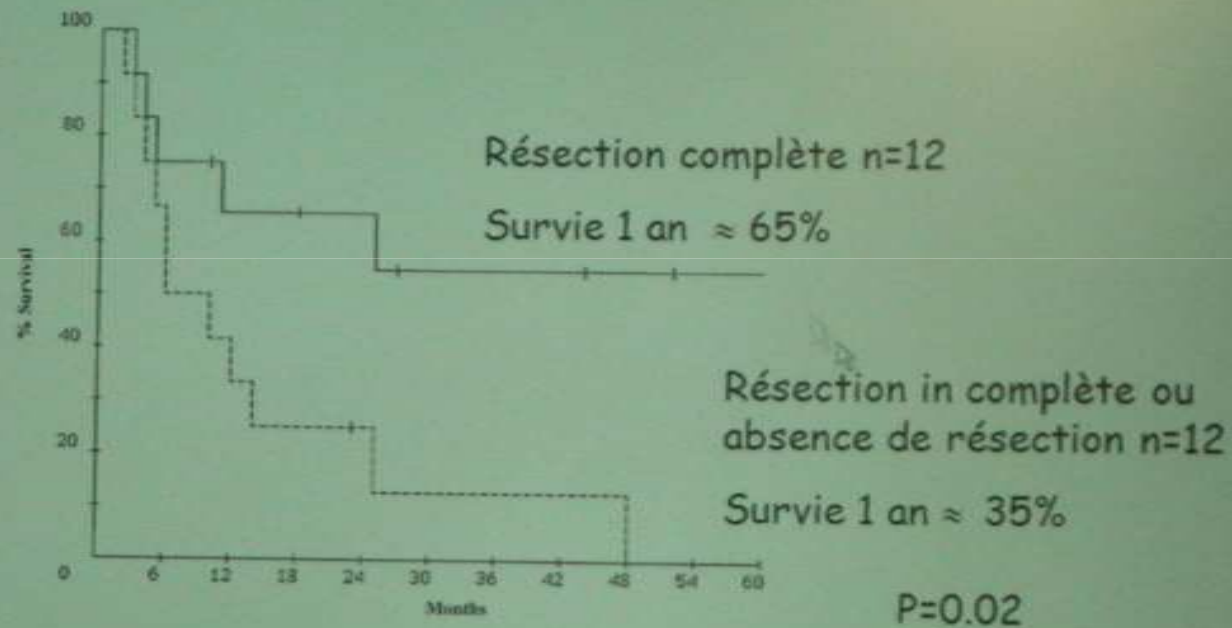
Métastases (M0vsM1) (p=0,03)

Chirurgie macro. complète (si M0) (p=0,02)

De Crevoisier et al. 2004



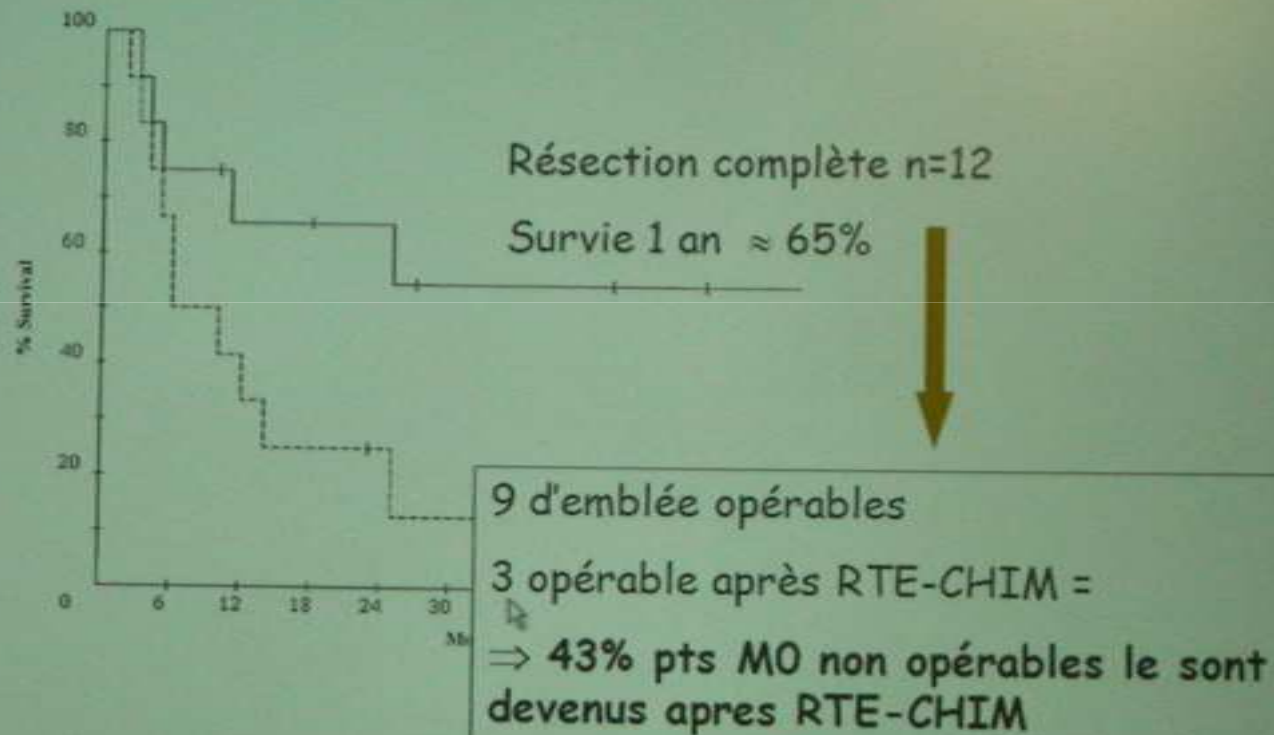
Survie des patients MO



De Crevoisier et al. 2004



Survie des patients M0



De Crevoisier et al. 2004



TNM 2002

CT anaplasique = stade IV

IVA : résécable

IVB : non résécable

IVC : M1



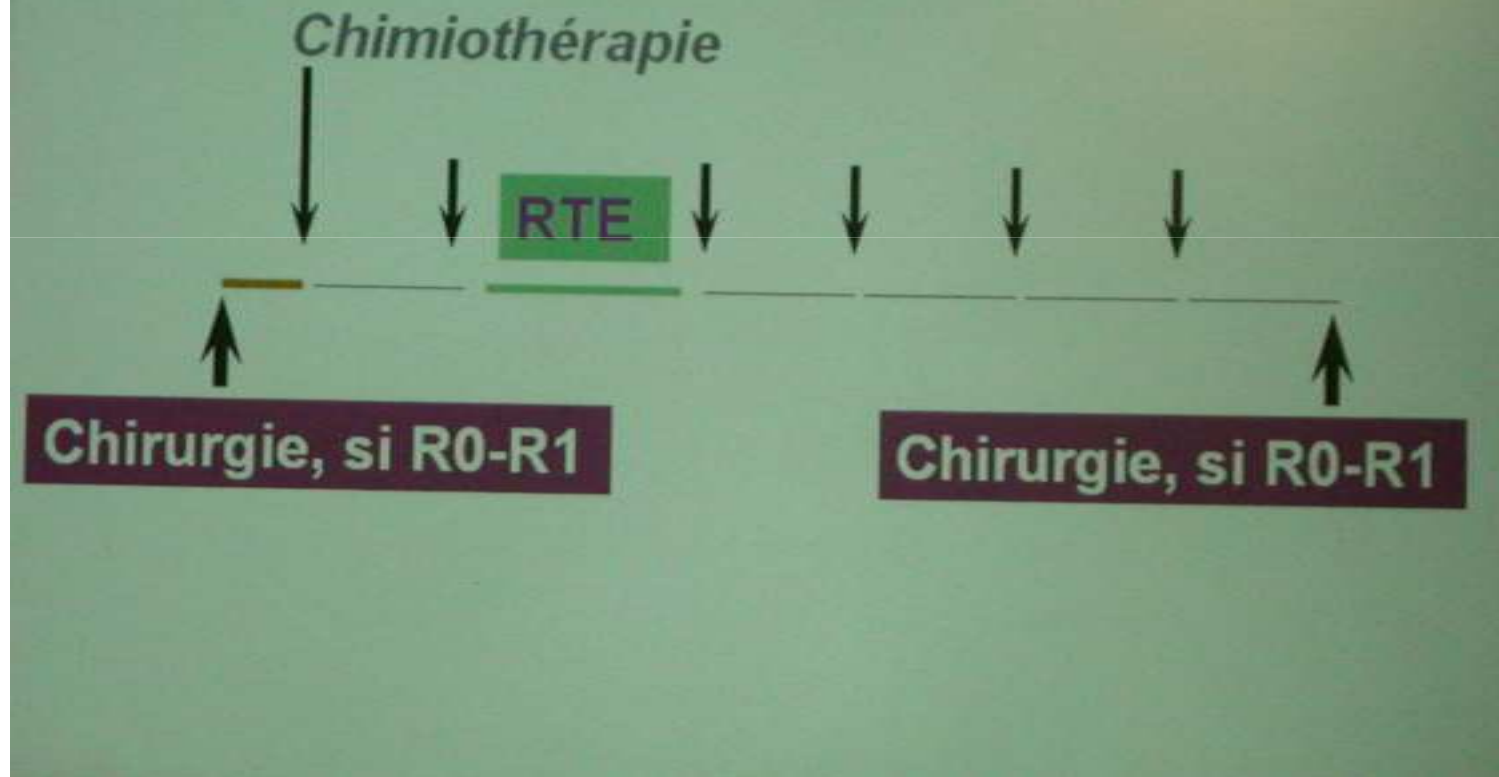
Carcinome anaplasique stade IVA : Quelle proportion ?

	n	IVA résécable	IVB non résécable	IVC métastatique
Swaak-Kragten 09	75	9%	51%	40%
Wang 06	47	13%	68%	19%

	n	intrathyroïdien +/- incidental
Sugino ⁰¹	63	17%
Kebebew ⁰⁵	516	7,5%
Kim ⁰⁷	121	9%
Besic ⁰⁵	188	4%



Protocole thérapeutique



[chimio-radiothérapie alternée]

chimiothérapie : 6 cycles

adriamycine 60 mg/m² J1-J28

cisplatine 120 mg/m² J1-J28

radiothérapie

entre les cycles 2 et 3

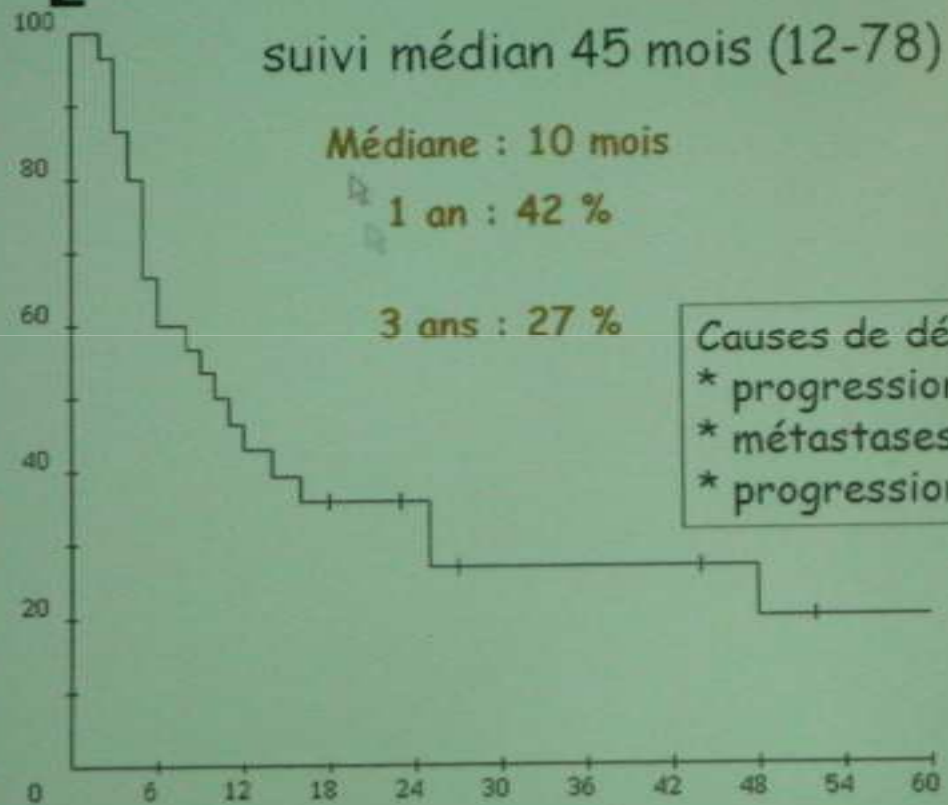
cou et médiastin supérieur

40 Gy / 3,2 semaines + 10-15 Gy

bifractionnée, accélérée 2X1,25 Gy/J/5j/sem



Survie

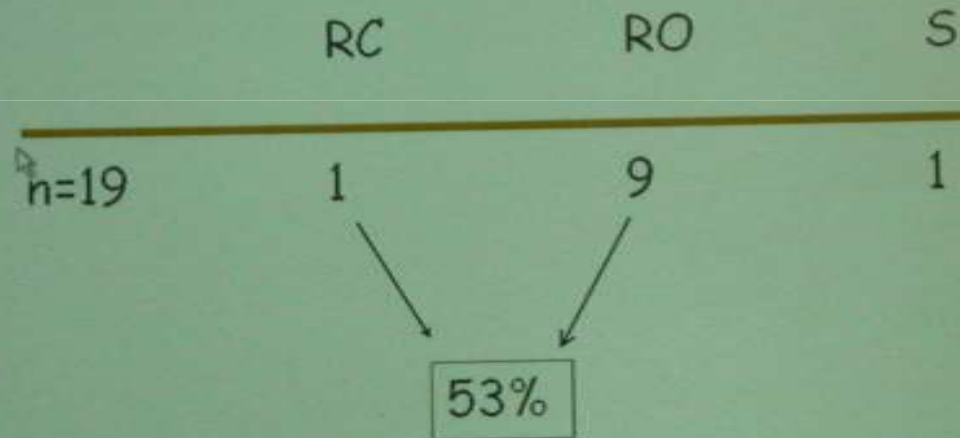


De Crevoisier et al. 2004



Taxol

phase 2 : 120-140mg/m² sur 4j/3sem ou 225 mg/m²/sem



Ain et al. 2000



TMC et CTA

		RC	RP	S	P	
Mooney 09(II)	fosbretabulin	26	-	-	7 (27%)	20
Gupta 08 (II)	sorafenib	2	-	-	-	2
Kloos 08 (II)	sorafenib	3	-	-	-	-
Cohen 08 (II)	axitinib	2	-	1	-	1
Fury 07 (I)	gefitinib-docetaxel	1	-	1	-	-



[

TMC et CTA

		n	RC	RP	S	P
Cooney ASCO 2006	combrestatinA	18	-	-	6	12
Nagaiah ASCO 2009	sorafenib	15	-	2	4	11
Ha ASCO 2009	imatinib	8	-	2	4	2



TMC et CTA

		n	RC	RP	S	P
Cooney ASCO 2006	combrestatinA	18	-	-	6	12
Nagaiah ASCO 2009	sorafenib	15	-	2	4	11
Ha ASCO 2009	imatinib	8	-	2	4	2



[Traitement des CTA : conclusion]

Sous groupe de patients à meilleur pronostic:

- Chirurgie R0 possible
- Absence d'envahissement trachéal
- MO



Document provisoire, rédigé à partir de mes
notes et photos prises lors du congrès de la SFE à
Nice, le 10 octobre 2009

Reproduction interdite

Uniquement destiné à fournir quelques
informations et aides à la décision aux patients,
en attendant la publication des
recommandations officielles.

B. Bartès, le 10-10-09

