

Cancer médullaire de la thyroïde - NEM2

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR) en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 9 octobre 2018.

1. Généralités

- Ce référentiel propose la conduite à tenir en cas de suspicion de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) ou cancer thyroïdien à calcitonine (CT).
- Le CMT est une **tumeur neuroendocrine** rare qui se développe aux dépens des **cellules C** parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de **calcitonine**.
- Il existe :
 - des formes **sporadiques** (non héréditaires) : majoritaires, 75 % des cas
 - des formes **familiales** (héréditaires) : 25 % des cas. Elles peuvent apparaître dans le cadre des **Néoplasies Endocriniennes Multiples de type II (NEM2)**, affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète dont la prévalence est estimée à 1/5000 ; ou être des formes familiales **non NEM**. Toutes les variantes de NEM2 sont provoquées par des **mutations germinales de RET** (REarranged during Transfection).

Epidémiologie

- 5–10 % des cancers de la thyroïde
- Incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne : 1–2 %

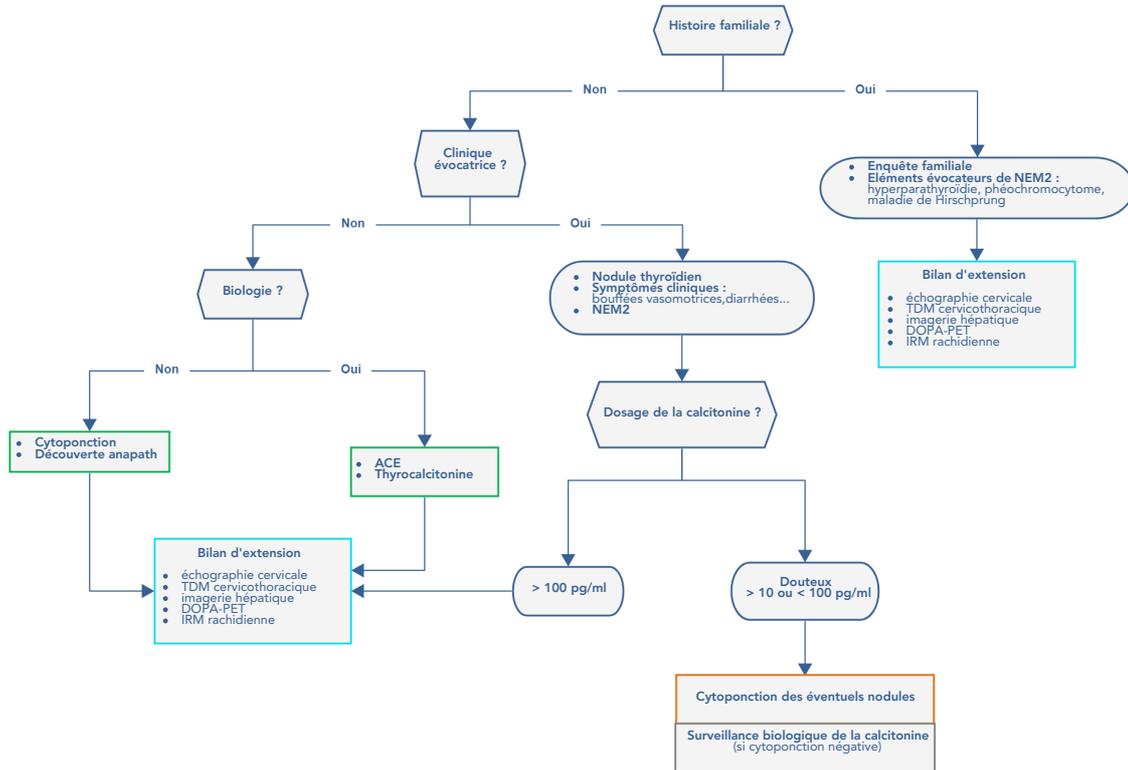
Facteurs favorisants

- Sexe féminin (1,5/1)
- Formes sporadiques : âge = 40-60 ans
- Formes familiales : âge = jeune adulte

Clinique

- Le CMT peut se révéler par :
 - le plus fréquemment un **dosage de la calcitonine** préconisé devant tout nodule suspect et avant thyroïdectomie
 - un **nodule** thyroïdien unique avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites
 - une **adénopathie** cervicale ou des **métastases** à distance initialement présentes dans 20 % des cas (pulmonaires, hépatiques et osseuses)
 - une dysphagie, des difficultés respiratoires, une altération de l'état général, une hypertension artérielle labile en cas d'association avec un phéochromocytome
 - plus rarement un **syndrome de flush** et une diarrhée motrice, associés à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT.
- Dans le cas des formes familiales :
 - le CMT est habituellement bilatéral, multicentrique, avec hyperplasie des cellules C associée
 - découvert par dosage de la calcitonine basale ou après recherche de mutations du proto-oncogène RET.

2. Circonstances diagnostiques du carcinome médullaire de la thyroïde



3. Examens

Biologie

- La **calcitonine** (CT) est le principal marqueur biologique du CMT :
 - à doser en routine devant tout nodule suspect, des antécédents familiaux évocateurs et avant thyroïdectomie
 - il sert au diagnostic, à la stadification, à la conduite à tenir en post-opératoire et au pronostic
 - une élévation de la CT basale est associée à une pathologie des cellules C (hyperplasie fonctionnelle dans le cadre d'une thyroïdite ou CMT)
 - une valeur > 100 pg/ml est associée à une valeur positive prédictive de CMT de 100 %
 - pour le CMT, il existe une bonne corrélation entre le taux de CT et la masse tumorale.
- Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml.
- Il est très rare que des patients présentent un CMT sans élévation de la calcitonine associée.
- Faux positifs :

Etiologies	Manifestations cliniques
Causes fonctionnelles	Hypergastrinémie, médicamenteuses (IPP), gastrite fundique atrophique, gastrinome, insuffisance rénale (patients dialysés (25 %), non dialysés (20 %)), tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer bronchique à petites cellules, carcinoïde bronchique et digestif
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique, cancer thyroïdien différencié (HCC focale), nodules, goitres colloïdes (HCC focale)
Autres	Hommes âgés, sepsis sévère

- Toute valeur de CT basale supérieure à 10 pg/ml doit être recontrôlée.

- L'**ACE** (antigène carcino-embryonnaire, non spécifique)
 - peut de façon inconstante être augmenté
 - utilisé pour le diagnostic, la conduite à tenir postopératoire et le pronostic.

Cytologie

- La cytoponction échoguidée permet de suspecter le diagnostic de CMT, confortée par un immunomarquage positif de la calcitonine.

Diagnostic d'une forme familiale de CMT

- Recherche de **NEM (Néoplasies Endocriniennes Multiples)** :
 - bilan phosphocalcique et parathyroïdien
 - dérivés méthoxylés plasmatiques et dérivés méthoxylés urinaires
 - dysmorphisme (syndrome de Gorlin...)
 - examen dermatologique (tâches café au lait, névromes cutanés...)
- Plus d'1/3 des CMT sont des formes familiales s'intégrant dans la NEM2.
- Dans les NEM de type 2, l'expression de la maladie est variable chez les sujets d'une même famille.
- Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2, le CMT y est présent dans 100 % des cas :
 - la **NEM2A (syndrome de Sipple)**, forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe :
 - CMT
 - phéochromocytome dans 20–50 % des cas
 - hyperparathyroïdie primaire dans 5–20 % des cas
 - les patients sont atteints lors de la deuxième décennie de vie.
 - la **NEM2B (syndrome de Gorlin)**, plus rare (5 % des NEM2) associe :
 - CMT
 - phéochromocytome (50 % des cas)
 - dysmorphie : syndrome de Marfan
 - ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival)
 - hypertrophie des nerfs cornéens (variable)
 - les patients sont atteints lors de la première décennie de vie.
 - le **CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35 % des NEM2)**, les autres composantes de la maladie sont absentes.
 - les patients sont atteints à l'âge adulte.
- Les patients atteints de NEM2B ont un pronostic plus réservé et un taux de mortalité plus élevé que ceux atteints de NEM2A.
- La prévalence d'un CMT familial de novo (sans contexte familial connu) est estimée entre 5–16 %.
- Aspect génétique : Les 7 exons connus à ce jour en cause dans les formes familiales de CMT sont :
 - NEM 2A : exons 10, 11, 12, 13, 14
 - NEM 2B : exons 15, 16
 - FMTC : 8, 11, 13, 14, 15
- Une mutation germinale de RET est retrouvée dans 99 % des NEM2B (substitution au codon 918 exon 16), 98 % des NEM2A (substitution codon 634 exon 11) et 95 % des FMTC (mutations des codons 609-611-618-620 exon 10 et exons 13 et 14).
- Si une mutation est retrouvée, une seconde analyse sur prélèvement indépendant est demandée pour confirmer le résultat.
- L'analyse moléculaire du gène RET est proposée à titre systématique devant tout CMT (même sporadique, car il peut s'avérer être le cas index) pour permettre le diagnostic d'une forme familiale. Le dépistage des apparentés à risque porteurs de la mutation en dépend ainsi que leur prise en charge chirurgicale précoce, voire prophylactique.
- Enquête familiale :
 - interrogatoire : goitre, mort subite, dysmorphisme, hyperparathyroïdie...
 - arbre généalogique
 - prélèvement sanguin pour analyse génétique
 - enquête épidémiologique nationale : déclarer le cas au fichier national du GRT (Groupe de Recherche sur la Thyroïde)

Diagnostic d'une forme sporadique de CMT

- Le diagnostic des formes sporadiques de CMT est un **diagnostic d'élimination**.
- Cela impose :
 - l'absence de contexte familial
 - l'absence de mutation de l'oncogène RET sur les 7 exons examinés connus à ce jour
 - l'absence de pathologie(s) associée(s) s'intégrant dans une NEM2
 - le caractère strictement unilatéral du CMT
 - l'absence d'hyperplasie des cellules C

Bilan pré-opératoire

- Le **bilan d'extension** se justifie si la CT basale est élevée, supérieure à 500 pg/mL car les explorations morphologiques restent négatives en deçà de ces valeurs :
 - réalisation systématique du dosage des dérivés méthoxylés urinaires des 24h
 - bilan phosphocalcique et parathyroïdien chez tous les patients
 - échographie cervicale à la recherche d'une extension ganglionnaire
 - TDM cervicothoracique
 - imagerie hépatique (échographie, TDM ou IRM) : métastases retrouvées dans 45 % des cas
 - DOPA-PET
 - IRM rachidienne.

4. Prise en charge

Traitements des formes sporadiques

Chirurgie

- Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : **thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire**
- Une discussion en **RCP** préalable est nécessaire.
- Pour les CMT ≥ 1 cm : au minimum, un curage ganglionnaire central droit et gauche \pm curage jugulo-carotidien homolatéral qui dépend :
 - du résultat de l'imagerie préopératoire
 - du taux de calcitonine basale préopératoire (qui est corrélé avec la masse tumorale)
si l'imagerie préopératoire est positive du même côté mais négative du côté controlatéral : le curage ganglionnaire controlatéral est à considérer si le taux de calcitonine est > 200 pg/ml.
- Environ 12 % des patients sporadiques ont des métastases systémiques d'emblée.
- 55 à 75 % de métastases ganglionnaires sont présentes au moment du diagnostic.
- Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

- En cas de **maladie résiduelle** :
 - En cas de thyroïdectomie incomplète et/ou d'une chirurgie ganglionnaire inadéquate, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/mL).
 - Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes.
 - La reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas en RCP. Les résultats des reprises chirurgicales sont médiocres : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40–70 %.
 - S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements à discuter en RCP.
 - En cas d'hyper-CT résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisables, la stabilité de l'évolutivité biologique des marqueurs (CT et ACE) fera préconiser l'abstention thérapeutique.

Autres traitements

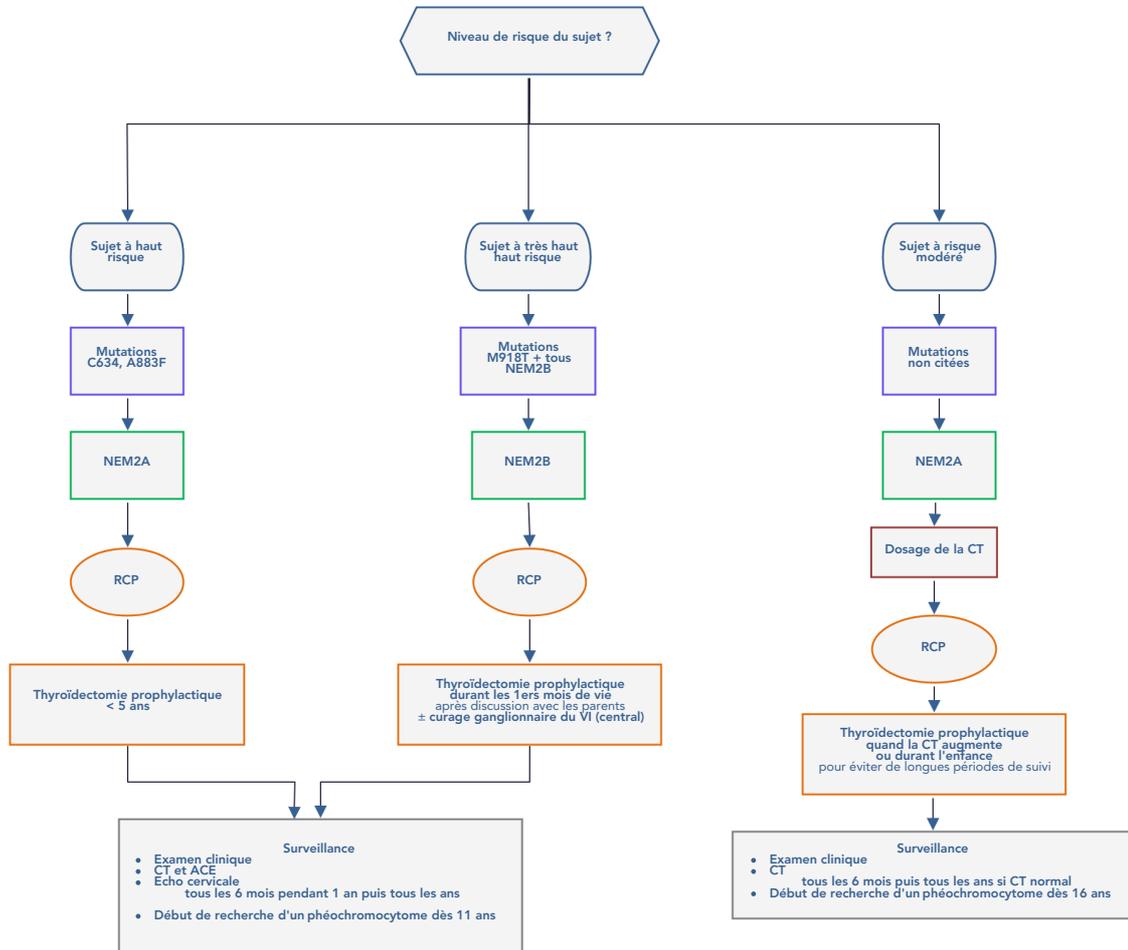
- La chimiothérapie et l'iode 131 sont inefficaces contre le carcinome médullaire de la thyroïde.
- Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur doit être entrepris.
- Les analogues de la somatostatine (octréotide) ont un effet sur les symptômes mais pas sur la tumeur.

- Les traitements systémiques sont essentiellement indiqués :
 - en palliatif et/ou adjuvant devant une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables
 - devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable
- On peut utiliser la radiothérapie cervico-médiastinale externe en adjuvant en cas de maladie résiduelle ou d'atteinte ganglionnaire étendue
- La radio-immunothérapie anti-ACE, permettrait une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie, la toxicité hématologique étant le facteur limitant.
- Les inhibiteurs tyrosine kinase représentent l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques. Le vandétanib a actuellement l'AMM. Il inhibe RET et VEGFR-2. Sinon, l'inclusion des patients dans une étude prospective est à privilégier lorsque cela est possible (cellules dendritiques autologues).
- La chimiothérapie (réservée aux stades métastatiques) offre un taux de réponse de 20 % (adriamycine + streptozotocine en alternance avec 5FU + dacarbazine), une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie.

Traitement des formes familiales

- En **centre expert**, avec environnement pédiatrique pour les enfants < 15 ans.
- Les patients sont adressés en **consultation d'oncogénétique**.
- Le dosage de calcitonine a abouti à une diminution nette de l'âge au diagnostic ainsi qu'une diminution marquée de l'incidence des métastases ganglionnaires et un accroissement très significatif des nombre de patients guéris.
- On peut aussi proposer le screening génétique moléculaire (plus sensible) pour détecter les porteurs de la mutation NEM2A : si mutation de RET, une thyroïdectomie totale est proposée.
- Si anomalie de la calcitonine, les patients sont traités par **thyroïdectomie totale**.

Traitement chez les sujets identifiés génétiquement à risque



- Il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'un **phéochromocytome associé** dans le cadre d'une NEM2 avant toute chirurgie.
- Environ 20 % des NEM2B sont métastatiques au diagnostic, 3,3 % des NEM2A et 2 % des formes familiales non NEM.
- **En cas de NEM2B :**
 - thyroïdectomie dans la première année de vie (voire avant l'âge de 6 mois)
 - curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro-cervical bilatéral systématique
- **En cas de NEM2A ou de FMTC avec mutations dans les exons 10 et 11 :**
 - thyroïdectomie totale entre 2 à 5 ans
 - ± curage ganglionnaire, selon l'âge, le génotype et la valeur de la calcitonine
 - avant l'âge de 2 ans, on dose la calcitonine basale sans test à la pentagastrine
 - après 2 ans, on dose la calcitonine basale et on réalise le test à la pentagastrine
 - Si la CT basale est élevée :
 - thyroïdectomie totale
 - curage ganglionnaire central du cou
 - curage latéro-cervical si envahissement macroscopique du compartiment central
 - Si la CT basale est normale :
 - thyroïdectomie totale
 - curage central du cou
 - curage latéro-cervical homolatéral voire bilatéral seulement s'il existe un envahissement macroscopique central ou latéral
 - Si CT basale est indétectable :
 - soit test répété jusqu'à positivité (> 10 pg/mL)
 - soit chirurgie prophylactique vraie (thyroïde histologiquement saine) par thyroïdectomie sans curage ganglionnaire.
- **En cas de NEM2A et FMTC avec mutations des exons 13,14, 15 :**
 - absence d'attitude consensuelle : on évalue les enfants vers 5-6 ans par dosage de la calcitonine basale et test à la pentagastrine
 - Si élévation de la CT basale :
 - thyroïdectomie totale
 - curage ganglionnaire central du cou
 - ± curage latéro-cervical
 - Si la CT basale est normale :
 - thyroïdectomie totale
 - ± curage central du cou
 - Si CT basale est indétectable :
 - soit test répété jusqu'à positivité (> 10pg/mL)
 - soit chirurgie prophylactique vraie entre 6 et 10 ans, voire à l'adolescence.
- 10 à 15 % des CMT sont diagnostiqués après thyroïdectomie.

5. Anatomopathologie

- **Aspect macroscopique :**
 - tumeur unique ou multiple
 - taille très variable
 - consistance solide
 - couleur gris / jaune / blanc
 - infiltrante
 - non encapsulée
 - ± plages nécrotiques et hémorragiques
 - localisée en portion intermédiaire ou supérieure de la glande (ou la concentration de cellules C est plus importante)

- **Aspect histologique :**
 - Cellules rondes, polygonales ou fusiformes disposées en nids
 - Cytoplasme granuleux, noyaux ronds avec chromatine mottée
 - Stroma abondant, fibreux avec fréquents dépôts de substance amyloïde (contenant de la calcitonine altérée déposée en feuillets bêta plissés, antiparallèles) et des calcifications
 - Présence de mucine dans 40 % des cas
 - Emboles vasculaires fréquents
 - Hyperplasie des cellules C visibles dans les formes familiales uniquement

- **Coloration :** rouge Congo pour les dépôts amyloïdes

- **Immunohistochimie :**
 - Thyrocalcitonine +
 - ACE +
 - AE1-AE3 +
 - Vimentine +
 - Chromogranine A +
 - Synaptophysine +
 - Récepteurs à la progestérone +
 - TTF1 +
 - Thyroglobuline -
 - Récepteurs aux œstrogènes

- Le compte-rendu anatomo-pathologique doit comporter les éléments descriptifs suivants :

CMT	Taille
	Uni ou bilatéral
	Siège
	Multifocalité
	Effraction capsulaire
	Recherche immunohistochimique (thyrocalcitonine, ACE, thyroglobuline)
Recherche de plages d'hyperplasie des cellules C	Vues / Non Vues
	Absentes / présentes
	Diffuse / nodulaire
	Uni / bilatérale
	Suspectes / microcancer
	Suspectes avec contingent de cellules C normales
Pathologie thyroïdienne associée	
Ganglions	Siège
	Côté
	Nombre envahis / nombre examinés
	Rupture capsulaire

Classification TNM (8ème édition 2017)

- La classification TNM des cancers médullaires est identique à celle des cancers différenciés de la thyroïde.
- Seul le regroupement par stade est spécifique.

Stade I	T1a, T1b	N0	M0
Stade II	T2, T3	N0	M0
Stade III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stade IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Tous N	M0
Stade IVB	T4b	Tous N	M0
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

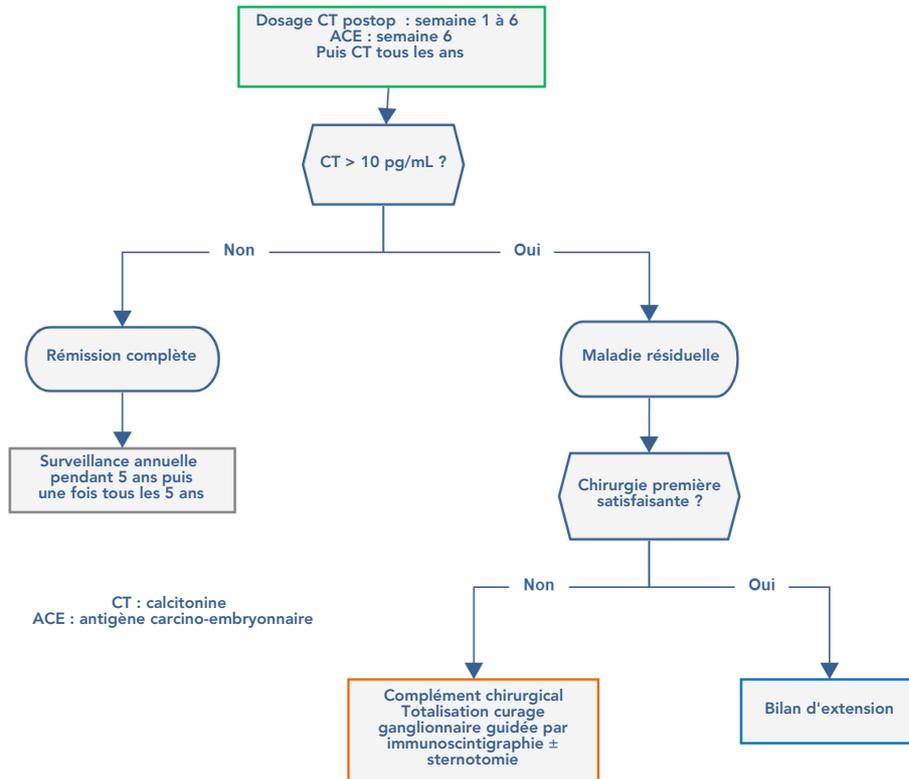
6. Diagnostics différentiels

- Cancer anaplasique de la thyroïde
- Thyroïdite de De Quervain
- Cancer folliculaire de la thyroïde
- Hyperthyroïdie et syndrome de thyrotoxicose
- Métastase d'une tumeur neuroendocrine digestive

7. Pronostic

- Les **facteurs de bon pronostic** sont :
 - jeune âge
 - sexe féminin
 - formes familiales
 - microcarcinomes
- Les **facteurs de mauvais pronostic** sont :
 - l'âge > 45 ans
 - le sexe masculin
 - le stade avancé T > 3 cm
 - l'envahissement ganglionnaire : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 30–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire
 - l'exérèse chirurgicale initiale incomplète
 - le taux de calcitonine et d'ACE en pré et postopératoire élevé : absence de normalisation de la CT en postopératoire dans 30 % des cas ; l'augmentation progressive de l'ACE en postopératoire signe l'apparition de métastases
 - temps de doublement de la CT faible
 - les formes sporadiques
 - l'activité mitotique élevée
 - le type histologique à petites cellules
 - profil moléculaire : mutations somatiques de RET
- Les taux de survie à 5 ans est de 86 % et de 70-80 % à 10 ans pour l'ensemble des tumeurs médullaires, familiales et sporadiques. Il dépasse 98 % et 95 % pour les patients biologiquement guéris en postopératoire.
- Alors que le carcinome médullaire métastase précocément (surtout dans les ganglions et le médiastin), son comportement est assez indolent dans 70 à 80 % des cas (y compris pour les métastases hépatiques et pulmonaires).
- Certains sont de comportement très agressif avec décès secondaire à des métastases disséminées osseuses et viscérales (poumons, foie, surrénales).
- **Le dosage de CT systématique en préopératoire permet de dépister le CMT à un stade précoce infracentimétrique dans 60–70 % des cas, donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquate.**

8. Surveillance



- En postopératoire, le dosage de la CT basale permet de dire si l'acte chirurgical a été complet ou non, une valeur inférieure à 10 pg/mL attestant de la rémission. Il se réalise de la semaine 1 à la semaine 6.
- La surveillance doit être réalisée par le dosage de la CT basale.
- Il permet d'affirmer la rémission en cas d'absence de réponse de la CT, une réponse supérieure à 10 pg/mL étant en faveur de tissu tumoral résiduel.
- Surveillance post chirurgie des malades génétiquement à risque :
 - biologique annuelle avec dosage de la CT basale
 - surveillance biologique des autres composantes d'une NEM2 :
 - méthoxyamines plasmatiques pour dépister un phéochromocytome
 - calcémie
 - parathormone pour dépister une hyperparathyroïdie primaire
 - TSH pour vérifier l'efficacité de l'opothérapie substitutive par les hormones thyroïdiennes et l'adapter si besoin.

9. Bibliographie

- Allelein S, Ehlers M, Morneau C
Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer
[Horm Metab Res, 2018 ;50:23-28.](#)
- Khatami F, Tavangar SM
Genetic and Epigenetic of Medullary Thyroid Cancer
[Iran Biomed J, 2017 Nov 11\[Epub ahead of print\]](#)
- Randle RW, Bates MF, Schneider DF
Survival in patients with medullary thyroid cancer after less than the recommended initial operation
[J Surg Oncol, 2018 ;117:1211-1216.](#)
- Recommandations HAS : guide ALD
Cancer de la thyroïde, mai 2010
<https://www.has-sante.fr/>
- Wells SA Jr, Asa S., Dralle H. et al
Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma
[Thyroid. 2015 25:567-610.](#)