

Cancers anaplasiques de la thyroïde

Auteurs : J.-L. Wemeau*, C. Do Cao

*Service d'endocrinologie, maladies métaboliques, clinique endocrinologique Marc-Linquette, CHRU de Lille, 6, rue du Professeur-Laguesse, 59037 Lille cedex, France

*Correspondance : jl.wemeau@chru-lille.fr

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson
Date de création : Avril 2008

[Résumé](#)
[Définition](#)
[Épidémiologie](#)
[Description clinique](#)
[Diagnostic](#)
[Diagnostic différentiel](#)
[Prise en charge](#)
[Pronostic](#)
[Perspectives thérapeutiques](#)
[Conclusion](#)
[Références](#)

Résumé

Les cancers anaplasiques de la thyroïde représentent la forme finale de dédifférenciation des tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire et sont l'un des cancers les plus graves chez l'être humain. Ils constituent moins de 2 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens et leur incidence annuelle est de l'ordre de deux par million d'habitants. Ils prédominent largement chez des sujets âgés généralement entre la sixième et la huitième décennie. La présentation clinique habituelle est une masse cervicale rapidement envahissante et compressive avec adénopathies et métastases d'emblée présentes une fois sur trois. Même si l'étude cytologique peut suggérer le diagnostic de cancer thyroïdien anaplasique, une confirmation histologique, voire immunohistochimique est nécessaire pour écarter un lymphome et valider un traitement agressif. Les malades atteints d'un cancer anaplasique de la thyroïde doivent être admis en urgence dans un service spécialisé en oncologie endocrinienne où les protocoles thérapeutiques adaptés à leur état général peuvent être discutés et réalisés rapidement. Les traitements combinés permettent de freiner la progression de la maladie cervicale grâce à l'action conjuguée de la radiothérapie, des cytotoxiques radiosensibilisants, et de la chirurgie d'exérèse si elle est possible. Toutefois, ils sont difficiles à mettre en œuvre chez des patients âgés et n'évitent pas l'évolution fatale au stade de maladie métastatique. Le pronostic des cancers anaplasiques est sombre : la survie moyenne des malades varie de quatre à neuf mois après le diagnostic. Les survies prolongées de plusieurs années ne concernent que les patients précocement opérés d'une tumeur localisée ayant bénéficié d'un traitement adjuvant chimiothérapique ou radiothérapique. La recherche thérapeutique explore les méthodes de redifférenciation tumorale et les thérapies ciblées bloquant spécifiquement le récepteur de l'EGF ou inhibant l'angiogenèse néoplasique. La prévention de cette maladie mortelle consiste en la prise en charge adaptée des cancers différenciés de la thyroïde et des goitres chez des patients âgés.

Mots clés : Cancer de la thyroïde ; Anaplasique ; Radiothérapie ; Chimiothérapie

Définition

Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs malignes indifférenciées développées aux dépens du parenchyme thyroïdien.

Épidémiologie

Les cancers anaplasiques représentent environ 1,6 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre de deux par million d'habitants [1]. Ils prédominent largement chez les sujets âgés, avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie. Cependant, ils peuvent survenir chez des sujets moins âgés, et plusieurs cas ont été observés chez des personnes de moins de 45 ans [2]. Le rapport homme/femme serait proche de 1 à 1,5, mais d'autres avancent une prédominance féminine. On a souligné la réduction de leur incidence, ce qui est lié à l'actuelle éviction par les anatomopathologistes d'autres tumeurs (notamment des cancers médullaires), à l'éradication chirurgicale prophylactique des goitres, à l'amélioration de la charge en iode [3].

Étiologie

La carence iodée, la précession d'un goitre endémique prédisposent à leur survenue [4–6]. Le rôle de la stimulation prolongée par la TSH, de la radiothérapie, ou d'un traitement par l'iode 131 a parfois été évoqué [2].

Beaucoup des cancers anaplasiques semblent résulter de la dédifférenciation d'un cancer papillaire, mais aussi vésiculaire [5,7]. Les mutations du gène *RAS* précocement observées dans la tumorigenèse thyroïdienne sont détectées avec une fréquence analogue à celle des autres tumeurs différenciées [8]. Mais la caractéristique génotypique des cancers anaplasiques est constituée par la haute prévalence des mutations du gène *p53*, conduisant soit à une perte d'expression de *p53*, soit à l'expression d'une protéine *p53* anormale [9–11]. Les mutations de ce gène suppresseur joueraient un rôle déterminant dans la perte de différenciation des tumeurs thyroïdiennes [12] et aussi dans la résistance aux agents cytotoxiques [2].

Chez les sujets jeunes, après irradiation, se constituent des tumeurs papillaires avec réarrangement RET/PTC. Mais leur transformation anaplasique a été très rarement observée [2].

Les variétés d'épithéliomas papillaires exprimant BRAF, notamment à cellules hautes ou insulaires, prédisposent particulièrement à la transformation anaplasique [13].

Description clinique

La majorité des cancers anaplasiques se révèle par la transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien : augmentation de volume, douleurs, compression trachéale, dysphonie, précédant souvent la dysphagie d'apparition progressive. La disparition de la mobilité lors de la déglutition, l'envahissement cutané ou ganglionnaire, le retentissement sur l'état général signent d'emblée la gravité de la situation.

L'échographie cervicale n'est pas spécifique, mais permet de suspecter une tumeur maligne. Elle met en évidence une lésion d'origine thyroïdienne, souvent totolobaire, mal limitée et envahissant les tissus extrathyroïdiens. L'échostructure est le plus souvent hétérogène, à prédominance hypoéchogène, parfois calcifiée en cas de goitre préexistant. La vascularisation est variable selon l'étendue des plages de nécrose tumorale. L'échographie décrit la topographie des adénopathies et permet de guider la ponction cytologique ou le prélèvement biopsique dans des zones tissulaires non nécrotiques.

L'évaluation préthérapeutique doit comporter un examen laryngé à la recherche d'une paralysie récurrentielle, un scanner corps entier, une scintigraphie osseuse, une scintigraphie par TEP-18FDG. Si un envahissement trachéal ou œsophagien est suspecté à l'imagerie, l'exploration endoscopique est primordiale avant tout acte chirurgical.

À l'exception de très rares formes localisées (T2-T3), précocement reconnues par la clinique, l'immense majorité des cancers anaplasiques diagnostiqués sont au stade 3 et 4 de la classification TNM signifiant d'emblée la gravité du pronostic.

On a montré qu'au moment du diagnostic, la taille de la tumeur est en moyenne de 8 cm, l'invasion extracapsulaire et ganglionnaire est présente dans 90 % des cas, des métastases sont détectables chez 20 à 50 % des patients [14,15]. Celles-ci se développent rapidement, au niveau du poumon (80 % des cas), parfois des os, du cerveau [14].

Dans de rares cas, existent des signes de dysfonction thyroïdienne : hyper, puis hypothyroïdie s'accompagnant d'intenses signes locaux ou généraux d'inflammation, dans des situations qualifiées de « pseudothyroïdite anaplasique » [16].

Diagnostic

Toute gêne fonctionnelle ou modification rapide d'un goitre nécessite une consultation immédiate, et une réévaluation rapide de ses caractéristiques, notamment échographiques. Les données de la cytologie sont rapides à obtenir, confirment souvent la malignité, ce qui constitue un argument diagnostique suffisant pour certaines équipes [17,18]. Un travail rétrospectif dans un centre expert a rapporté que la sensibilité de la cytologie atteignait 90 % pour le diagnostic du cancer anaplasique [19]. Cependant, la fiabilité du diagnostic cytologique dépend largement de la qualité du prélèvement et de l'expérience du cytopathologiste de cette pathologie rare. Même si les informations cytologiques sont précieuses, elles ne dispensent pas au moindre doute de la biopsie chirurgicale, indispensable à l'affirmation du cancer indifférencié, à l'exclusion notamment d'un lymphome [5,20]. La certitude diagnostique est un préalable indispensable à la lourde prise en charge oncologique.

Anatomie pathologique

Macroscopiquement, la tumeur est infiltrante, invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques.

Histologiquement, la tumeur est constituée par la prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes (Fig. 1). Le pronostic de ces trois formes est identique. La présence de cellules épidermoïdes, d'aspect ostéoclastique ou sarcomateux est possible.

En immunohistochimie, la tumeur n'exprime plus guère la thyroglobuline ou les autres marqueurs de différenciation thyroïdienne (NIS, RTSH, TTF1). En revanche, la kératine est fréquemment présente, comme la protéine p53 ou les marqueurs de prolifération: Ki67, *proliferative cell nuclear antigen* (PCNA) [21].

La présence d'un contingent cellulaire différencié est habituelle dans les cancers anaplasiques, ce qui plaide en faveur de la transformation d'un cancer différencié. À l'inverse, le diagnostic de cancer anaplasique doit être retenu dès qu'un contingent de cellules indifférenciées est présent dans une tumeur papillaire ou vésiculaire. Une attention particulière doit être prise vis-à-vis des cancers indifférenciés à petites cellules qui peuvent correspondre à des lymphomes, des épithéliomas médullaires, des cancers vésiculaires peu différenciés ou à des métastases intrathyroïdiennes [2].

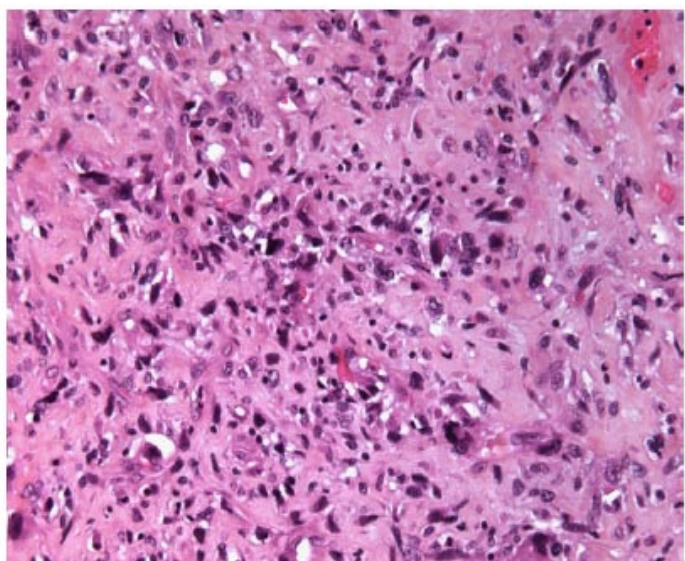


Fig. 1. Photographie microscopique de carcinome indifférencié de la thyroïde, sur une coloration HES, au grossissement 200 (document dû à l'obligeance du Pr Emmanuelle Leteurtre).

Diagnostic différentiel

Il comprend les autres cancers massivement et rapidement constitués au sein du parenchyme thyroïdien : lymphome malin (ordinairement d'emblée diffus et constitué à partir d'une thyroïdite lymphocytaire initiale), métastase intrathyroïdienne (notamment d'un cancer du rein, des bronches, du sein...), autres cancers thyroïdiens différenciés.

Des affections bénignes peuvent aussi simuler un cancer anaplasique : surtout la thyroïdite chronique de Riedel (correspondant à une fibrose expansive du parenchyme thyroïdien, débordant des limites de la capsule pour envahir les structures adjacentes du cou).

Prise en charge

L'hypothèse d'un cancer anaplasique de la thyroïde doit être évoquée chez un sujet âgé porteur d'un goitre ancien en présence d'une symptomatologie cervicale aiguë associant un syndrome de masse d'origine thyroïdienne et des signes de compression indirecte. La prise en charge doit être rapide pour deux raisons : le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court, et le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie [15].

Il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. L'approche thérapeutique consiste en une stratégie multimodalité combinant chirurgie, radiothérapie externe cervicomédiastinale au mieux hyperfractionnée et accélérée, et chimiothérapie essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences possibles.

L'évaluation rétrospective de la prise en charge du cancer thyroïdien anaplasique dans les différentes séries institutionnelles publiées est rendue difficile par l'hétérogénéité des traitements réalisés dans un même centre au cours du temps [5,14,23–26].

Dans les essais cliniques, d'ailleurs peu nombreux, la puissance de l'analyse est limitée par le faible effectif des malades inclus. Le bénéfice thérapeutique est jugé par comparaison avec les études antérieures sur la réponse tumorale objective mesurée selon les critères Recist en imagerie standard, sur le taux de contrôle de la maladie cervicale et sur la survie globale des sujets traités.

Chimiothérapie

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50 % des cas. La molécule de référence reste la doxorubicine. Utilisée seule, elle donne des taux de réponse modestes de l'ordre de 22 % [27], très légèrement améliorés par l'association au cisplatine ou à la bléomycine [28–30].

Comparé à la doxorubicine, le paclitaxel évalué dans un seul essai clinique a montré un taux de réponse précoce élevé, mais ces réponses étaient, en revanche, de courte durée. L'insensibilité du paclitaxel vis-à-vis des mécanismes de résistance aux cytotoxiques de type multidrogue (MDR) développés par les cellules cancéreuses anaplasiques pourrait expliquer ces résultats [31]. La schéma d'administration a d'abord comporté une dose paclitaxel de 120 à 140 mg/m² en perfusion continue sur 96 heures toutes les trois semaines, puis a été rapproché à une perfusion hebdomadaire de 225 mg/m² sur une heure pour éviter une reprise de la croissance tumorale parfois constatée à deux semaines postcure. Pour 19 patients évalués, 53 % de réponses objectives ont été obtenues (dont une réponse complète), mais le paclitaxel n'a pas apporté de bénéfice significatif sur la survie par rapport aux patients qui n'ont pas répondu au traitement [32].

Radiothérapie

La finalité de la radiothérapie est diverse. Elle est proposée dans un but curatif lorsqu'elle intervient à titre adjuvant ou néoadjuvant en complément du traitement chirurgical. On l'utilise aussi en première intention pour permettre une intervention ultérieure sur un volume tumoral jugé au départ chirurgicalement inabordable [33]. Enfin, elle peut être réalisée dans l'urgence, à visée palliative, avec un plan de traitement simplifié devant des signes compressifs majeurs.

Il n'existe pas de plan de traitement standardisé. La plupart des données rétrospectives rapportent l'utilisation de la radiothérapie en postopératoire avec un schéma conventionnel utilisant entre 30 et 60 Gy. Toutefois, une irradiation hyperfractionnée, accélérée administrant 1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46 Gy sur la région cervicale et le médiastin supérieur, avec éventuelle surimpression du volume tumoral, semble plus efficace. Elle permet d'augmenter la dose totale irradiée sur la tumeur au prix d'une toxicité cutanée et muqueuse moindre [17,34].

Chirurgie

La place du traitement chirurgical est controversée : essentielle lorsque l'ablation de la tumeur peut être complète chez un patient capable de recevoir en amont ou en aval le traitement par chimioradiothérapie [25,35,36], inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe œsotrachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis [5,37].

Dans les formes localisées de cancer anaplasique, la chirurgie vise à l'ablation de la tumeur macroscopique pour accroître l'efficacité de la radiothérapie dans un souci de préservation des structures nobles. Cependant, la résection de lambeaux musculaires envahis ou le sacrifice de nerfs déjà infiltrés par la tumeur peut s'avérer nécessaire. Ainsi, lorsque le traitement chirurgical est complet, encadré par les autres modalités thérapeutiques [33], la survie des malades peut être prolongée [25,36]. La chirurgie ne dispense pas du traitement complémentaire par radiochimiothérapie, car la thyroïdectomie seule, même quasi-totale, ne modifie pas le pronostic des malades [14]. De même, des cancers anaplasiques de petite taille découverts incidentellement et dont le traitement chirurgical apparaît au premier abord complet peuvent présenter des rechutes locales ou une évolution métastatique [35,38].

En cas de tumeur localement invasive jugée d'emblée inextirpable, une chimioradiothérapie première pourrait permettre de sélectionner les patients chez qui un traitement chirurgical réalisé dans un second temps peut être bénéfique. L'avantage théorique est de limiter très tôt le développement de métastases par un traitement systématique, d'accroître les possibilités d'une exérèse complète si une réponse tumorale objective est obtenue [17,26].

Pour certains auteurs, même au stade de maladie métastatique, une chirurgie de réduction tumorale, associée à la radiochimiothérapie peut être proposée chez certains patients dans un but palliatif, pour éviter le décès par asphyxie [33]. Les modalités de chimiothérapie et l'irradiation délivrée seront alors adaptées à l'âge et l'état général du malade pour limiter les toxicités.

Une trachéostomie temporaire ou définitive, la mise en place d'une endoprothèse œsophagienne, voire d'une nutrition par gastrostomie sont parfois indispensables en cas de compression majeure des voies aérodigestives supérieures. Avant notamment de débiter la radiothérapie externe, le constat d'une réduction précritique du calibre de la filière laryngée et l'aggravation des troubles de la déglutition, conduisent à anticiper ces procédures pour devancer les complications postradiques et améliorer le confort de vie du malade.

Traitements combinés

Dans la plupart des séries institutionnelles, les malades recevant (ou en état de recevoir) la combinaison des différents traitements bénéficient d'un meilleur contrôle local de leur maladie et d'une survie prolongée [36,38]. Douze des 121 patients traités au centre anticancéreux du MD Anderson ont eu une survie supérieure à deux ans : ils avaient pu bénéficier d'une thyroïdectomie totale avec ablation macroscopique complète de leur tumeur, suivie d'une chimioradiothérapie postopératoire pour dix d'entre eux [5]. Cette stratégie thérapeutique curative est surtout bénéfique pour les malades ayant une faible masse tumorale au moment du diagnostic : leur survie était de 43 mois dans l'étude de Haigh, à confronter aux trois mois de survie médiane des patients ayant bénéficié d'un abord thérapeutique palliatif [36].

Quatre schémas de traitements combinés ont été proposés avec un niveau de réponse thérapeutique similaire compte tenu des biais de sélection probables :

- doxorubicine en monothérapie à la dose de 10 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire + radiothérapie hyperfractionnée (1,6 Gy en deux fractions, trois jours par semaine, total de 57 Gy) ± chirurgie. Dix-neuf patients non métastatiques ont été traités avec les résultats suivants

: 84 % de réponse tumorale obtenue initialement, 68 % de patients dont la maladie cervicale était contrôlée à deux ans, une survie moyenne de 12 mois. La survenue de métastases a été la cause du décès de la plupart des malades [39] ;

- doxorubicine en monothérapie à la dose fixe de 20mg en perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant trois semaines avec radiothérapie hyperfractionnée concomitante (1 à 1,6 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 46 Gy) ± chirurgie, puis éventuelle reprise de la monochimiothérapie par doxorubicine. Cinquante-cinq patients consécutifs ont été traités entre 1984 à 1999, le taux de contrôle local de la tumeur thyroïdienne était de 60 % et cinq patients ont survécu plus de deux ans [17] ;

- polychimiothérapie concomitante à la radiothérapie pendant dix jours associant bléomycine 5 mg/j en intramusculaire, cyclophosphamide 200 mg/j en perfusion intraveineuse, 5fluoro-uracile 500 mg uniquement au deuxième jour + radiothérapie hyperfractionnée (total de 30–40 Gy sur trois à quatre semaines, en deux fractions quotidiennes) ± chirurgie. Une toxicité muqueuse sévère est survenue chez neuf patients sur les 25 traités avec ce schéma. Une réponse objective a été observée chez 15 des 20 patients évaluable. Quatre patients ont survécu plus de trois ans, tous les survivants étant ceux qui avaient pu être opérés [40] ;

- polychimiothérapie par doxorubicine 60 mg/m² à j1 et cisplatine 120 mg/m² à j1 toutes les quatre semaines + radiothérapie hyperfractionnée s'intercalant entre le deuxième et troisième cycle de chimiothérapie (1,25Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 40 Gy/ avec surimpression du lit tumoral jusqu'à 50–55 Gy) ± chirurgie. Des résultats encourageants sont obtenus, surtout chez les 26 patients non métastatiques avec une réponse complète maintenue pour neuf d'entre eux, une survie moyenne de dix mois pour l'ensemble des 33 malades traités entre 1990 et 2000, et une survie jusqu'alors inégalée chez 27 % des patients, ainsi, traités trois ans après leur prise en charge [34].

Une prise en charge palliative des patients ayant un cancer anaplasique thyroïdien est souvent nécessaire. Certains malades ne sont pas en mesure de bénéficier de ces combinaisons thérapeutiques en raison d'une altération majeure de l'état général dès le diagnostic, d'autres porteurs de tumeurs chimiorésistantes ou radiorésistantes voient leur maladie progresser rapidement sous traitement. En cas d'évolution cervicale compressive, il faut prendre en charge une dyspnée angoissante pour le malade et son entourage. L'oxygénothérapie est proposée à visée symptomatique. Les corticoïdes peuvent diminuer l'œdème péri-tumoral, ils sont recommandés dans la lymphangite carcinomateuse. Les benzodiazépines à demi-courte *per os* (lorazepam, bromazepam, alprazolam) ou injectables (midazolam) peuvent être utilisées pour diminuer l'anxiété du patient. S'il existe des sécrétions bronchiques abondantes, on propose de réduire les apports hydriques et de discuter le recours à un anticholinergique par voie sous-cutanée (scopolamine hydrobromide, atropine). En cas de dyspnée asphyxique, la prescription de morphine associée à celle des benzodiazépines réduit la fréquence respiratoire.

Pronostic

Les facteurs de meilleur pronostic sont : un âge inférieur à 60 ans, le sexe féminin, une tumeur de moins de 5–6 cm, une maladie localisée, et un état général conservé [1,14,18,20]. Dans toutes les études rétrospectives, l'extension métastatique apparaît comme étant l'élément pronostique le plus défavorable. Un tableau cervical aigu ainsi que l'existence de signes inflammatoires avec polynucléose inférieure à 10 000 éléments par millimètre cube ont été également retenus comme facteurs de mauvais pronostic [22].

La survie moyenne est de quatre à neuf mois, mais de rares malades ont une survie supérieure à deux ans [14]. Traditionnellement le diagnostic d'épithélioma anaplasique est à remettre en cause lorsque la survie excède un an, même si les prises en charge thérapeutiques actuelles ont amélioré le pronostic.

Perspectives thérapeutiques

La mortalité dramatique du cancer anaplasique de la thyroïde et l'insuffisance des thérapies conventionnelles imposent la recherche de nouvelles voies thérapeutiques. L'évolution des connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire a permis d'identifier un certain nombre des phénomènes moléculaires altérés dans les cellules tumorales anaplasiques thyroïdiennes par rapport au tissu thyroïdien sain. Les applications thérapeutiques des approches ciblées font leur entrée en cancérologie thyroïdienne avec des résultats prometteurs. Certains traitements visent à restaurer la différenciation cellulaire, à bloquer l'action d'oncogènes anormalement activés. D'autres inhibent spécifiquement le récepteur de l'EGF anormalement surexprimé ou l'angiogenèse tumorale. Les travaux publiés concernent des agents thérapeutiques encore en développement ou déjà commercialisés.

L'altération ou la perte d'expression du gène *p53* favorise la dédifférenciation des cancers papillaires ou vésiculaires vers une forme anaplasique. La réexpression de *p53* par thérapie génique bloque le cycle cellulaire des cellules tumorales de cancer anaplasique, mais sans induire d'apoptose. Chez la souris athymique, la transfection du gène *p53* sauvage dans des xénogreffes de tumeurs anaplasiques a résulté en une limitation de la croissance tumorale et une augmentation de l'efficacité de la doxorubicine [41]. Ces résultats sont susceptibles d'être améliorés par l'adjonction d'un inhibiteur d'histone déacétylase redifférenciant la cellule tumorale [42].

La manumycine est un inhibiteur de la farnésyl transférase qui permet de bloquer la fonction de *RAS*, fréquemment mutée et activée dans les cancers thyroïdiens peu différenciés. Elle a des propriétés antiprolifératives *in vitro* et *in vivo* contre les cellules tumorales anaplasiques thyroïdiennes. L'addition du paclitaxel à la manumycine permet d'obtenir une synergie d'action antitumorale sans toxicité conjuguée [43].

La combrestatine A4 est une molécule présentant une analogie structurale avec la colchicine qui possède à la fois des propriétés cytotoxiques et antiangiogéniques par son action sur la tubuline des cellules endothéliales. Une réponse tumorale complète a été constatée chez un homme de 55 ans présentant un cancer anaplasique métastatique inclus dans un essai clinique de phase I utilisant la combrestatine A4 phosphate à la dose 60 mg/m² en perfusion de dix minutes après seulement deux cycles de traitement, espacés de 21 jours [44,45]. Deux essais cliniques de phase II sont actuellement ouverts aux États-Unis testant l'intérêt thérapeutique de la combrestatine chez les patients atteints de cancers thyroïdiens anaplasiques. Dans ces essais, la combrestatine est utilisée en association avec la radiochimiothérapie (doxorubicine–cisplatine) dans les maladies limitées à la région cervicale et administrée seule en cas de maladie métastatique.

Enfin, on explore également l'inhibition de la voie du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R). Ce récepteur à l'EGF est surexprimé dans nombre de tumeurs malignes et associé à un pronostic défavorable. Son expression est également augmentée dans les lignées cellulaires de cancer anaplasique et de cancer papillaire de mauvais pronostic. L'inhibiteur de tyrosine kinase ZD1839 (gefitinib, Iressa®) dirigé contre le domaine tyrosine kinase du récepteur à l'EGF a démontré une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* contre les cellules tumorales anaplasiques thyroïdiennes par un effet antiprolifératif et par promotion de l'apoptose [46]. Dans une étude de phase I testant chez 18 malades à un stade avancé de leur cancer, l'association du docetaxel au gefitinib à doses croissantes, deux réponses tumorales partielles ont été notées, dont une, chez le seul malade de la série porteur du cancer anaplasique de la thyroïde [47]. L'utilisation combinée de deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le gefitinib et l'imatinib (STI571, Glivec®) potentialise l'effet cytostatique contre les lignées cellulaires tumorales de cancer anaplasique [48].

Conclusion

L'approche thérapeutique des cancers anaplasiques s'est modifiée en quelques décennies. Le traitement chirurgical des goitres a diminué l'incidence de ces cancers, l'accès au diagnostic cytologique préopératoire permet parfois une prise en charge précoce, au stade des foyers anaplasiques intrathyroïdiens émergents au sein de cancers différenciés. Les traitements combinés redonnent une place

à la chirurgie. La radiothérapie peut apporter un bénéfice en préopératoire avec un schéma d'intensification de doses. Le paclitaxel est une alternative intéressante aux polychimiothérapies à base de doxorubicine.

Le pronostic de ces cancers, surtout en cas de métastases, reste pourtant sombre. Seuls les malades pris en charge au stade de maladie localisée peuvent espérer une survie meilleure au prix d'un traitement lourd. C'est pourquoi il faut insister sur l'importance d'une mise en œuvre thérapeutique rapide en milieu spécialisé.

On espère beaucoup des dérivés de la combrestatine A4, des inhibiteurs de tyrosine kinase et des inhibiteurs de farnésyl transférase qui ont montré des résultats prometteurs au stade expérimental et dont la place et le mode d'utilisation resteront à définir par rapport aux thérapies conventionnelles.

La meilleure approche des cancers anaplasiques est préventive, consistant précocement en la thyroïdectomie des goitres dès qu'ils sont symptomatiques, évolutifs, comportant des nodules cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspects.

Références

- [1] Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. 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;79:564–73.
- [2] Schlumberger MP. Thyroid tumors. In: Anaplastic thyroid carcinoma. Paris: Nucleon; 2003.
- [3] Lampertico P. Anaplastic (sarcomatoid) carcinoma of the thyroid gland. *Semin Diagn Pathol* 1993;10:159–68.
- [4] Crile Jr G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer* 1957;10:1119–37.
- [5] Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66:321–30.
- [6] Williams ESD. Thyroid cancer: pathologic and natural history. *Cancer Res* 1980;73:47–55.
- [7] Are C, Saha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13:453–64.
- [8] Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, *et al.* High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989;4:159–64.
- [9] Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della Porta G, Pierotti MA. Gene *p53* mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1993;91:1753–60.
- [10] Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the *p53* gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993;91:179–84.
- [11] Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, *et al.* Unique association of *p53* mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992;52:1369–71.
- [12] Battista S, Martelli ML, Fedele M, Chiappetta G, Trapasso F, De Vita G, *et al.* A mutated *p53* gene alters thyroid cell differentiation. *Oncogene* 1995;11:2029–37.
- [13] Takano T, Ito Y, Hirokawa M, Yoshida H, Miyauchi A. BRAF V600E mutation in anaplastic thyroid carcinomas and their accompanying differentiated carcinomas. *Br J Cancer* 2007;96:1549–53.
- [14] McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028–34.
- [15] Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:78–83.

- [16] Basaria S, Udelsman R, Tejedor-Sojo J, Westra WH, Krasner AS. Anaplastic pseudothyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:553–5.
- [17] Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848–53.
- [18] Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Pogacnik A, Grazio-Frkovic S, Auersperg M. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid: a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:203–8.
- [19] Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1996;40:953–8.
- [20] Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2000;11:1083–9.
- [21] Sarlis NJ. Expression patterns of cellular growth-controlling genes in non-medullary thyroid cancer: basic aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:183–96.
- [22] Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001;25:617–22.
- [23] Brignardello E, Gallo M, Baldi I, Palestini N, Piovesan A, Grossi E, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156:425–30.
- [24] Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135–58.
- [25] Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, *et al.* Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996;18:36–41.
- [26] Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:260–4.
- [27] Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303–10.
- [28] Shimaoka K, Schoenfeld DA, De Wys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–60.
- [29] Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:405–7.
- [30] De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, *et al.* Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991;14:475–80.
- [31] Satake S, Sugawara I, Watanabe M, Takami H. Lack of a point mutation of human DNA topoisomerase II in multidrug-resistant anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Cancer Lett* 1997;116:33–9.
- [32] Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CAT-CHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587–94.
- [33] Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994;74:1348–54.
- [34] De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, *et al.* Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137–43.
- [35] Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ. The effect of surgery and radiotherapy on out-

come of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57–64.

[36] Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, *et al*. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001;91:2335–42.

[37] Lu WT, Lin JD, Huang HS, Chao TC. Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma ? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:728–31.

[38] Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, *et al*. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:245–8.

[39] Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372–5.

[40] Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Lävåg T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1428–31.

[41] Nagayama Y, Yokoi H, Takeda K, Hasegawa M, Nishihara E, Namba H, *et al*. Adenovirus-mediated tumor suppressor *p53* gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4081–6.

[42] Imanishi R, Ohtsuru A, Iwamatsu M, Iioka T, Namba H, Seto S, *et al*. A histone deacetylase inhibitor enhances killing of undifferentiated thyroid carcinoma cells by *p53* gene therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4821–4.

[43] Xu G, Pan J, Martin C, Yeung SC. Angiogenesis inhibition in the *in vivo* antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1769–77.

[44] Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, *et al*. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002;62: 3408–16.

[45] Randal J. Antiangiogenesis drugs target specific cancers, mechanisms. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):520–2.

[46] Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, Younes MN, Doan D, Yigitbasi OG, *et al*. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10: 8594–602.

[47] Fury MG, Solit DB, Su YB, Rosen N, Sirotnak FM, Smith RP, *et al*. A phase I trial of intermittent high-dose gefitinib and fixed-dose docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:467–75.

[48] Kurebayashi J, Okubo S, Yamamoto Y, Ikeda M, Tanaka K, Otsuki T, *et al*. Additive antitumor effects of gefitinib and imatinib on anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:460–70.

Annales d'Endocrinologie 69 : 174–180