



PARTICULARITÉS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES CARCINOMES ANAPLASIQUES DE LA THYROÏDE

CLINICAL AND THERAPEUTIC PARTICULARITIES OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA

S. Nefzaoui, N. Romdhane, M. Sarray, R. Fradi, I. Zoghalmi, D. Chiboub, I. Hariga, C. Mbarek Service
d'ORL et de chirurgie cervico-faciale de l'hôpital Habib Thameur. Tunis

RESUME

But: Etudier les particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques des carcinomes anaplasiques de la thyroïde.

Méthodes: Etude rétrospective descriptive portant sur vingt patients pris en charge pour carcinome anaplasique de la thyroïde sur une période de vingt et un ans allant de janvier 1998 à décembre 2018.

Résultats: L'âge moyen de nos patients était de 60 ans. Le délai moyen de consultation était de 41,5 mois avec des extrêmes allant de deux mois à 20 ans. Dix-huit patients ont consulté devant l'apparition d'une tuméfaction basi-cervicale antérieure augmentant rapidement de taille. Une patiente nous a été adressée pour dyspnée récente. L'apparition de polyadénopathies a constitué le motif de consultation dans un autre cas. Trois patients avaient une dysphonie. La tuméfaction était de consistance dure dans 85% des cas. L'examen physique a objectivé des adénopathies chez dix patients. Une paralysie d'une corde vocale a été retrouvée dans cinq cas et une diminution de la mobilité d'une corde vocale a été notée dans trois cas. La cytoponction thyroïdienne échoguidée a été pratiquée dans huit cas objectivant un carcinome indifférencié dans six cas. Une intervention chirurgicale était pratiquée au bout d'une semaine en moyenne. On a pratiqué une biopsie pour sept patients ayant une tumeur inextirpable. Une thyroïdectomie a été pratiquée dans treize cas. Tous nos patients ont été adressés pour radiothérapie. L'évolution était fatale dans tous les cas. La durée moyenne de survie dans notre série était de 4 mois avec des extrêmes entre un et six mois.

Conclusion: Le carcinome anaplasique de la thyroïde est une tumeur rare, mais agressive. Malgré les multiples modalités thérapeutiques envisagées, son pronostic reste fâcheux avec une survie ne dépassant quelques mois.

Mots-clés: Carcinome Thyroïdien, Anaplasique, Chirurgie, Radiothérapie, TDM

ABSTRACT

Aim: To study the clinical, therapeutic and evolutive features of anaplastic thyroid carcinoma.

Methods: Retrospective, descriptive study about twenty patients managed for anaplastic thyroid carcinoma over a twenty-one-year period from January 1998 to December 2018.

Results: The middle age of our patients was 60 years old. The mean time to consultation period was 41.5 months with extremes ranging from two months to 20 years. Eighteen patients presented with the complaint of rapidly growing thyroid gland mass. One patient was referred for recent dyspnea. The appearance of polyadenopathy was the reason for consultation in another case. Three patients had dysphonia. The swelling was hard in 85% of cases. Physical examination revealed cervical lymph nodes enlargement in ten patients. Vocal cord paralysis was found in five cases and decreased vocal cord mobility was noted in three cases. Ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration was performed in eight cases, showing undifferentiated carcinoma in six cases. Surgery was performed within an average of one week. Biopsy was performed in seven patients with unresectable tumors. Thyroidectomy was performed in thirteen cases. All our patients were referred for radiotherapy. The evolution was fatal in all cases. The mean survival time in our series was 4 months with extremes between one and six months.

Conclusion: Anaplastic thyroid carcinoma is a rare but aggressive tumor. Despite the multiple therapeutic modalities considered, its prognosis remains poor with a median survival of few months.

Key words: Thyroid carcinoma, Anaplastic, Surgery, Radiotherapy, CT

INTRODUCTION

Le carcinome anaplasique (CA) de la thyroïde est une variété rare et très agressive de carcinome thyroïdien. Il représente 3.6% des tumeurs malignes de la thyroïde

[1]. Il prédomine largement chez les sujets âgés, avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie [2]. Son pronostic est mauvais avec un taux de survie à 1 an ne dépassant pas les 20% [1]. A l'opposé des



cancers différenciés de la thyroïde pour lesquels la chirurgie et l'irathérapie donnent de très bons résultats avec un excellent pronostic, la prise en charge des CA pose un problème quant à son agressivité et la pauvreté des moyens thérapeutiques.

A travers notre étude, confrontée aux données de la littérature, nous allons étudier les particularités cliniques et évolutives de ces tumeurs ainsi que ses modalités thérapeutiques.

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients diagnostiqués et pris en charge pour un carcinome anaplasique de la thyroïde, pendant une période de vingt et un ans allant de janvier 1998 à décembre 2018.

RESULTATS

Nous avons colligé 20 cas de CA parmi un nombre total de 1330 cancers thyroïdiens traités au cours de la même période ; soit un pourcentage de 1.5%. L'incidence de cette pathologie dans notre série était de 1 cas/an. Une prédominance féminine a été notée avec 14 femmes et six hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 60 ans avec des extrêmes de 32 et 76 ans. Le délai moyen de consultation était de 41,5 mois avec des extrêmes de deux mois et 20 ans. Aucun antécédent de carcinome thyroïdien familial ou personnel d'irradiation cervicale n'a été relevé chez nos patients. L'apparition d'une tuméfaction basi-cervicale antérieure augmentant rapidement de taille a constitué le motif principal de consultation dans 18 cas. Un patient a consulté pour dyspnée récente et un autre a consulté pour des polyadénopathies cervicales. A l'admission, cinq patients avaient des signes de compression locale représentés par une dysphonie dans trois cas et une dyspnée haute dans deux cas. Aucun de nos malades ne décrivait de signes de dysthyroïdie. L'examen cervical a objectivé un goitre thyroïdien dans tous les cas (Figure 1). La taille moyenne était de 5.2cm [4-10cm]. Le pôle inférieur n'était pas perçu dans trois cas. Une douleur à la palpation a été notée chez deux malades et une consistance dure chez 17 malades. Dans un cas, on a noté la présence d'une perméation cutanée (Figure 2).



Figure 1: Patientte présentant un goitre multinodulaire prédominant à droite.



Figure 2: Patientte présentant un orifice de perméation en regard de la région thyroïdienne.

L'examen des aires ganglionnaires cervicales a objectivé des adénopathies chez 10 patients qui étaient de siège unilatéral dans quatre cas et bilatéral dans six cas. L'adénopathie était unique dans deux cas. Les adénopathies étaient de siège jugulocarotidien dans dix cas, accompagnée d'adénopathie spinale dans un cas et sus claviculaire dans un cas. L'endoscopie laryngée a révélé une paralysie d'une corde vocale dans cinq cas et une diminution de la mobilité d'une corde vocale dans trois cas. L'échographie cervicale réalisée chez tous les patients a montré un nodule unique dans deux cas et un goitre multinodulaire dans 18 cas. L'atteinte était bilatérale dans 16 cas et unilatérale dans 4 cas. Les nodules les plus suspects étaient classés EUTIRADS 5 dans six cas, EUTIRADS 4 dans dix cas et EUTIRADS 3 dans quatre cas mais avec une taille importante et effet de compression incitant à la chirurgie. Les principales caractéristiques échographiques suggestives de malignité relevées dans la description de ces nodules étaient le caractère hypoéchogène retrouvés chez 13 patients (65%), suivi par les microcalcifications (20%) et les contours irréguliers (15%). L'échographie a permis aussi de détecter la présence d'adénopathies cervicales suspectes dans douze cas: les plus volumineuses étaient jugulocarotidiennes moyennes de 20 et 22 mm dans deux cas et sous digastriques de 4 cm dans un cas. Le caractère suspect a été retenu devant l'aspect rond dans dix cas, la présence de microcalcifications dans trois cas et la perte du hile central dans deux cas. L'aspect des ADP était similaire à la thyroïde 'thyroïd like' dans un cas. La cytoponction thyroïdienne échoguidée a été pratiquée dans huit cas objectivant un carcinome indifférencié dans six cas et elle était non contributive dans deux cas. La cytoponction d'une adénopathie cervicale suspecte a été réalisée dans deux cas et a conclu à la présence de cellules tumorales suspectes. La tomodensitométrie (TDM) a été pratiquée d'emblée dans dix-huit cas et en post opératoire dans deux cas. Elle a mis en évidence un processus tumoral au dépend de la thyroïde de structure solide hétérogène faiblement rehaussé après injection de produit de



contraste (PDC). La taille moyenne était de 6,2 cm. On a noté la présence de microcalcifications dans deux cas. La tumeur refoulait la trachée et le larynx dans seize cas (Figure 3). La TDM a permis aussi de relever la présence d'ADP suspectes chez douze patients dont la taille moyenne de la plus volumineuse était de 28mm. Ces adénopathies intéressaient le secteur latéral dans dix cas et le secteur central et médiastinal dans deux cas. Des nodules pulmonaires évoquant des métastases ont été objectivés dans deux cas (Figure 4). Le bilan hormonal thyroïdien était sans anomalies chez tous nos patients.

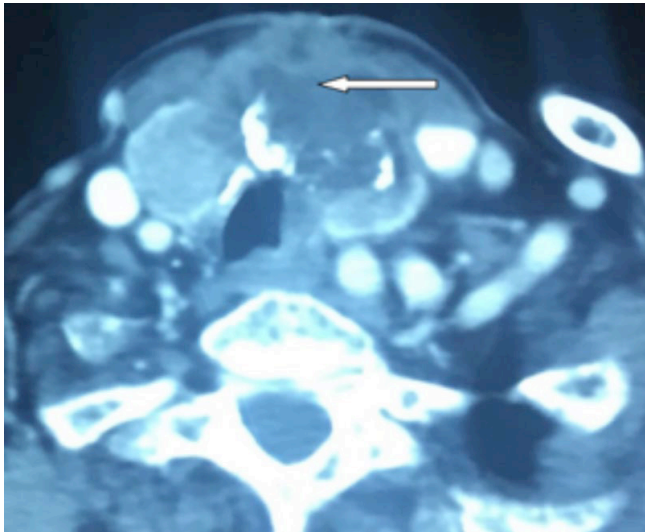


Figure 3: TDM en coupe axiale montrant une tumeur thyroïdienne avec infiltration des tissus sous cutanés en antérieur.

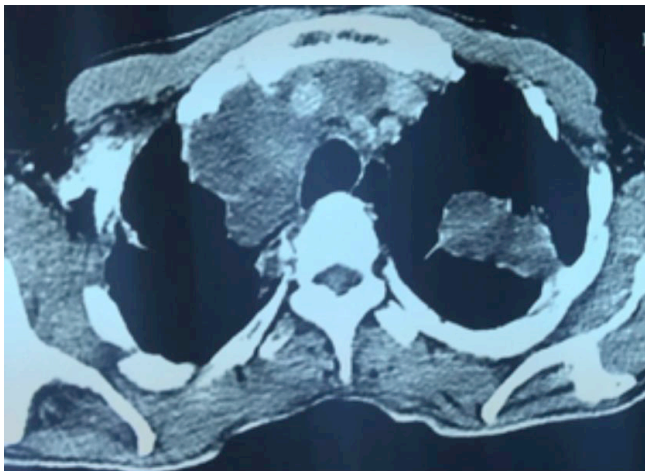


Figure 4: TDM en coupe axiale montrant une métastase au niveau du poumon gauche.

La prise en charge était au bout de 24 heures pour la patiente qui présentait une dyspnée et dans un délai moyen d'une semaine dans les autres cas. Nous avons réalisé une panendoscopie première dans six cas qui n'a pas montré de lésion suspecte. Nous avons pratiqué une biopsie de la tumeur avec une trachéotomie dans sept cas car la masse était inextirpable et très infiltrante par rapport aux muscles adjacents, à l'axe vasculaire et à l'axe aérodigestif. Une thyroïdectomie totale a été réalisée dans les autres cas. En per opératoire, la

tumeur était dure, friable et blanchâtre dans douze cas. La chirurgie était complète dans neuf cas et incomplète dans quatre cas laissant en place une partie de la tumeur en regard du nerf récurrent dans deux cas et en regard de la carotide dans deux cas. La chirurgie incomplète était associée à une trachéotomie dans deux cas. Ainsi neuf patients dans notre série ont eu une trachéotomie qui était définitive. Trois patients ont eu une jéjunostomie devant le volume important de la tumeur et la compression de l'œsophage. Le curage médiastino-récurrentiel (CMR) bilatéral a été réalisé systématiquement tant que les conditions locales le permettaient et ceci dans dix cas: les neuf cas de chirurgie complète et un cas de chirurgie incomplète. Un curage fonctionnel emportant les secteurs II, III et IV a été réalisé dans neuf cas: sept cas de chirurgie complète et deux cas de chirurgie incomplète. Il était bilatéral dans un cas. Il était motivé par la présence d'adénopathies cliniques ou radiologiques suspectes. L'examen anatomopathologique extemporané a été fait dans tous les cas. Il était en faveur du carcinome anaplasique dans dix cas. Un carcinome indifférencié a été évoqué dans huit cas, un carcinome peu différencié dans un cas et un carcinome médullaire dans un cas. En post-opératoire, nous avons observé un cas d'hématome qui a été évacué en urgence. Nous n'avons pas noté de cas de paralysie récurrentielle post opératoire. Une hypocalcémie a été retrouvée dans trois cas. Aucune complication du curage latéral n'a été révélée. L'examen histologique définitif a permis de confirmer le diagnostic de carcinome anaplasique chez tous nos patients. La taille tumorale moyenne était de 6,2 cm avec des extrêmes de 2,5 et 11cm. La nécrose était toujours présente (Figure 5). On a noté la présence de nombreuses mitoses (>3 mitoses/10CFG) dans dix-huit cas (Figure 6). Les cellules tumorales étaient fusiformes dans sept cas, à cellules géantes dans cinq cas et à cellules polymorphes dans huit cas. Un foyer de carcinome différencié associé était présent dans huit cas, (papillaire dans cinq cas et vésiculaire dans trois cas). L'effraction de la capsule thyroïdienne a été observée chez tous les patients et était associée à une extension aux tissus périthyroïdiens dans dix-neuf cas. Des embolies vasculaires ont été observées dans tous les cas (Figure 7).

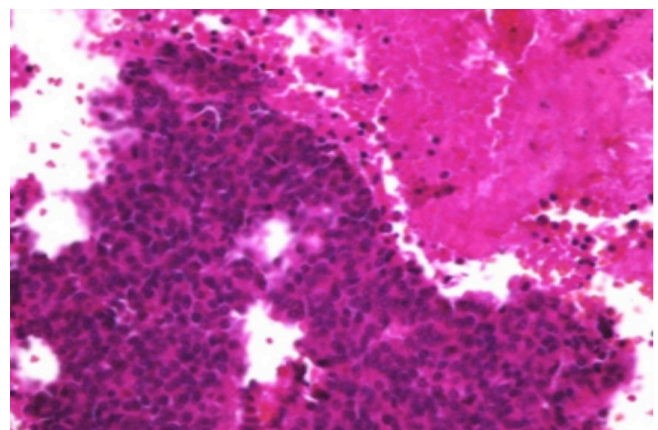


Figure 5: (HE x 100): nécrose tumorale étendue (étoile).

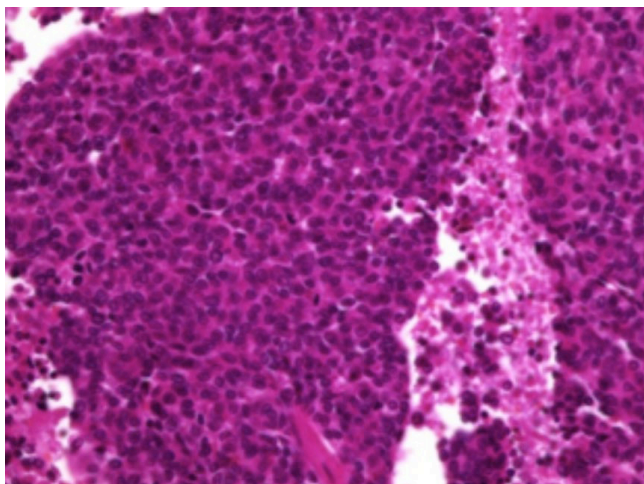


Figure 6: (HE x 100) Prolifération indifférenciée, avec des noyaux atypiques et une activité mitotique élevée (flèche).

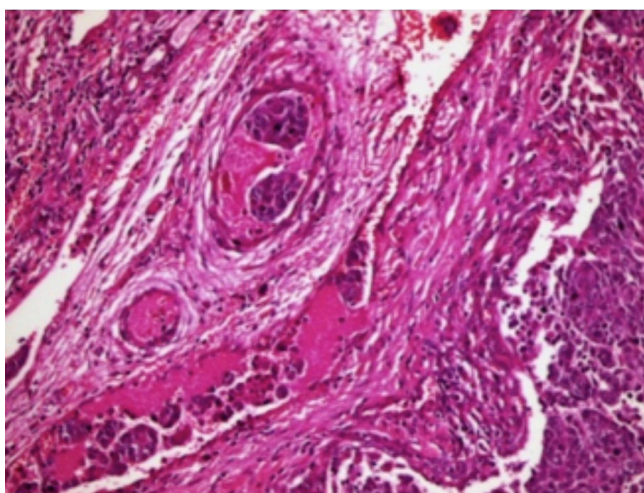


Figure 7: (HE x 40): Invasion vasculaire (flèche).

A l'immunohistochimie, les marqueurs Thyroglobuline et TTF1 étaient toujours négatifs. Les cytokératines étaient positives dans sept cas et le PAX 8 était positif dans treize cas. L'envahissement ganglionnaire des secteurs central et latéral était retrouvé respectivement dans huit et six cas. Nous avons classé tous nos patients selon la classification TNM 2017. La tumeur était classée T3a dans un cas, T3b dans huit cas, T4a dans dix cas et T4b dans un cas. Dans notre série, nous avons dix cas classés N1b et dix cas classés N1a. Deux patients avaient d'emblée une métastase pulmonaire (M1). Ainsi on a eu 2 patients classés en stade IVC, neuf patients classés en stade IVB et neuf patients classés en stade IVA. En post opératoire, six patients ont été perdus de vue et trois patients sont décédés après la chirurgie. Après discussion en réunion multidisciplinaire, onze patients ont eu une radiothérapie et seulement deux ont eu une chimiothérapie. Le protocole standard pour onze patients était 5 séances de radiothérapie par semaine à la dose de 2 Gy par séance sur la région cervicale (loge thyroïdienne et aires ganglionnaires) et médiastin supérieur. Le total était entre 45 et 66 Gy faisant entre 22 et 33 séances. Six patients sont décédés avant de

totaliser la cure et seulement deux ont eu la totalité de la dose. Deux patients ont eu chacun deux cures de chimiothérapie concomitante à base de doxorubicine et cisplatine. Ces deux patients avaient un état général qui le permettait. Ils ont eu une chirurgie complète et ils présentaient une métastase pulmonaire au bilan d'extension. L'évolution était fatale dans tous les cas. La durée moyenne de survie dans notre série était de 4 mois avec des extrêmes entre un et six mois (Tableau I).

Tableau I: Attitudes thérapeutiques et survie.

Geste thyroïdien	Nombre de cas	Radiothérapie	Chimiothérapie	Survie (mois)
Biopsie thyroïdienne	7	Oui 3	0	2
		Non 4	7	1
Thyroïdectomie totale	9	Oui 6	2	6
		Non 3	7	5
Exérèse incomplète	4	Oui 2	0	3,5
		Non 2	4	2

DISCUSSION

Les cancers anaplasiques de la thyroïde représentent la forme finale de dédifférenciation des tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire. Ils constituent moins de 2% de l'ensemble des cancers thyroïdiens et leur incidence annuelle est estimée à deux cas par million d'habitants par an [3,4]. Son incidence est en baisse grâce à la prise en charge précoce des nodules suspects à l'échographie [5]. Dans notre série et sur une période de vingt et un ans, le carcinome anaplasique représentait 1,5% de l'ensemble des cancers thyroïdiens avec une incidence d'un cas par an. Il prédomine largement chez les sujets âgés avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie. Il peut toutefois toucher des sujets moins âgés [6]. Une prédominance féminine est fréquemment retrouvée [5]. Devant l'absence de ressources thérapeutiques efficaces, l'identification de tout facteur de risque potentiel de CA peut aider à établir une stratégie permettant de prévenir sa malignité ou de le détecter à un stade précoce. Sur une étude cas/témoins portant sur 126 patients atteints de CA et 252 témoins appariés individuellement par le sexe, l'âge et le lieu de résidence, une analyse de régression logistique multivariée a révélé qu'un faible niveau d'éducation (odds ratio [OR] 1.42, [IC 1.09–1.86]), le groupe sanguin de type B (odds ratio 2.41, [IC 1.03–5.66]) ou un goitre (odds ratio 25–33, [IC 5.66– 126.65]) étaient associés à un risque plus élevé de carcinome anaplasique [7]. L'association entre le niveau d'éducation et le carcinome anaplasique pourrait s'expliquer par des biais telles que l'accès aux soins et une moindre sensibilisation à la santé, qui déclenchent des troubles thyroïdiens négligés susceptibles d'être liés à un risque accru de pathogenèse de CA ; toutefois,



L'explication biologique de l'association entre le CA et le groupe sanguin reste incertaine. La carence iodée facteur de prédisposition connu de goitre thyroïdien, pourrait aussi être un facteur de risque de survenue de CA, cette hypothèse est soutenue par la diminution d'incidence de CA dans certains pays après les stratégies d'iodation de sel [8,9]. Ma et al, en se basant sur trois études, ont rapporté un risque relatif de CA chez les sujets obèses de 1.93 ([IC 1.23– 3.03], $p = 0.004$) par rapport aux sujets maigres [10]. Le rôle de la stimulation prolongée par la TSH et ainsi une hypothyroïdie prolongée, de la radiothérapie ou d'un traitement par l'iode 131 a parfois été évoqués comme facteurs favorisant l'apparition d'un carcinome anaplasique de la thyroïde [11,12]. Une faible proportion de CA semble provenir de la transformation et de la différenciation d'un carcinome papillaire ou vésiculaire sous-jacent [13]. L'âge supérieur à 60 ans (OR 4.87; [IC 1.17–20.37]) et la mutation TERT (OR 39.48; [IC 7.93–196.56]) seraient des facteurs de risque de différenciation [14]. Les mutations du gène RAS sont détectées avec une fréquence analogue à celle des autres tumeurs différenciées [15]. 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 [14]. Cliniquement, 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 [16]. A l'examen physique, la taille moyenne de la tumeur rapportée est de 8 cm. La thyroïde est généralement de consistance dure à la palpation. La disparition de la mobilité lors de la déglutition et l'envahissement cutané sont présents dans 90% des cas [17,18]. Une invasion extracapsulaire et ganglionnaire ainsi que de métastases à distance sont fréquemment retrouvées au moment du diagnostic. Des métastases ganglionnaires sont présentes dans plus de la moitié des cas. Des métastases à distance sont détectables chez 20 à 50% des patients et se développent rapidement, au niveau du poumon (80% des cas), parfois des os, du cerveau [13]. Dans notre étude, on a objectivé cliniquement des adénopathies chez dix patients et des métastases pulmonaires à l'imagerie chez deux patients. Une fibroscopie pharyngolaryngée doit être faite et permettra d'évaluer la mobilité des cordes vocales [13]. Le diagnostic de carcinome anaplasique doit être évoqué chez tout 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 [18,19]. L'échographie cervicale n'est pas spécifique, mais permet de suspecter une tumeur maligne. Elle met en évidence une lésion d'origine thyroïdienne 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 aussi la topographie des adénopathies et permet de guider la ponction cytologique ou le prélèvement biopsique dans des zones tissulaires non nécrotiques [19,20]. Dans notre étude, le caractère hypoéchogène et irrégulier des lésions était noté respectivement dans 65% et 95% des cas. La cytoponction thyroïdienne permet de poser le diagnostic positif de CA dans la majorité des cas (>60%) [21]. Elle est d'une très grande valeur diagnostique aussi bien pour la lésion thyroïdienne que pour les adénopathies. Cette sensibilité est d'autant plus importante que le prélèvement est fortement cellulaire. Le diagnostic cytologique reste techniquement difficile en cas de variant paucicellulaire [22]. Toutefois et malgré son efficacité diagnostique, l'examen cytologique ne dispense pas au moindre doute de la biopsie chirurgicale, indispensable à l'affirmation du cancer indifférencié et à l'exclusion notamment d'un lymphome [23]. La certitude diagnostique est un préalable indispensable à la lourde prise en charge oncologique. A l'examen macroscopique, il s'agit d'une tumeur volumineuse, très infiltrante avec envahissement fréquent des tissus adjacents et des remaniements nécrotiques. A l'examen microscopique, l'aspect histologique est très variable. Les cellules tumorales sont très atypiques et très peu différenciées voire indifférenciées. Les atypies nucléaires sont majeures. La prolifération cellulaire est importante avec un haut index mitotique (>1 mitose par hpf) et un Ki-67 élevé (>30%). L'absence de prolifération tumorale doit faire évoquer d'autres diagnostics [24]. A l'immunohistochimie, les cellules tumorales ont le profil suivant: p53 +, Thyroglobuline -, TTF1-, PAX8 +, CD45 - (ce qui différencie une tumeur anaplasique d'un lymphome) et les cytokeratines sont souvent présents [24]. Elle est à noter aussi la haute prévalence des mutations des gènes TERT, p53 et BRAF (retrouvée dans 70% des cas) [25]. Jusqu'à ce jour, il n'a été trouvé aucune altération génomique spécifique de carcinome anaplasique. 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 [26]. 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 [27]. Dans notre étude, un foyer de carcinome différencié associé était présent dans huit cas, il était de type papillaire dans cinq cas et vésiculaire dans trois cas. En cas de suspicion clinique, le diagnostic et le bilan d'extension doivent être obtenus dans les plus brefs délais car il s'agit d'une urgence thérapeutique. L'échographie cervicale permet de suspecter une tumeur maligne de la thyroïde et d'évaluer les aires ganglionnaires cervicales. Le bilan comportera aussi une évaluation de la fonction thyroïdienne (TSH et



FT4), un bilan phosphocalcique et un bilan hépatique dans le cadre d'un bilan préthérapeutique [13]. Seize à 30% des patients avec CA présentent une hyperleucocytose qui serait la conséquence d'une sécrétion tumorale de lymphokines [28]. Une TDM cervicale avec injection de produit de contraste doit être réalisée pour mieux explorer l'extension aux structures tissulaires avoisinantes (trachée, œsophage, axes vasculaires et muscles) et pour planifier la stratégie opératoire. La recherche de métastase à distance se fait au mieux par un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ou à défaut par une imagerie par résonance magnétique (IRM) [13]. En cas de disponibilité, le PET SCAN avec FDG du corps entier reste le meilleur moyen pour rechercher des métastases [29]. La scintigraphie osseuse et l'imagerie cérébrale (IRM ou TDM à défaut) sont indiquées en cas de signes d'appel clinique [13]. Dans notre étude, aucun patient n'a eu de scintigraphie osseuse car on n'a pas eu de signe d'appel ostéo-articulaire. On n'a pas complété par le PET-scan par manque de disponibilité. Etant donné leur grande agressivité, les carcinomes anaplasiques sont classés d'emblée en stade IV (A, B ou C) (AJCC). Les lésions n'ayant pas dépassé le parenchyme thyroïdien et en l'absence d'atteinte ganglionnaire et à distance, sont classées en stade IVA (T1-T3a, N0, M0). Les lésions ayant dépassé la capsule thyroïdienne (T3b, T4) ou ayant donné une atteinte ganglionnaire locorégionale (\geq N1) sans métastases à distance sont classées en stade IVB. En cas de métastase à distance, la lésion est classée en stade IVC [30]. La prise en charge doit être rapide pour deux raisons: le temps de dédoublement de la tumeur est extrêmement court et le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie. Le but est soit palliatif ou curatif en prenant en considération les moyens thérapeutiques disponibles, le stade de la maladie, les comorbidités du patient et ses souhaits. Il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. Une fois le pronostic et les options thérapeutiques sont bien éclairés, une consultation est faite pour préciser au patient et à ses proches une évaluation réaliste du pronostic [13]. Le recours à une trachéotomie est très commun chez ces malades atteignant 40% dans la série de Tashima [31] témoignant de l'atteinte fréquente des voies aériennes. Cette atteinte peut être due à une compression voire invasion laryngée ou trachéale, une paralysie laryngée ou un œdème laryngé post radique. Malgré que la trachéotomie permet de libérer les voies aériennes, elle reste associée à une diminution du taux de survie qui serait probablement expliquée par le stade avancé de la tumeur et le retard d'initiation de la radiochimiothérapie [32]. La laryngoscopie directe fait partie du bilan d'extension locorégional permettant de juger l'atteinte surtout de l'étage sous-glottique et des premiers anneaux trachéaux. On y rajoute une bronchoscopie et une œsophagoscopie en cas de signes cliniques ou anatomiques évoquant l'atteinte

trachéobronchique ou œsophagienne [13]. Les patients avec une tumeur localisée (stade IVA et IVB) peuvent s'offrir une résection complète si une exérèse tumorale carcinologiquement satisfaisante (R0/R1) peut être faite sans causer une morbidité importante. La plupart d'étude ont démontré qu'une résection tumorale (R0/R1) améliore le taux de survie sans ou avec un traitement adjuvant par chimio-radiothérapie [13]. Elle est en revanche inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe oesotrachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis. Le geste chirurgical consiste en une thyroïdectomie totale associée à un curage cervical central. Le curage cervical latéral n'est indiqué qu'en cas d'adénopathie suspectée objectivée cliniquement ou à l'imagerie [13]. L'exérèse tumorale radicale (laryngectomie, résection trachéale, atteinte de gros vaisseaux du cou) n'est pas recommandée devant le mauvais pronostic et doit être réservée à des cas bien sélectionnés. La chirurgie ne dispense pas du traitement complémentaire par radiochimiothérapie. D'après une méta-analyse incluant 1147 patients, il a été démontré que la radiothérapie adjuvante avec ou sans chimiothérapie après une chirurgie thyroïdienne (R0/R1) augmente le taux de survie comparativement à la chirurgie seule [33]. La dose recommandée de radiothérapie est de 45 à 64 Gy à raison de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine. Pour les patients avec des tumeurs aux stades IVA et IVB, l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie en post opératoire améliore le contrôle local et prolonge la survie [34]. Ainsi selon le dernier rapport de l'association américaine de thyroïde (ATA) 2021, il est recommandé chez les patients avec un bon état général ayant eu une résection R0 ou R1 de compléter par une chimio-radiothérapie concomitante post opératoire [13]. La chimiothérapie à proposer chez les patients en bon état général désireux d'un traitement agressif est à base de taxanes (paclitaxel ou docetaxel) associée ou non à des anthracyclines (doxorubicine) ou platine (cisplatine ou carboplatine) [13]. En cas de tumeur localement invasive jugée d'emblée inextirpable sans métastase à distance ou après une résection R2 chez un patient désirant recevoir une thérapie agressive, l'emploi d'une chimio-radiothérapie est indiqué et a montré son intérêt [18]. Si une réponse tumorale objective est obtenue, on peut compléter par un traitement chirurgical [35]. L'avantage théorique est de limiter très tôt le développement de métastases par un traitement systématique et d'accroître les possibilités d'une exérèse complète. En cas de tumeur métastatique chez un patient en bon état général, on peut proposer une chimiothérapie à base de taxanes seules ou en l'associant aux anthracyclines ou platines. La chirurgie de réduction tumorale ainsi qu'une trachéotomie et une gastrostomie sont parfois indiquées dans un but palliatif devant des signes de compression de l'axe aéro-digestif ou bien dans un but hémostatique [13]. Pour les métastases osseuses symptomatiques ou compressives pour la moelle épinière, une radiothérapie



décompressive palliative en association avec des biphosphonates est indiquée [13]. La participation à des essais thérapeutiques sont à encourager chez les patients ayant une tumeur non résécable ou en la présence de métastases chez un patient ne désirant pas recevoir une chimiothérapie conventionnelle [13]. Pour les patients porteurs d'une mutation BRAFV600E, la thérapie ciblée à base de dabrafenib-trametinib a prouvé son intérêt et permet en association à une radio-chimiothérapie d'obtenir un meilleur control de la maladie [36,37]. Le traitement adjuvant par radio-chimiothérapie doit être réalisé dès que le patient a récupéré de sa chirurgie. La plupart des auteurs recommandent un délai de 2 semaines pour la chimiothérapie et de 4 à 6 semaines pour la radiothérapie. Que ce soit dans un but curatif ou palliatif, le volume cible de la radiothérapie doit comporter la glande thyroïde ou le lit tumoral, les aires ganglionnaires cervicales II à V en bilatérale, les groupes ganglionnaires centraux VI et le médiastin supérieur.

Pour les cas de carcinome anaplasique découverts à l'examen anatomopathologique définitif, il est préférable de faire une totalisation thyroïdienne si une lobectomie avait été réalisée initialement. En l'absence d'une série étudiant l'effet de la radio-chimiothérapie, l'indication d'un traitement adjuvant reste non codifiée [38].

Les facteurs de meilleur pronostic de survie à 2 ans retrouvés étaient: un âge inférieur à 65 ans, une tumeur de moins de 6cm localisée à la thyroïde avec absence de métastase ganglionnaire et à distance, une résection R0 et un état général conservé [39]. Le tableau cervical aigu et la présence de métastase à distance étaient retenus comme des facteurs de mauvais pronostic [40].

La surveillance est clinique, tous les 3 mois, veillant essentiellement à vérifier la liberté des voies aériennes. Les patients ne présentant plus de foyers tumoraux peuvent bénéficier d'une TDM cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne à 1-3 mois, puis à 6-12 mois [11,20]. Un TEP au 18-FDG peut être réalisé 3 à 6 mois après le traitement initial chez les patients ne présentant pas de signes cliniques de la maladie afin d'identifier d'éventuels petits foyers tumoraux, et si besoin changer la stratégie thérapeutique. Le TEP au 18-FDG peut aussi être demandé tous les 3 à 6 mois chez les patients chez qui la tumeur est toujours présente, afin d'évaluer la réponse tumorale et identifier de nouveaux sites tumoraux. D'autres examens complémentaires sont demandés en fonction des points d'appel. La surveillance doit être maintenue à vie.

CONCLUSION

Les cancers anaplasiques sont des tumeurs agressives avec un pronostic sombre survenant le plus souvent chez le sujet âgé. Le traitement multimodal associant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie peut permettre un meilleur contrôle tumoral chez les patients qui peuvent en bénéficier. Les résultats des thérapies ciblées sont prometteurs mais leur place dans l'arsenal thérapeutique est encore à définir.

Considérations éthiques:

Déclarations d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relations avec cet article.

Déclarations de financement: les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.

REFERENCES:

1. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 486–497.
2. Sugitani I, Onoda N, Ito K, et al. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *Journal of Nippon Medical School* 2018; 85: 18–27.
3. Wemeau J-L, Do Cao C. Cancers anaplasiques de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie* 2008; 69: 174–180.
4. Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2018; 28: 79–87.
5. Basnet A, Pandita A, Fullmer J, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid as a Result of Anaplastic Transformation from BRAF-Positive Papillary Thyroid Cancer. *Case Reports in Oncological Medicine* 2017; 2017: e4276435.
6. Choi JM, Kim MJ, Lee SW, et al. The Effect of Treatment Modalities on Survival Rates of Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Korean Soc Endocrinol* 2005; 20: 127–133.
7. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, et al. Risk factors for anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 815070.
8. Besic N, Hocesvar M, Zgajnar J. Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia. *Thyroid* 2010; 20: 623–626.
9. Harach HR, Galíndez M, Campero M, et al. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and iodine intake in Salta, Argentina. *Endocr Pathol* 2013; 24: 125–131.
10. Ma J, Huang M, Wang L, et al. Obesity and Risk of Thyroid Cancer: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Observational Studies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 283–291.
11. Song T, Chen L, Zhang H, et al. Multimodal treatment based on thyroidectomy improves survival in patients with metastatic anaplastic thyroid carcinoma: a SEER analysis from 1998 to 2015. *Gland Surg* 2020; 9: 1205–1213.
12. Riahi I, Jaafoura H, Chibani M, et al. Les carcinomes anaplasiques de la thyroïde : à propos de 12 cas. *Annales d'Endocrinologie* 2020; 81: 343.
13. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Task Force. *Thyroid* 2021; 31: 337–386.
14. Oishi N, Kondo T, Ebina A, et al. Molecular alterations of coexisting thyroid papillary carcinoma and anaplastic carcinoma: identification of TERT mutation as an independent risk factor for transformation. *Mod Pathol* 2017; 30: 1527–1537.
15. Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, et al. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 341–357.



16. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 453–464.
17. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S150–S160.
18. Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017; 123: 1653–1661.
19. Wendler J, Kroiss M, Gast K, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 521–529.
20. Lowe NM, Loughran S, Slevin NJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival--a single centre experience and review of the literature. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 674583.
21. Jin M, Jakowski J, Wakely P. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and its mimics: A report of 59 cases. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2016 Mar-Apr; 5(2):107-115.
22. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma. *Eur Radiol* 2016; 26: 1031–1036.
23. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 1104–1139.
24. Deeken-Draisey A, Yang G-Y, Gao J, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Human Pathology* 2018; 82: 140–148.
25. Gauchotte G, Philippe C, Lacomme S, et al. BRAF, p53 and SOX2 in anaplastic thyroid carcinoma: evidence for multistep carcinogenesis. *Pathology* 2011; 43: 447–452.
26. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 790834.
27. Patten DK, Ahmed A, Greaves O, et al. Anaplastic Spindle Cell Squamous Carcinoma Arising from Tall Cell Variant Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol* 2017; 2017: 4581626.
28. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017; 27: 672–681.
29. Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2277–2285.
30. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017; 27: 751–756.
31. Tashima L, Mitzner R, Durvesh S, et al. Dyspnea as a prognostic factor in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1251–5.
32. Mani N, McNamara K, Lowe N, et al. Management Of The Compromised Airway And The Role Of Tracheostomy In Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Head & Neck*; 2016 Jan;38(1):85-8.
33. Kwon J, Kim BH, Jung H-W, et al. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:34-45.
34. Liu T-R, Xiao Z-W, Xu H-N, et al. Treatment and Prognosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Clinical Study of 50 Cases. *PLoS One* 2016; 11: e0164840.
35. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002; 86: 1848–1853.
36. Cabanillas ME, Ferrarotto R, Garden AS, et al. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2018; 28: 945–951.
37. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 1036–1043.
38. Han JM, Bae Kim W, Kim TY, et al. Time trend in tumour size and characteristics of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 459–464.
39. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, et al. Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): Prognostic Factors, Patterns of Care, and Overall Survival. *Head Neck*. 2016 ;38 Suppl 1:E2083-90.
40. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. Prognostic Factors and Therapeutic Strategy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *World J Surg* 2001; 25: 617–622.