

CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Mme B., née le 03/01/1981

Marie-Aude Quémerais Durieu

Visioconférence du 27/11/13

Cours régional DES

Antécédents personnels

- HTA gravidique, pré éclampsie en 2006
- HTA persistante en post-partum
- **Goitre nodulaire** diagnostiqué en 2009
- Obésité (pose d'anneau gastrique en 2010, desserré en 2012- IMC normalisé)

Surveillance du goitre: 2009-2012

- Juin 2012: échographie cervicale
 - Majoration du volume des nodules:
 - Nodule gauche **45mm** (40mm en 2009)
 - Nodule droit **25mm** (20mm en 2009)
 - Multiples ADP jugulo-carotidiennes bilatérales
- **Calcitonine sérique: 15 700 ng/l**
- ACE (antigène carcinoembryonnaire):
359.6 ng/l
- **Bilan d'extension à distance: négatif**
 - TDM thoracique, scintigraphie osseuse, échographie hépatique

Pas d'argument pour une NEM 2

Dérivés méthoxylés urinaires normaux

Pas d'**hyperparathyroïdie**

Type de NEM2:	CMT	Phéochromocytome	HyperPTH primaire	Autres
NEM 2A (> 75%)	> 90%	50%	20-30%	Lichen cutané amyloïde Hirschsprung
NEM 2B (8 à 15%)	100% Forme agressive et âge plus jeune	50%	0%	Aspect marfanoïde Neurome muqueux Ganglioneuromatose intestinale
CMT forme familiale	100%	0%	0%	

Traitement chirurgical: le 31/08/2012

- **Durée: 10H**, AG, **neuromonitorage**, cervicotomie
- **Thyroïdectomie totale élargie aux 2 muscles sterno-thyroïdiens**
- **Curage central et latéral bilatéral**
- Les 2 parathyroïdes supérieures sont réimplantées dans les 2 muscles sterno-cléido-mastoïdiens
- Nerfs (vague/ récurrent/ phrénique et spinal accessoire) anatomiquement intacts mais perte de signal:
 - du vague G à mi-hauteur
 - simple contusion probable (emplacement de la lacette de traction)
 - d'une branche du nerf spinal accessoire droit
- **Extemporané, à droite: 6 N-/6N**
 - ganglions à la limite > du curage spinal
 - ganglion de Kuttner
 - ganglion à la limite > du curage pré-sterno-gléno-mastoïdien
 - 3 ganglions du curage jugulocarotidien
- Pas d'examen extemporané à gauche
 - « impossibilité de pousser la dissection plus loin de toute façon »

Examen anatomopathologique:

stade TNM 2009: **pT3(2) N1b Mx**

- **Lobe droit :**
 - Carcinome médullaire de **24mm de grand axe, intrathyroïdien** (médio-lobaire)
 - Nodules satellites au sein de la thyroïde normale (certains arrivant à moins de 1 mm de la capsule lobaire)
 - Emboles endolymphatiques vraisemblables
 - Plusieurs foyers d'**hyperplasie néoplasique** des cellules C au tiers supérieur du lobe
- **Lobe gauche:**
 - Carcinome médullaire de **70mm de grand axe, intrathyroïdien** (toto-lobaire)
 - Multiples nodules satellites tumoraux au sein de la thyroïde normale
 - Emboles endolymphatiques vraisemblables
- **Curages droits: 3N+/41N** (avec extension extracapsulaire au contact de la section chirurgicale en latérothyroïdien droit et spinal droit)
- **Curages gauches: 26N-/26N**

Calcitonine pré-opératoire:

15 700 ng/l



Calcitonine à 3 semaines* de la chirurgie:

12,6 ng/l



Calcitonine en décembre 2012: <1 ng/l

Echographie cervicale en janvier 2013: RAS

* Retour à [calcitonine] indétectable: entre 15 jours et un mois

Fugazzola L et al. Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. Int J Biol Markers 1994

Prélèvement génétique (mutation du gène RET?)

- Diagnostic de CMT → Recherche d'une mutation de RET systématique* (même si 75% de forme sporadique)
- Arguments en faveur pour Mme B:
 - Age: 31 ans
 - CMT agressif multifocal, bilatéral
- Antécédents familiaux (2 parents [61 et 68 ans] en vie, 2 frères, 2 sœurs, 1 fils) :
 - RAS à l'interrogatoire

* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2; Brandi ML et al, JCEM 2001

Prélèvement génétique (mutation du gène RET?)

- Prélèvement sanguin le 23/10/2012
 - adressés à l'hôpital Edouard Herriot – Service de génétique Moléculaire
 - PCR et séquençage ciblé
 - Exons étudiés: 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16
 - **Mutation constitutionnelle du gène RET**
 - Localisée sur l'exon 8; **substitution faux sens**
 - Nucléotide: **c.[1543T>A]+[1543T>A]**
 - Protéine: **p.[Cys515Ser]+[Cys515Ser]**
- OU** → Mutation **à l'état homozygote** (consanguinité?)
↘ L'absence de polymorphisme à l'état hétérozygote ne permet pas d'éliminer **1 délétion de RET** (totale ou partielle emportant l'exon 8)

“A new germline point mutation in Ret exon 8 (cys515ser) in a family with medullary thyroid carcinoma.”

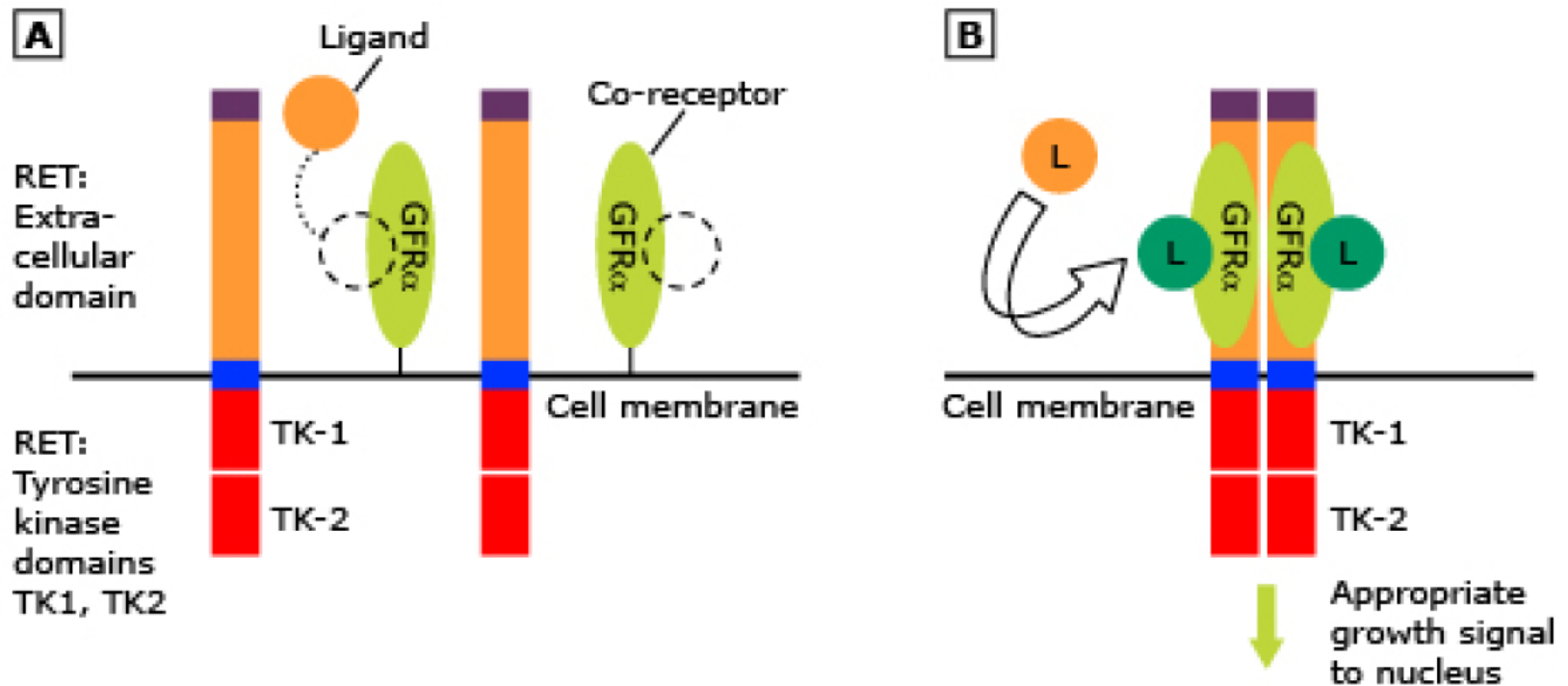
Fazioli F et al.; Thyroid. 2008

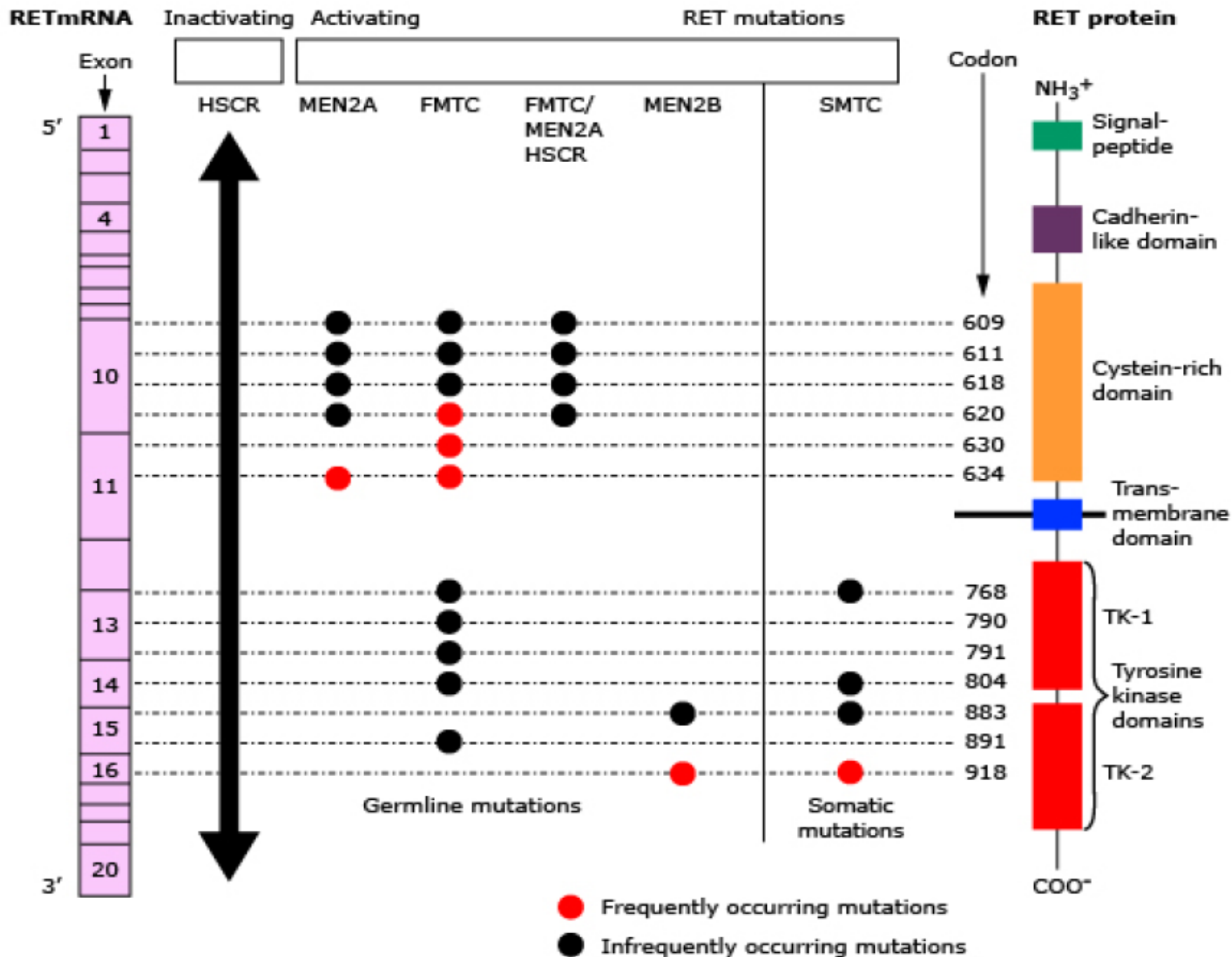
- Mutation germinale

- Femme de 58 ans, forme bilatérale de CMT
- Analyse génétique de 5 membres de sa famille (séquençage direct)
 - Fils (35 ans) porteur de la mutation
 - CMT multifocal microscopique et cancer papillaire de la thyroïde
- Activité biologique et propriétés biochimiques de la protéine mutée (cellules NIH-3T3)
 - Activation de la protéine RET Cys515Ser mutée (dimérisation indépendante du ligand)

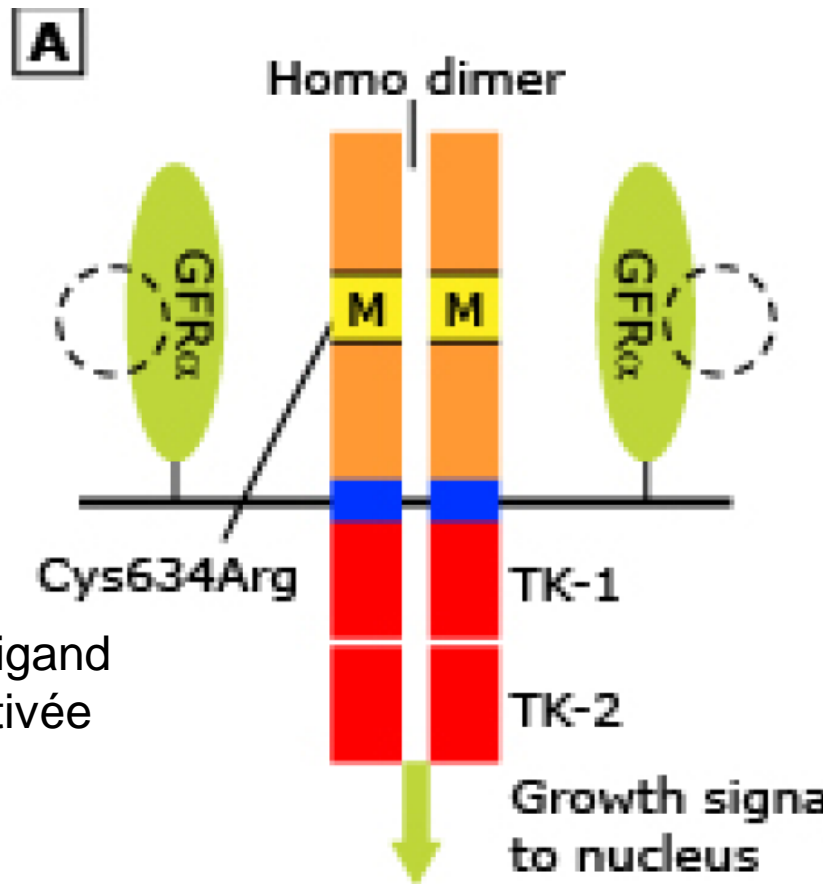
CMT, NEM2 et Génétique

- RET = proto-oncogène
 - Près du centromère du chromosome 10
 - 60 Kb, 21 Exons / ARNm : 3300 Pb
 - Code pour un Récepteur Tyrosine Kinase, exprimé dans les tissus dérivés de la crête neurale



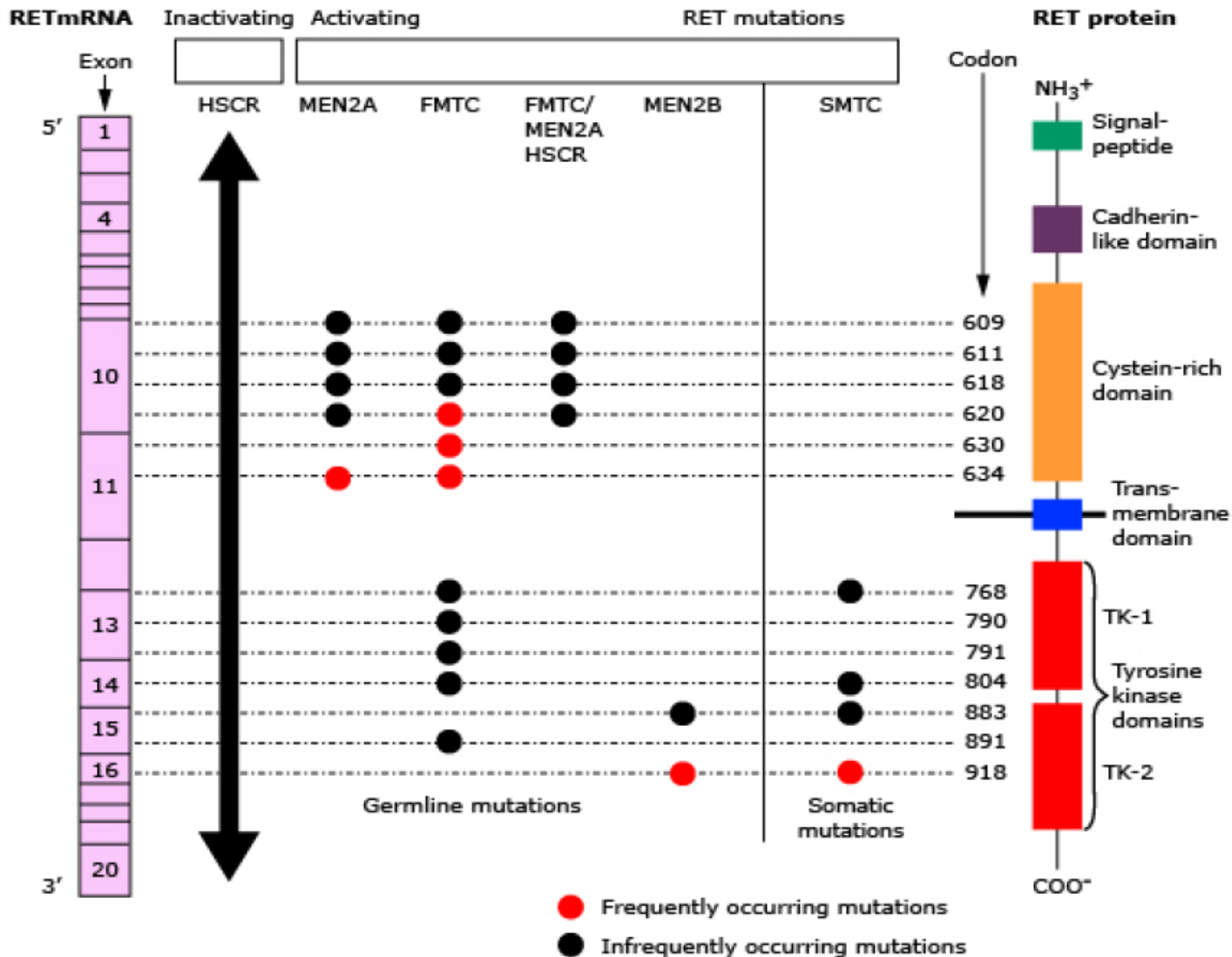


Domaine extracellulaire NEM2A: Mutation Cys634Arg



Dimérisation indépendante du ligand
RET kinase en permanence activée

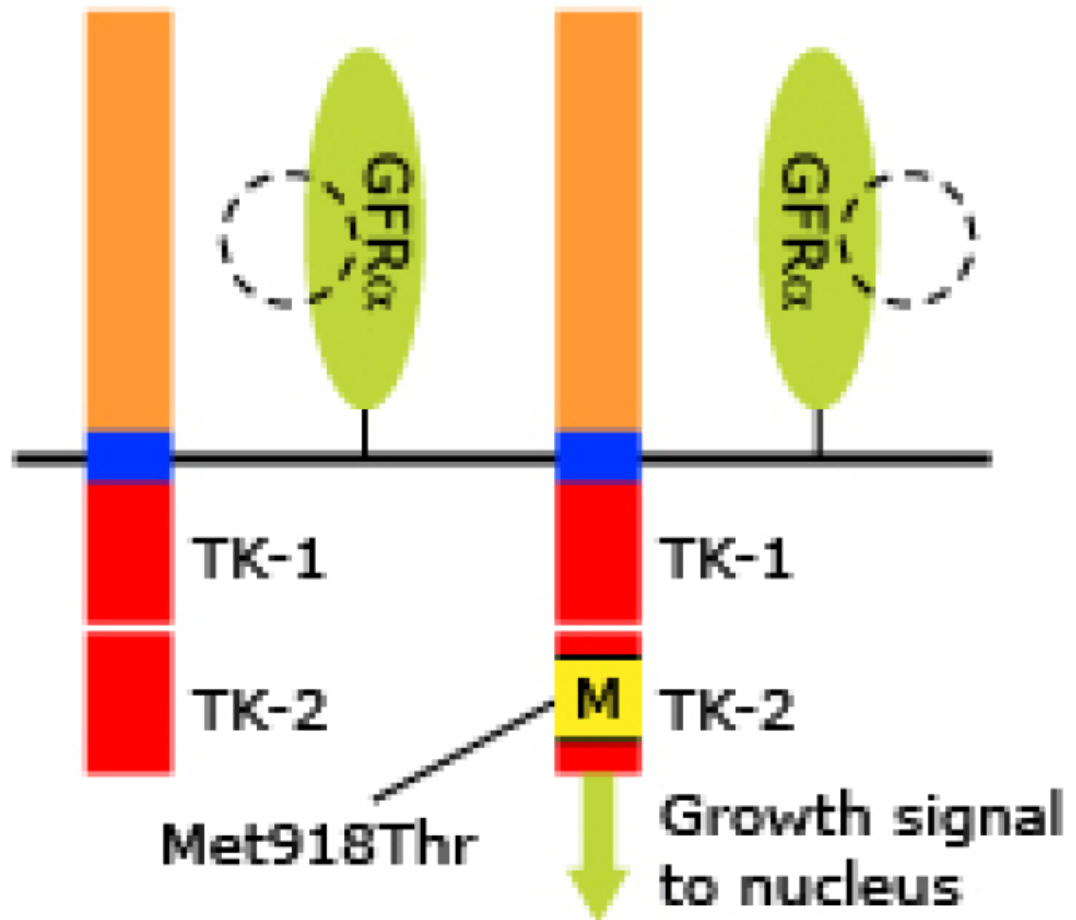
↓
Division cellulaire +++
Croissance tumorale



Domaine intracellulaire

NEM2B: Mutation Met918Thr (95%)

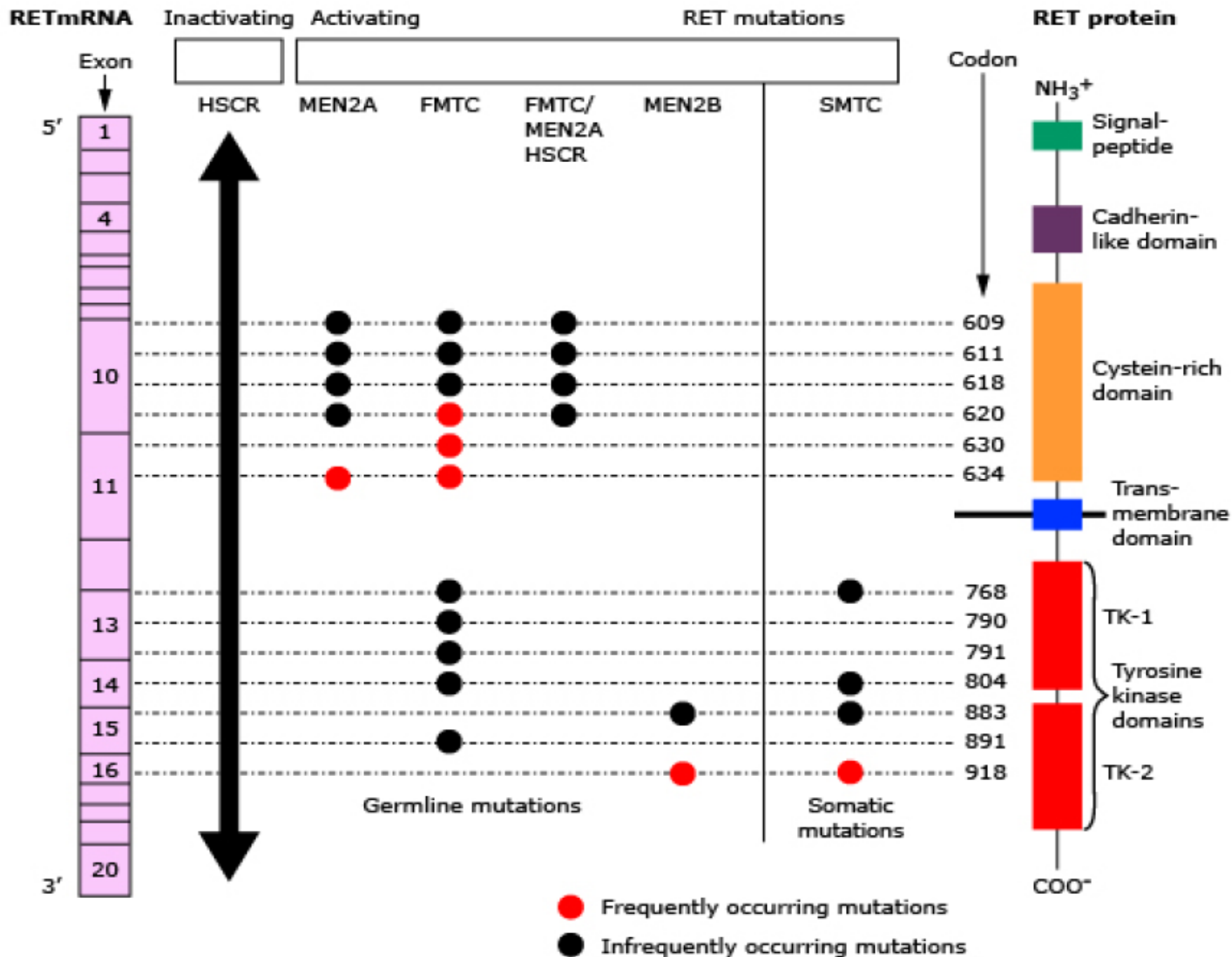
B



Pas de dimérisation du récepteur
RET kinase en permanence
activée



Division cellulaire +++
Croissance tumorale



Mutation germinale combinée à une mutation somatique

- Une 2ème mutation (somatique) impliquant le gène RET a été mise en évidence dans certaines cellules tumorales (phéochromocytomes):
 - duplication du chromosome 10 porteur de l'allèle muté
 - délétion de l'allèle sauvage

Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. Huang SC, et al. Cancer Res 2000

Dépistage génétique: thyroïdectomie précoce (prévention/guérison)

- NEM2A: taux de mortalité du CMT est passé de 15/20% à <5% grâce au dépistage
- **Corrélation génotype/phénotype:**
 - 3 niveaux de risque de CMT selon le codon atteint; en dépendent:
 - L'âge d'apparition du CMT
 - L'agressivité du CMT (NEM2B > NEM2A > f.CMT)
- Thyroïdectomie
 - < 6 mois (NEM2B)
 - < 5 ans (NEM2A)
- Pas de consensus sur le type de curage, à adapter au génotype

Et pour Mme B et sa famille?

- Confirmation sur 2° prélèvement
- Pour savoir si la mutation est présente à l'état homozygote ou hétérozygote (+ délétion):
 - Analyse génétique des apparentés
 - Parents +++ -> refus actuel
- 1 fils né en 2006...

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2

Brandi ML et al, JCEM 2001

Critères diagnostiques « CMT forme familiale »

- 1/ > 10 porteurs de la mutation parmi les apparentés
- 2/ Plusieurs porteurs de la mutation ou sujets atteints ont > 50ans
- 3/ Histoire médicale exhaustive surtout pour les membres les plus âgés



But: Eviter de classer en « CMT forme familiale », une NEM2A pour ne pas méconnaître les phéochromocytomes de révélation plus tardive