

L'âge est-il réellement un facteur pronostique du cancer différencié de la thyroïde ?

Is age really a bad prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma?

Pietro Soardo¹, Jean-Christophe Lifante¹, Antoine Duclos², Vincent Ruer¹, Simona Maggiore¹, Jean-Louis Peix¹

1. Service de chirurgie générale, centre hospitalier Lyon Sud

2. Pôle d'information médicale, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03

Mots clés

- ◆ Cancer de la thyroïde
- ◆ survie spécifique
- ◆ chirurgie
- ◆ âge
- ◆ personnes âgées

Résumé

Introduction : Dans plusieurs séries de la littérature, la mortalité du cancer différencié de la thyroïde augmente dramatiquement après 60 ans. Pour d'autres auteurs, le type histologique et le stade de la tumeur sont des facteurs pronostiques plus importants que l'âge. Le but de notre travail est de déterminer la survie des patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde après 70 ans et de rechercher les facteurs influençant la mortalité.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant 86 patients de plus de 70 ans opérés d'un cancer différencié de la thyroïde entre janvier 1998 et décembre 2002. Six patients ont été perdus de vue. Pour les 80 autres patients, le suivi moyen a été de 78 mois (de 60 à 120 mois).

Résultats : La survie spécifique à 5 ans était de 75%. Pour les patients pT1, pT2 et pT3, la survie spécifique à 5 ans était de 100% alors qu'elle n'était que de 75% pour les patients pT4. Dans le groupe des patients pT4, la survie spécifique à 5 ans était de 100% en cas de cancer vésiculaire, de 69% en cas de cancer vésiculopapillaire et de 66% en cas de cancer papillaire pur.

Conclusion : Cette étude montre que l'agressivité des cancers différenciés de la thyroïde après 70 ans ne semble pas être en relation avec l'âge mais avec la fréquence des cancers pT4 chez les patients âgés. Ces cancers pT4 sont probablement des vieux cancers non diagnostiqués auparavant et ayant évolué depuis de nombreuses années.

Keywords

- ◆ Thyroid carcinoma
- ◆ specific disease survival
- ◆ age
- ◆ surgery
- ◆ elderly

Abstract

Background: In numerous series, the mortality rate increases dramatically after age 60 years. For further authors the tumor stage and the histologic subset are more important prognostic factors compared to age. Our study aims to determine long term survival for thyroid carcinoma occurring after age 70 years and factors influencing mortality.

Method: We carried out a retrospective study involving 86 patients older than 70 years operated on for a differentiated thyroid carcinoma between January 1998 and December 2002. Six patients were lost of follow up. For the other 80 patients the mean follow up was of 78 months (from 120 to 60 months).

Results: The 5 years specific cancer survival was 75%. Six patients, all pT4 patients, died during the follow up. The 5 years specific cancer survival for patients with pT1, pT2 and pT3 patients was of 100% while it was of 75% for pT4. Concerning pT4 cancers, 5 years specific cancer survival was of 100% in case of follicular cancer, of 69% in case of mixed papillary and follicular cancer and of 66% in case of papillary carcinoma.

Conclusion: This study shows that the apparent aggressiveness of well differentiated carcinoma does not seem to be in relation with age but with the frequency of pT4 carcinomas in the elderly. These pT4 carcinomas are probably old cancers not diagnosed before and progressing since numerous years.

Parmi les facteurs pronostiques influençant classiquement l'évolution des cancers différenciés de la thyroïde, l'âge est un élément constamment retrouvé. Il constitue l'une des données de l'évaluation pronostique des différents scores propo-

sés (AGES, AMES, MACIS) [1] et, dans le score AJCC, il représente une limite nette entre les formes à faible risque chez les sujets de moins de 45 ans quel que soit le stade TNM lors du diagnostic et les sujets de plus de 45 ans où le risque est

Correspondance :

Pr JL Peix. Service de chirurgie générale et endocrinienne. Centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite
Email : jean-louis.peix@chu-lyon.fr

alors également lié au stade TNM. De nombreuses données de la littérature évaluent l'âge en association avec d'autres éléments qui reposent essentiellement sur le stade lors du diagnostic (2-4).

Certaines séries étudiant le cancer thyroïdien du sujet âgé mêlent des formes histologiques différentes par leur nature et leur agressivité (cancer différencié, cancer anaplasique, cancer médullaire) [5]. À l'inverse, quelques rares séries font état de résultats favorables en terme de survie en dépit de l'âge (6).

Dans le but d'apprécier le rôle pronostique de l'âge considéré isolément et ses conséquences possibles en terme de prise en charge des patients, nous avons étudié la survie chez 86 patients, porteurs de cancers de souche folliculaire (papillaires et vésiculaires), opérés dans notre service de 1998 à 2002.

Matériel et méthodes

De janvier 1998 à décembre 2002, 91 patients âgés de 70 à 88 ans ont été opérés, dans le service de chirurgie générale du centre hospitalier Lyon Sud, d'un cancer thyroïdien. Il s'agissait de 71 femmes (78%) et 20 hommes (22%).

En excluant de cette étude 3 cancers médullaires, 1 cancer anaplasique et 1 lymphome, 86 patients présentaient un cancer de souche folliculaire. Lors du suivi, 6 patients ont été perdus de vue et 80 ont été contrôlés avec un recul de 5 à 10 ans (en moyenne 6,5 ans).

Soixante-huit patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale (80%), 10 d'une lobo-isthmectomie (11%) et 8 ont subi une totalisation thyroïdienne succédant à une résection partielle pour goitre ou nodule bénin effectuée plusieurs années auparavant (9%).

Vingt-deux patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire en complément de la thyroïdectomie totale : dans 8 cas, le curage intéressait le compartiment central et dans 14, les compartiments centraux et latéraux du cou. Après thyroïdectomie totale, tous les patients ont bénéficié d'une dose ablative d'iode 131.

L'examen anatomopathologique a retrouvé 62 fois (72%) un cancer papillaire (pur 32 fois ou à différenciation folliculaire 30 fois). Vingt-quatre fois, il s'agissait d'un cancer folliculaire (28%).

Douze patients présentaient des variantes cytologiques ou histologiques : contingent insulaire 12 fois (14%), tumeur oncocytaire 3 fois, cellules Tall Cell 3 fois.

Selon la nouvelle classification OMS de 2000 où le cancer pT1 correspond à une lésion inférieure ou égale à 2 cm (contre un stade pT1 \leq à 1 cm dans la classification antérieure), le nombre de pT1 était de 31 (36,1%) dont 16 microcancers occultes inférieurs à 1 cm de grand axe. Vingt trois patients étaient classés pT2 (26,7%), 12 patients pT3 (13,9%) et 20 patients pT4 (23,3%). Seize patients étaient classés N+ (18%), 11 No (12,3%) et 59 Nx (69%) en l'absence de curage réalisé de principe.

Résultats

Ils sont évalués sur la survie au moment de l'étude avec un recul moyen de 6,5 ans. Ils concernent 80 patients, 6 ayant été perdus de vue.

Treize décès sont survenus au cours du suivi, dont 6 (7,5%) étaient liés au cancer (classé pT4, N+, R1 ou R2 après chirurgie initiale dans ces 6 cas). Cinquante-neuf patients sont vivants sans récurrence clinique (73,7%). Deux patients (3,7%) ont développé une récurrence clinique confirmée par l'imagerie. Les résultats rapportés selon le stade pT révèlent une récurrence métastatique pour un patient initialement stade pT3 et une récurrence ganglionnaire locorégionale pour un patient, stade pT4. Tous les décès liés au cancer correspondaient dans notre

série au stade pT4 (6 patients). Dans le sous-groupe de patients classés pT4 après chirurgie initiale (20 patients), 2 patients ont été perdus de vue, 6 décès sont liés au cancer, 3 patients sont décédés de causes non liés au cancer et 9 patients sont au moment de l'étude, vivants et indemnes de récurrence clinique. Les deux courbes actuarielles (fig. 1, 2) montrent la survie globale de l'ensemble de la série corrélée au stade TNM et la survie de patients au stade pT4, selon le caractère papillaire ou folliculaire de la lésion.

Commentaires

L'âge du diagnostic des cancers thyroïdiens différenciés est considéré comme un élément important sinon essentiel du pronostic, en terme de récurrence et de mortalité. La limite la plus souvent mentionnée entre les sujets « jeunes et âgés » est de 45 ans. Le sexe masculin est, de plus, souvent considéré comme un facteur aggravant (1, 4, 6). Cette notion d'âge est souvent associée à d'autres facteurs pronostiques dont l'impact paraît beaucoup plus net sur la survie. Ainsi pour Shaha (7), si la survie à 20 ans varie de 93% à 64% selon que le patient est âgé de moins ou plus de 45 ans, l'extension extrathyroïdienne de la tumeur fait passer cette même survie à 20 ans de 80% à 0%. Le rôle des variantes histologiques est également nettement marqué avec une survie à 20 ans de 81% pour les cancers folliculaires purs contre 65% pour les variantes à cellules de Hurthle. L'existence de métastases synchrones fait régresser la survie à 10 ans de 86% à 39%. Pour les formes d'emblée métastatiques (8), l'âge représente un élément pronostique net avec une survie à 3 ans de 100% chez les sujets de moins de 45 ans et seulement 62% pour les sujets âgés de plus de 45 ans. Cette différence s'explique par la répartition différente des métastases selon l'âge : les sujets jeunes présentent des métastases pulmonaires avides d'iode alors que les sujets âgés présentent plus de métastases osseuses ou non iodofixantes. Selon le siège exclusif de métastases pulmonaires ou osseuses, la survie à 3 ans passe de 77 à 56%.

Pour Links (9), l'âge pris isolément n'est pas un facteur de risque spécifique. L'impact du traitement doit être pris en compte. Pour les patients de plus de 60 ans avec une extension extrathyroïdienne sans résidus macroscopiquement volumineux, l'adjonction au traitement conventionnel d'un complément de radiothérapie externe a permis d'améliorer le taux de survie à 10 ans de 64 à 81% (10). Pour n'évaluer que l'impact pronostique de l'âge, le choix d'une population âgée de 70 ans et plus nous semble mieux adapté que la classique notion d'âge limite aux alentours de 45 ans. Il existe souvent, chez les sujets âgés une évolution locale marquée. Dans la série de Vini (11), 70% des patients étaient classés pT3 ou pT4 lors du diagnostic et la survie à 5 et 10 ans était respectivement de 75 et 50%. Pour Biliotti (12), si le taux de survie est lié au stade, la survie globale de l'ensemble de sa série de patients âgés de plus de 70 ans est à 5 et 10 ans respectivement de 87 et 63%, nettement meilleure pour les patients pT1, No, Ro. L'évolution lente des cancers thyroïdiens différenciés est à l'origine, dans les formes ultimes, de la survenue tardive de cancers anaplasiques chez des sujets porteurs de tumeurs différenciées méconnues durant de nombreuses années et révélées cliniquement par l'agressivité marquée consécutive à la dédifférenciation tumorale. Sans atteindre ce stade extrême de carcinome anaplasique, la lente évolution des cancers différenciés explique le diagnostic à un stade tardif de formes présentant alors une atteinte loco-régionale extra-thyroïdienne ou une évolution métastatique. Chez le sujet âgé, la gravité du cancer paraît donc reposer plus sur l'ancienneté du cancer que sur l'âge du patient. C'est le « vieux cancer » qui est de mauvais pronostic et non la survenue d'un cancer chez le « vieux ». L'excellence des résultats en terme de survie que nous avons constaté chez nos patients où il n'y a pas de décès lié à la maladie pour les tumeurs clas-

sées pT1, pT2, pT3, semble le confirmer et d'autres séries de la littérature rapportent des résultats comparables pour des tumeurs encore limitées dans leur évolution (9-12). La nature papillaire du cancer et le microcancer conserve chez ces patients âgés leur impact favorable en terme de survie (6). Mais dans les formes localement évoluées (pT4), le caractère favorable de la nature papillaire par rapport au cancer folliculaire n'est pas retrouvé dans notre série qui ne comporte cependant qu'un nombre limité de pT4 (20 patients). Cela pourrait s'expliquer cependant par la présence de zones peu différenciées au sein de ces volumineux carcinomes papillaires au stade extrathyroïdien.

Dans les régions à haute incidence de goitre, le diagnostic de cancer à un stade précoce est difficile sinon impossible à obtenir et explique la révélation du cancer à des stades tardifs, évolués chez des patients porteurs de GMN depuis de nombreuses années et non soumis à des examens de dépistage systématique (médecine du travail) [13].

Cette constatation peut faire discuter une thyroïdectomie devant un goitre ancien dont le volume ou le caractère multinodulaire rend difficile la surveillance.

Chez le sujet âgé, la possibilité d'obtenir des résultats satisfaisants en terme de survie implique une attitude thérapeutique agressive associant thyroïdectomie totale, irathérapie et traitement freinateur. Pour les formes localement évoluées, la discussion d'un complément de radiothérapie externe doit intervenir au cas par cas pour obtenir le contrôle tumoral local (10).

Conclusion

Le cancer thyroïdien différencié du sujet âgé est classiquement considéré de mauvais pronostic. Si les formes localement évoluées ou métastatiques d'emblée sont plus fréquentes que chez les patients plus jeunes. Ils sont plus la traduction de forme dont l'ancienneté de l'évolution est importante que d'un impact isolé de l'âge du patient sur l'agressivité tumorale.

Grâce à un traitement adapté, ces cancers restent compatibles avec des survies prolongées sans mortalité à 5 ans liés au cancer pour les formes pT1, pT2, pT3.

Références

1. Brian Hung-Hin L, Chung-Yau L, Wai-Fan C, et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma, a review and comparison. *Annals of Surgery* 2007;245:366-78.
2. Raza SN, Shad MD, Palme Ce, et al. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:21-6.
3. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery* 2008;143:35-42.
4. Wada N, Masudo K, Nakayama H, et al. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:202-7.
5. Lin JD, Chao TC, Chen ST, et al. Characteristics of thyroid carcinomas in aging patients. *Eur J Clin Invest* 2000;30:147-53.
6. Urano T, Miyauchi A, Shimizu K, et al. Favorable surgical results in 433 elderly patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005;29:1497-501.
7. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-6.
8. Sampson E, Brierley JD, Le LW, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110:1451-6.
9. Links TP, Van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:273-80.
10. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, et al. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol* 2005;63:418-27.
11. Vini L, Hyer SL, Marshall J, et al. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:2736-42.
12. Billiotti GC, Martini F, Vezzosi V, et al. Specific features of differentiated thyroid carcinoma in patients over 70 years of age. *Surg Oncol* 2006;93:194-8.
13. Holzer S, Reiners C, Mann K, et al. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. US and German thyroid cancer group. *Cancer* 2000;89:192-201.

Figure 1. Fonctions de survie selon le stade évolutif du cancer.

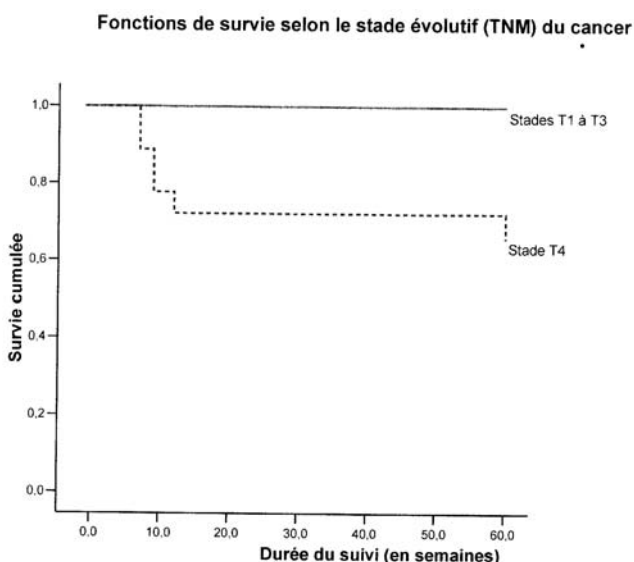


Figure 2. Fonctions de survie selon le type histologique du cancer.

