

Laurence
Leenhardt¹,

Françoise
Borson-Chazot²

¹ Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Pitié Salpêtrière, Université Paris VI, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13
Tél : 00 33 1 42 17 62 83
Fax : 00 33 1 42 17 62 92
E-mail : laurence. leenhardt@psl.aphp.fr

² Fédération d'Endocrinologie, Groupement hospitalier Est, Université Lyon1, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex
Tél : 00 33 472 11 93 19
Fax : 00 33 472 11 93 07
E-mail : francoise. borson-chazot@chu-lyon.fr

Mots clés :
cancer thyroïdien,
thyroïdectomie,
curage ganglionnaire,
ablation par l'iode
radioactif,
thyroglobuline,
échographie cervicale,
scintigraphie à l'iode
131, TEP au 18F FDG,
cancer thyroïdien
réfractaire,
inhibiteurs des tyrosines
kinases.

Cancers thyroïdiens de souche folliculaire : actualités sur la prise en charge en 2011

Les points forts

1. Le diagnostic de cancer thyroïdien est le plus souvent évoqué devant un nodule thyroïdien. Seuls 5 % d'entre eux sont des cancers. Le bilan diagnostique repose sur l'échographie cervicale et sur la cytoponction à l'aiguille fine. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique. On distingue les formes différenciées papillaires et folliculaires (90 %), les formes médullaires et les formes anaplasiques.

2. La prise en charge thérapeutique des cancers différenciés folliculaires est adaptée au niveau du risque et repose principalement sur la thyroïdectomie totale complétée par une irathérapie chez les patients à risque et dans les formes métastatiques.

3. La survie relative à 5 ans, tous stades et tous types histologiques confondus, s'élève à 94 %. Les facteurs de risque d'évolution péjorative actuellement identifiés sont principalement l'âge (< 16 ans ou > 50 ans), le sexe masculin, la taille de la tumeur (> 3-4 cm), le stade du cancer au diagnostic et le type histologique.

4. Après thyroïdectomie totale, un traitement de LT4 est indispensable pour tous les patients à dose substitutive ou frénatrice en fonction du niveau de risque.

5. Le suivi est adapté au niveau de risque : l'échographie couplée au dosage de thyroglobuline sont les examens clefs de la surveillance. La scintigraphie au TEP-FDG, ou post-thérapeutiques à l'iode 131 sont utiles en cas de maladie évolutive.

6. Les métastases à distance (essentiellement pulmonaires et osseuses) survien-

nent chez moins de 10% des patients et sont de mauvais pronostic. Leur traitement de première intention est l'iode radioactif et/ou la chirurgie. Les cancers thyroïdiens métastatiques sont considérés comme réfractaires quand les lésions ne fixent pas ou plus l'iode radioactif ou que la maladie continue d'évoluer malgré une activité cumulée élevée d'iode 131 (> 600 mCi).

7. La radiothérapie et la chimiothérapie ne sont pas efficaces. L'efficacité des thérapeutiques moléculaires ciblées est en cours d'étude dans les cancers métastatiques, réfractaires et progressifs.

Les cancers thyroïdiens représentent 0,9% des cancers de l'homme et 3,7 % des cancers de la femme. Leur incidence a progressé depuis une

Tableau 1. Classification anatomo-pathologique des cancers thyroïdiens (OMS 2004).

Carcinome papillaire (80-85 %) :
Microcarcinomes
Forme classique
Différenciation vésiculaire
Sclérosant diffus
Solide
Cellules hautes ou cylindriques
Carcinome vésiculaire (8-10 %) :
Encapsulé
invasif
Carcinome peu différencié (3-5 %) : insulaire, oncocytaire
Carcinome anaplasique (1 %)
Carcinome médullaire (3-5 %)
Carcinome épidermoïde (< 1 %)

trentaine d'années et le cancer thyroïdien est maintenant le 4^{ème} cancer chez la femme. Environ 8 500 nouveaux cas de cancers de la thyroïde ont été diagnostiqués en France en 2009 dont 75 % survenant chez la femme. Il s'agit dans la majorité des cas de cancers bien différenciés. La présentation s'est modifiée au cours des dernières années et 40 % des cancers sont maintenant diagnostiqués au stade de microcarcinome, souvent de manière fortuite lors d'une intervention pour pathologie thyroïdienne bénigne [1]. Le pronostic d'ensemble est bon, mais 5 à 10 % d'entre eux ont une évolution défavorable et sont responsables de la mortalité spécifique de ce cancer (0,3 % de la mortalité globale par cancer). La classification anatomopathologique est résumée dans le tableau 1.

Cette revue est centrée sur la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire qui représentent 90 % des cancers thyroïdiens. Il s'agit essentiellement de cancers bien différenciés. La prise en charge de ces cancers a bénéficié du développement de nouvelles méthodes diagnostiques, de l'identification des facteurs pronostiques permettant une stratégie thérapeutique basée sur le niveau de risque. Les recommandations internationales publiées permettent au clinicien une prise en charge plus standardisée [2-4]. Par ailleurs, la meilleure connaissance des mécanismes de la tumorigenèse débouche sur des nouvelles perspectives thérapeutiques dans les formes graves, réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles.

Circonstances de diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant un nodule thyroïdien mis en évidence par l'examen clinique ou, de plus en plus fréquemment, de découverte fortuite (échographie doppler cervical, scanner thoracique, TEP au FDG, IRM). La très grande majorité des nodules sont bénins et on estime autour de 5 % la proportion de cancers thyroïdiens. Le risque est le même en cas de nodule isolé ou au sein d'un goitre multino-

Tableau 2. Classification pTNM 2010	
Tumeur primitive T	
Tx	non évalué
T1	tumeur de diamètre ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T1a	tumeur < 1 cm
T1b	tumeur > 1 cm ≤ 2 cm
T1m	tumeur multifocale
T2	tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T3	tumeur de diamètre > 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minime (muscle sterno-cleido-mastoidien, tissus peri-thyroïdiens)
T4	tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, oesophage, récurrent T4b : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.
Adénopathies régionales N	
Nx	non évalué
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1a	adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
N1b	adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures
Métastases M	
M0	absence de métastase
M1	présence de métastase(s)
Résidu tumoral R	
Rx	résidu tumoral inconnu
R0	pas de résidu tumoral
R1	résidu tumoral microscopique
R2	résidu tumoral macroscopique

Tableau 3. Classification anatomo-pathologique des cancers thyroïdiens (OMS 2004).		
Très faible	Faible	Elevé
pT1 (sous groupe ≤ 1 cm) unifocal, N0-Nx,	pT1 (sous groupe >1 cm et < 2 cm) ou pT2 N0-Nx ou pT1(m) N0-Nx, multifocal	tout pT3 et pT4 ou tout pT, N1, ou tout M1 Histologie agressive ou angio-invasion massive Résection tumorale macroscopique incomplète

dulaire. La prévalence des nodules augmente avec l'âge et ils sont 3 à 4 fois plus fréquents chez la femme. On accordera, de ce fait, une attention toute particulière aux nodules survenant chez l'homme et/ou l'enfant ou l'adolescent.

La présentation clinique est en général non différente de celle d'un nodule bénin. L'échographie donne des

éléments de suspicion, mais la ponction cytologique reste, aujourd'hui, l'examen clé du diagnostic pré-opératoire.

Plus rarement, le cancer thyroïdien sera révélé par une adénopathie cervicale, des signes fonctionnels en rapport avec une paralysie récurrentielle, des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique), une fixation

pathologique à la TEP FDG. Dans ce cas, les marqueurs sériques (thyroglobuline, calcitonine) sont généralement à des concentrations très élevées.

Il est fréquent de découvrir des microcarcinomes de façon fortuite sur pièce de thyroïdectomie pour pathologie bénigne.

Facteurs pronostiques des cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire et niveaux de risque

De nombreuses études multivariées permettent d'individualiser les différents facteurs pronostiques de rechutes et de décès [3, 4]. On individualise principalement :

– l'âge du patient lors du diagnostic ;

Le taux de mortalité est faible chez les sujets de moins de 40 ans et augmente régulièrement avec l'âge [5, 6]. Chez l'enfant, le risque de rechute est élevé, mais la majorité de ces rechutes sont curables ;

– le caractère complet de l'exérèse chirurgicale ;

– le type histologique (Tableau 1).

Globalement, les cancers papillaires et les cancers folliculaires à invasion minimale ont un pronostic favorable et meilleur que celui des cancers folliculaires invasifs ou peu différenciés, insulaires. Certaines variantes sont de pronostic péjoratif (formes à cellules hautes, cylindriques ou sclérosantes diffuses des carcinomes papillaires) [7]. Les cancers peu différenciés ont un pronostic intermédiaire entre les cancers bien différenciés et les cancers anaplasiques. Les critères diagnostiques font intervenir la présence de noyaux convolutés, le nombre de mitoses, la présence de zones de nécrose [8, 9].

– l'étendue de la maladie.

Le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, et de métastases ganglionnaires.

La classification TNM est utilisée pour la définition du pronostic (Tableau 2). La définition opérationnelle du niveau de risque couramment utilisée est résumée dans le tableau 3.

Traitement initial des cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire

Traitement chirurgical initial

La chirurgie thyroïdienne est le traitement de première intention de tout cancer de la thyroïde. La stratégie chirurgicale dépend du bilan d'extension préopératoire qui repose sur une échographie cervicale.

La **thyroïdectomie, dite totale** (qui laisse toujours des reliquats minimes), en un temps opératoire, est considérée, actuellement, comme l'intervention de choix pour les cancers supra-centimétriques. Cette approche a été associée à une réduction du risque de récurrences loco-régionales dans les cancers de bon pronostic et à une réduction de la mortalité dans les cancers à haut risque [10].

Dans le cas où l'analyse d'une pièce de lobectomie révèle un cancer, une totalisation chirurgicale est proposée en cas de cancer supra centimétrique.

Le **curage ganglionnaire** consiste en un curage central, associé à un curage latéral uni ou bilatéral en cas d'adénopathies malignes avérées. L'intérêt d'un curage prophylactique systématique du compartiment central en l'absence d'adénopathies cliniquement ou échographiquement décelables est de permettre le « *staging* » du cancer (N0 ou N1) [11]. Mais les bénéfices en termes de réduction du risque de récurrence sont controversés et son indication n'est pas consensuelle, bien que conseillée par de nombreuses équipes.

Des complications sont observées dans 1-3 % des cas, dépendantes de l'étendue du geste et de l'expérience de l'équipe chirurgicale. Le patient doit en être informé avant l'intervention :

– Hémorragie postopératoire avec risque d'hématome suffocant ;

– Hypo-parathyroïdisme transitoire ou définitive, en cas de thyroïdectomie dite totale ;

– Paralysie transitoire ou définitive d'un ou des deux nerfs récurrents responsable d'une dysphonie voire dyspnée laryngée en cas d'atteinte bilatérale. Ce risque de paralysie est accru en cas de curage et

de ré-intervention. L'examen des cordes vocales est essentiel si possible avant et surtout après la chirurgie.

Ablation par l'iode radioactif

Objectifs

La radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131, permet de :

– détruire le tissu thyroïdien normal restant et facilite la surveillance par le dosage de la thyroglobuline sérique ;

– traiter d'éventuels foyers tumoraux postopératoires locorégionaux et/ou à distance ;

– compléter le bilan d'extension par une scintigraphie post-thérapeutique.

Bilan avant ablation par iode 131

– vérifier l'absence d'une grossesse et d'allaitement et conseiller une contraception efficace pendant les 6 mois qui suivent l'examen ;

– éviter l'injection de produit de contraste iodé dans les 3 semaines précédentes, la prise d'antiseptiques iodés et d'amiodarone.

Une échographie cervicale à visée de bilan d'extension locorégionale peut être utile.

La fixation de l'iode-131 nécessite une stimulation préalable par la TSH. Elle peut être réalisée :

– par un sevrage en hormones thyroïdiennes (LT4) pendant au moins 4 semaines avec éventuellement une introduction de LT3 pendant les 2 premières semaines et avec arrêt total de toute hormonothérapie thyroïdienne 2 semaines avant le traitement à l'iode-131 ;

– par injection intramusculaire de TSH recombinante humaine (2 injections IM réalisées la veille et l'avant-veille de l'administration d'iode 131) (Figure 1). Cette méthode permet d'éviter le sevrage en hormones thyroïdiennes et les conséquences pour le patient d'une hypothyroïdie profonde. Elle a fait la preuve dans de nombreuses études d'une efficacité comparable à celle de la totalisation en sevrage en améliorant la qualité

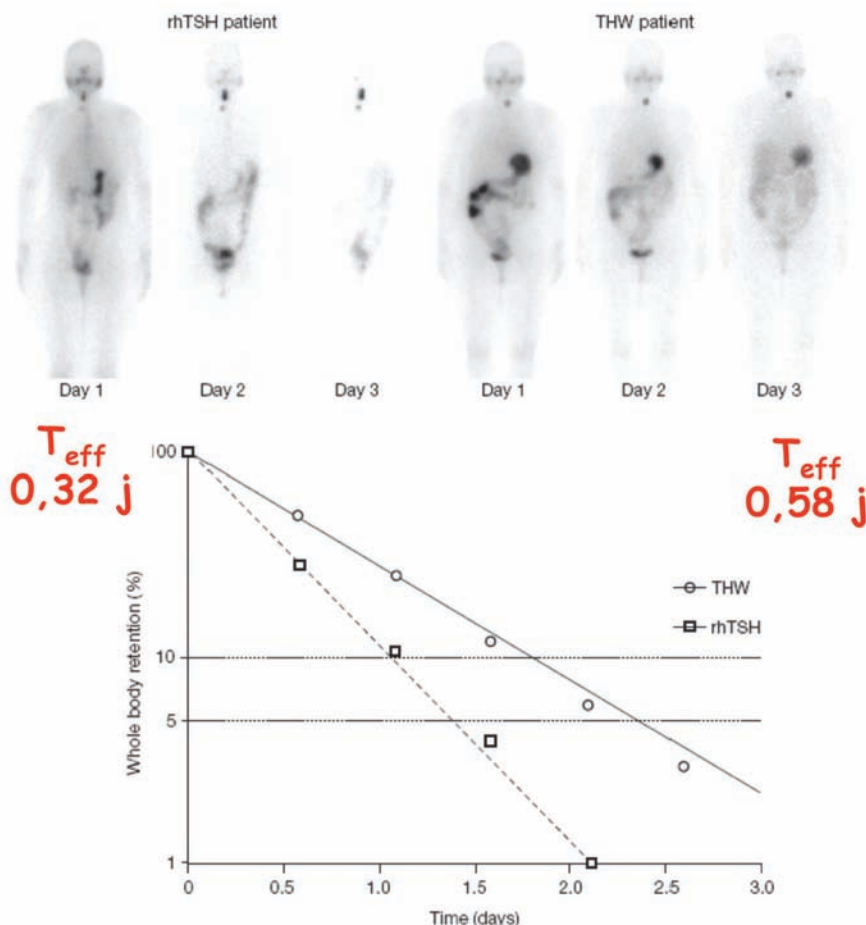


Figure 1. Totalisation isotopique sous rhTSH : diminution de la demi-vie biologique, de l'accumulation digestive et réduction de la dose au sang.

de vie des patients [12, 13] et permet, par ailleurs, de limiter la durée de l'hospitalisation [14]. Elle est conseillée pour la totalisation isotopique des cancers thyroïdiens à faible risque et autorisée pour tout cancer thyroïdien non métastatique.

- L'activité d'iode 131 à administrer pour une ablation optimale fait l'objet actuellement d'études retrouvant une efficacité comparable d'activités de 30 à 100 mCi (1110-3700 Mbq) dans les cancers thyroïdiens à faible niveau de risque suggérant d'utiliser, dans cette indication, la plus faible activité efficace quelle que soit la méthode utilisée pour la stimulation [15].
- Dans les cancers à haut risque, l'administration d'une activité de 100 mCi sous sevrage reste recommandée [3].

■ Indications et modalités

La totalisation isotopique n'est indiquée que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou quasi-totale et ne doit pas être proposée en alternative à la chirurgie pour totaliser une thyroïdectomie partielle.

Elle permet de réduire les récives et la mortalité chez les patients à haut risque mais n'a pas d'influence démontrée sur la survie chez les patients à bas risque [16-19].

Elle peut être source d'effets secondaires: précoces et transitoires (nausées, oedème) ou tardifs : (agueusie, sialadénites, altérations dentaires...), gonadiques : (oligospermie transitoire, risque de fausse-couche la première année). Les études épidémiologiques n'ont pas exclu la possibilité de majorer le risque de survenue d'un second cancer en cas d'administration itérative [20].

Les indications ne sont donc pas systématiques mais posées en fonction du rapport bénéfice-risque :

- La totalisation isotopique n'est pas indiquée chez les patients à très faible risque évolutif : pT1 ≤ 10 mm, unifocal, N0-Nx, M0-Mx chez lesquels le risque de récive est < 2 % ;
- Elle est indiquée, chez tous les patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète ou exérèse tumorale complète, mais risque important de

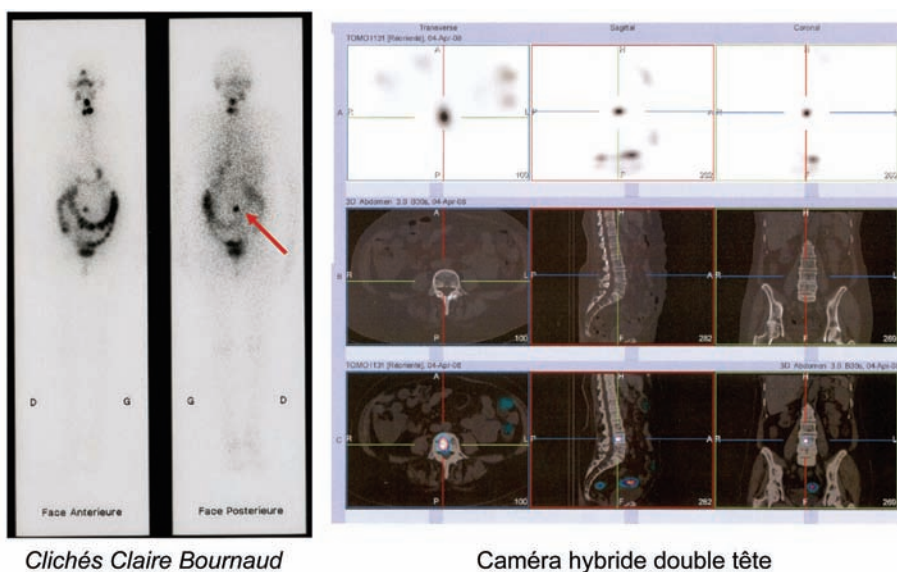


Figure 2. Amélioration des performances de la Scintigraphie post-thérapeutique grâce à la SPECT-CT.

récidive : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et T4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1) ;

– Dans tous les autres cas, son intérêt est discuté. L'indication est posée au cas par cas, et discutée en RCP en fonction, notamment, du contexte, des données histologiques et de l'âge du sujet.

Les consignes de radioprotection sont expliquées au patient avec remise d'un document. L'hospitalisation en chambre radio-protégée est nécessaire, pendant 2 à 5 jours, dès que l'activité administrée est supérieure à 740 MBq (20 mCi). Les consignes principales sont d'éviter les contacts prolongés avec les femmes enceintes et les enfants de moins de 15 ans, pendant les quelques jours qui suivent l'administration de l'iode-131 et de renforcer les règles d'hygiène habituelles. Avec des consignes simples, la dose d'irradiation délivrée à l'entourage est très faible.

Lorsque la masse de tissu thyroïdien résiduel est importante, une corticothérapie peut être proposée pour limiter les phénomènes inflammatoires induits par l'iode radioactif

Une scintigraphie corporelle totale post-thérapeutique est systématiquement réalisée 2 à 8 jours après le traitement par l'iode-131. Elle permet de visualiser les reliquats thyroïdiens et les foyers tumoraux, cervicaux ou à distance, permettant un bilan d'extension. L'utilisation d'une caméra SPECT-CT facilite la localisation des foyers fixants en cas de localisation extra-thyroïdienne (Figure 2). Un dosage de thyroglobuline est systématiquement réalisé sous stimulation.

Suivi

Des recommandations pour le suivi des cancers thyroïdiens ont été récemment publiées par différentes sociétés savantes européennes américaines et françaises [2]. La stratégie d'imagerie s'est profondément modifiée en 20 ans en délaissant la scintigraphie diagnostique corps entier à l'iode 131 et en faisant une place importante à l'échographie cervicale couplée au dosage de thyroglobuline sous stimulation et à d'autres imageries comme la scintigra-

phie au TEP-FDG. Le dosage de thyroglobuline (Tg) est un paramètre essentiel du suivi. La Tg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique (IMA) utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/ml (ou µg/L).

Outils d'imagerie

Les rechutes étant peu fréquentes, les examens d'imagerie doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

Echographie cervicale

Une bonne procédure échographique implique l'utilisation d'une sonde linéaire de haute fréquence (10 à 14 MHz) et d'une sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz), un module Doppler couleur et un opérateur expérimenté. Un compte rendu standardisé et un schéma de repérage (Figure 3) sont très importants pour le suivi et pour le chirurgien en cas de reprise chirurgicale pour curage [21].

L'étude échographique de la région cervicale après thyroïdectomie permet :

- de rechercher et caractériser des adénopathies suspectes au niveau des chaînes

ganglionnaires cervicales. Les critères de malignité d'une adénopathie sont bien définis : présence de microcalcifications, de zone(s) kystique(s) (Figure 4), une vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique, une adénopathie hyperéchogène rappelant le tissu thyroïdien. Des signes moins spécifiques sont intéressants à recueillir : rapport L/S < 2, caractéristique solide hypoéchogène du ganglion, perte du hile, petit axe ≥ 8 mm ;

– de rechercher une masse tumorale au niveau dans les loges de thyroïdectomie (Figure 5 : image de récurrence locale dans le lit thyroïdien) ;

Grâce aux recommandations publiées, les indications de l'échographie cervicale sont mieux standardisées [2] :

– **Avant thyroïdectomie pour suspicion de cancer**, l'échographie doit être faite afin d'obtenir un bilan précis de l'extension ganglionnaire [3] (Figure 3).

– **Après thyroïdectomie totale et avant traitement ablatif par l'iode 131**, elle permet de visualiser la persistance éventuelle de métastases ganglionnaires et permet aussi d'apprécier la taille d'éventuels reliquats (utile pour la prévention de la réaction inflammatoire due au traitement ablatif par radioiode).

– **Six à 12 mois après thyroïdectomie totale**, une échographie cervicale

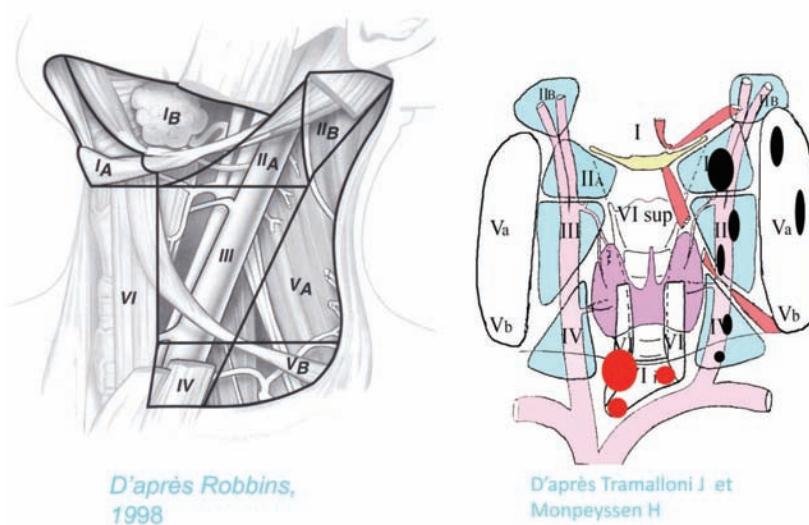


Figure 3. Classification des compartiments du cou et schéma de repérage.

doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne, les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non [2].

– **Au cours du suivi**, l'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la thyroglobuline sérique [2]. Le rythme de la surveillance échographique dépend ensuite des facteurs prédictifs de récurrence, liés au patient lui-même ou aux caractéristiques de son cancer. En cas de Tg élevée à 6 mois, quel que soit le niveau de risque, il faut tenir compte de la pente évolutive de la Tg. En cas d'aggravation, l'échographie doit être couplée à d'autres moyens d'imagerie (scanner cervicothoracique, TEP-FDG).

Cytoponction échoguidée et dosage de thyroglobuline (Tg) *in situ*

En cas de ganglion franchement suspect, une cytoponction et un dosage de Tg *in situ* sont indiqués. La présence de l'un au moins de ces 4 critères fait recommander une cytoponction avec dosage *in situ* de thyroglobuline: microcalcifications, présence de zone(s) kystique(s), vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique (sauf contexte infectieux évident), adénopathie hyperéchogène rappelant le tissu thyroïdien.

La cytoponction est contre-indiquée en cas de troubles de la crase sanguine, des précautions sont à prendre en cas de traitement antivitamin K (relais par héparine), de traitement par l'aspirine. S'il existe plusieurs adénopathies suspectes dans un même territoire, la ponction d'une seule adénopathie suffit.

Scintigraphie à l'iode 131

Une stimulation par la TSH (endogène ou exogène) doit être réalisée avant chaque administration d'iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique.

La scintigraphie à l'iode 131 a été pendant longtemps, avec la concentration de thyroglobuline, l'un des piliers de la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde. Ces dernières années, plusieurs études ont montré

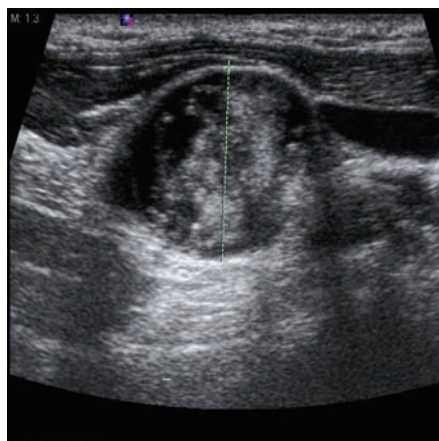


Figure 4. Aspect échographique d'une métastase ganglionnaire cervicale d'un cancer thyroïdien papillaire.

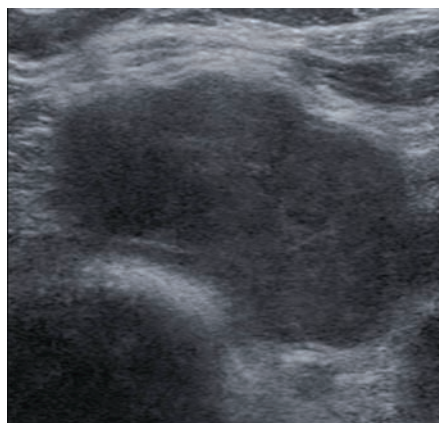


Figure 5. Aspect échographique d'une récurrence locale dans la loge de thyroïdectomie d'un cancer thyroïdien folliculaire (coupe transversale)

que sa sensibilité était mauvaise, de l'ordre de 20 % pour le diagnostic des récurrences, très inférieure à celles de la Tg sous stimulation et de l'échographie cervicale. Ses indications actuelles sont limitées aux patients à haut risque ou présentant des anticorps anti-thyroglobuline

Tomographies par émissions de positons (TEP-FDG)

L'examen est réalisé sur une caméra TEP dédiée au mieux couplée à un scanner. Le traceur actuellement utilisé est le 18-FDG. La fixation du FDG n'est pas spécifique du cancer (lésions inflammatoires). Les tumeurs agressives ou

mal différenciées fixent généralement davantage que les tumeurs bien différenciées.

La TEP-FDG est recommandée après traitement initial d'un cancer thyroïdien en cas d'élévation confirmée et significative de la concentration de thyroglobuline et que la scintigraphie à l'iode 131 est négative. Elle présente un intérêt diagnostique et pronostique. Elle complète utilement les autres examens d'imagerie, principalement échographie cervicale, tomodynamométrie cervico-thoracique, imagerie par résonance magnétique des os et du cerveau. Son couplage au scanner (TEP-CT) améliore le diagnostic de localisation (Figures 6 et 7).

Suivi à court terme

Patients traités par chirurgie seule

Chez les patients à très faible risque, qui n'ont pas reçu de traitement complémentaire par l'iode radioactif, le suivi repose sur le dosage de la Tg sérique pendant le traitement par LT4 et sur l'échographie cervicale (qu'il est inutile de renouveler).

Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif

Si la scintigraphie corporelle totale pratiquée quelques jours après l'administration post-chirurgicale de l'iode radioactif ne montre aucune fixation en dehors du lit thyroïdien, les patients sont revus à 6-12 mois pour un examen clinique, une échographie cervicale, et un dosage de Tg sérique obtenu après stimulation par rhTSH. Les patients à faible risque avec une échographie cervicale normale et une concentration de Tg indétectable après rhTSH sont considérés comme guéris, car les rechutes ultérieures sont très rares (1 % à 10 ans).

Lorsque l'échographie cervicale met en évidence des anomalies, on peut soit proposer une échographie de contrôle quelques mois plus tard, soit une ponction écho-guidée à l'aiguille fine avec aspiration pour cytologie et dosage de la Tg dans le produit de ponction.

Amélioration de la localisation grâce aux images de fusion PET-CT

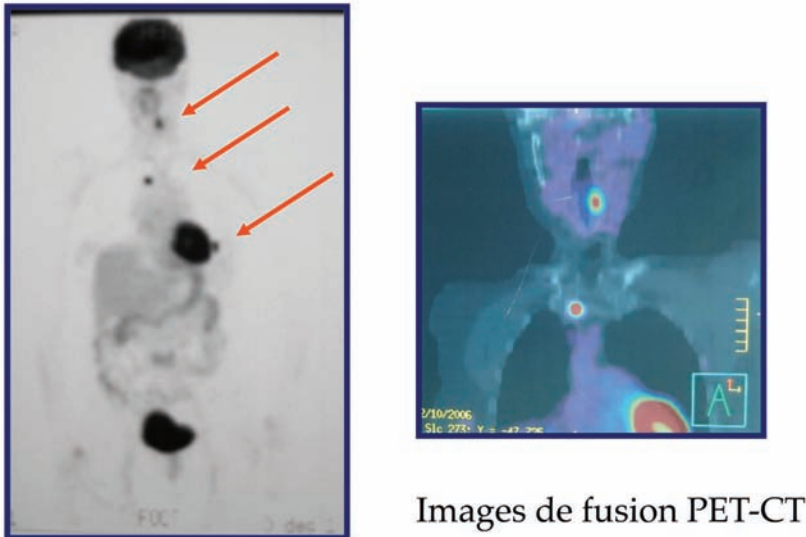


Figure 6. TEP-FDG dans le bilan d'extension des cancers thyroïdiens.

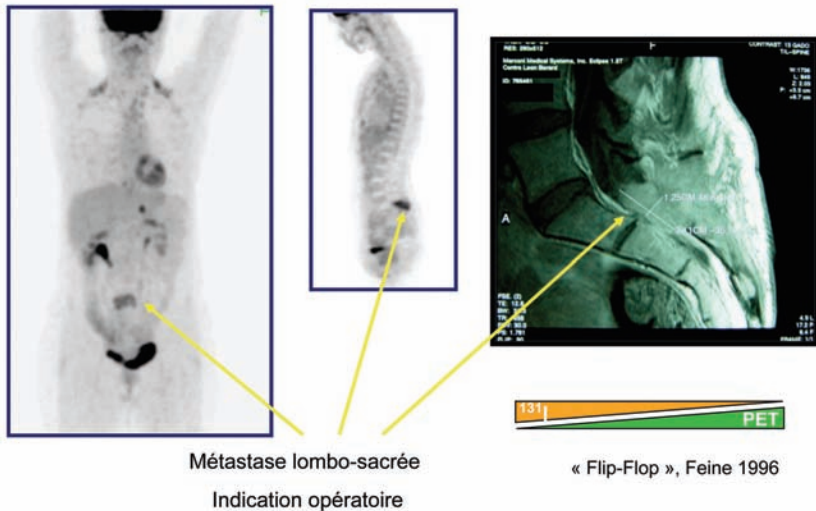


Figure 6. Intérêt de la TEP-FDG pour la localisation des métastases non iodo-fixantes.

Patients avec Tg positive

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après le traitement initial, et une forte activité d'iode 131 ne doit être administrée que chez les patients dont la concentration de Tg augmente progressivement. En pareil cas, on réalise une échographie cervicale, un TDM du cou et du thorax et on administre une activité thérapeutique d'Iode 131. La scintigraphie corporelle totale post-thérapeutique

peut identifier des foyers néoplasiques jusque là méconnus.

Chez les patients avec scintigraphie corporelle post-thérapeutique négative, l'administration d'une activité élevée d'iode 131 est inutile et un bilan morphologique conventionnel est conseillé.

Suivi à long terme

Il comprend les déterminations de la TSH et de la Tg sériques sous traitement par LT4 avec un examen clinique,

à un rythme annuel, à condition qu'il n'y ait pas d'évidence de maladie. L'échographie cervicale n'est pas systématique chez les patients ne présentant pas d'anomalies suspectes.

Le contrôle de la Tg après stimulation par la rhTSH n'est probablement pas utile pour les patients à faible risque. Le suivi doit être maintenu à vie.

Traitement hormonal

Le traitement thyroïdien s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien. Il permet d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes mais aussi d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, les cellules thyroïdiennes malignes possédant des récepteurs pour la TSH. Le rôle du traitement frénateur a été bien démontré chez les patients à haut risque. Cependant il n'y a pas d'évidence que le traitement hormonal soit à prescrire à dose frénatrice dans les cancers de bon pronostic [22].

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement de choix compte tenu de sa longue demi-vie (6 à 8 jours). La trii-thyronine (LT3) n'a que des indications marginales. L'association de T4 et T3 n'a pas fait la preuve de son intérêt. Les doses utilisées pour la lévothyroxine sont de l'ordre de 2 à 2,5 µg/kg/j en traitement frénateur, de 1,6 à 2 µg/kg/j en traitement substitutif.

Hormonothérapie initiale

Au décours de la chirurgie, le traitement est instauré d'emblée avec une posologie proche de 2 µg/kg/jour et adapté au-delà de six semaines à deux mois pour amener la TSH :

- à une valeur proche de la limite inférieure des normes (entre 0,1 et 0,5 mU/l) en cas de cancers de bon pronostic (T1 et 2, N0-Nx, M0),
- à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/l en cas de cancers de moins bon pronostic (T3 et 4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1), histologie défavorable (épithéliomas à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés).

Hormonothérapie ultérieure

A distance de l'éventuel traitement radio-isotopique, après échographie cervicale, évaluation de la Tg sous TSH recombinante entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois :

- chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes : TSH = 0,3 à 2 mU/L,
- chez les patients en rémission mais ayant un cancer de moins bon pronostic, maintenir une hormonothérapie à une valeur proche de la limite inférieure des normes (0,1 à 0,5 mU/l) durant 5 à 10 ans,
- chez les patients non guéris, la TSH est à maintenir en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/l.

Adaptation et tolérance du traitement

La concentration de TSH est mesurée six semaines à deux mois après l'initiation de la posologie pour l'adaptation de la posologie qui s'effectue par paliers. La mesure de T4 n'a d'intérêt qu'en cas de doute sur l'observance thérapeutique. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante.

Les risques cardiaques et osseux des traitements frénateurs prolongés, sont manifestes, chez les femmes ménopausées, les sujets fragiles ou âgés imposant une surveillance.

Traitement des récurrences cervicales

Les récurrences cervicales surviennent dans 5 à 15 % des cas atteignant 35 % des cas chez les patients considérés à risque élevé. Elles sont localisées dans les ganglions cervicaux pour 80 % des cas. La chirurgie reste le meilleur traitement des récurrences locales [23] complétée par l'iode radioactif quand ces récurrences fixent.

L'indication de radiothérapie externe cervico-médiastinale est discutée en RCP au cas par cas devant des récurrences tumorales inextirpables de mauvais pronostic.

Certains traitements alternatifs (radiofréquence, alcoolisation ganglionnaire) sont en cours d'étude.

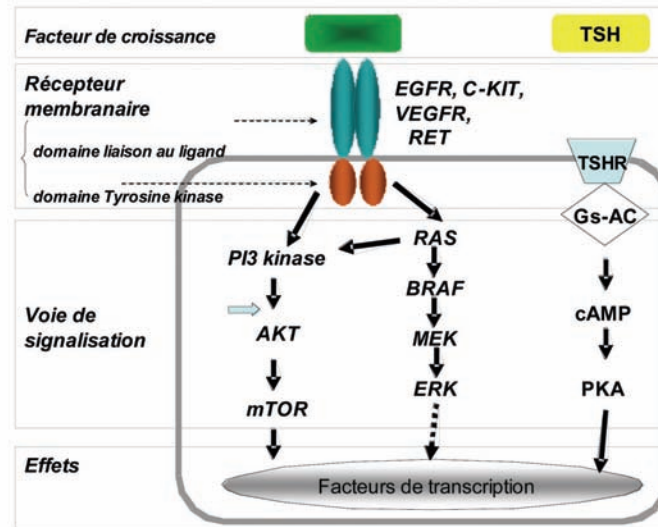


Figure 8. Voies de signalisation (adapté de Baudin E & Schlumberger M, Lancet Oncol, 2007).

Traitement des métastases à distance

Les traitements classiques

Les métastases à distance (< 10 %) siègent principalement au niveau des poumons et du squelette. On utilise, en fonction de la localisation, des traitements locaux (embolisation, cimentoplastie, chirurgie d'exérèse ou de décompression, radiothérapie externe locale). Le traitement par l'iode radioactif en défrenage n'est efficace que quand les métastases sont fixantes. Des guérisons sont obtenues dans 2/3 des cas le plus souvent chez des sujets jeunes, présentant de petites métastases bien différenciées [24].

La chimiothérapie n'a aucune efficacité. Les formes réfractaires au traitement conventionnel et évolutives, doivent bénéficier des progrès thérapeutiques récents que représentent les thérapies moléculaires ciblées actuellement en cours d'évaluation.

Les thérapies moléculaires ciblées

Rationnel

Les inhibiteurs des tyrosine kinases (ITK) apportent un véritable espoir pour les patients avec cancer de la thyroïde réfractaire [25]. Ils ciblent une ou

plusieurs molécules tyrosine kinases ou leur voie de signalisation, modulant ainsi directement ou indirectement l'oncogénèse. La voie de signalisation des Ras/Raf/MAP kinases ainsi que la voie PI3kinase/AKT sont impliquées dans l'oncogénèse des cancers thyroïdiens différenciés (Figure 8).

Dans les cancers papillaires, les mutations ponctuelles de la kinase B Raf (BRAF) sont les plus fréquentes et sont mises en évidence dans 45 % des cas. Un réarrangement de RET (appelé RET/PTC) est rapporté dans 20 % des cas.

Dans les cancers folliculaires, une mutation ponctuelle d'un des gènes RAS ou une translocation PAX8-PPAR gamma sont fréquentes. Dans les cancers peu différenciés, on trouve des mutations des gènes RAS, β -caténine, et du gène suppresseur de tumeur p53, les mutations BRAF étant peu fréquentes.

La voie de PI3K est altérée (par mutation, amplification ou délétion) dans 3 à 12 % des carcinomes papillaires, 6 à 28 % des cancers folliculaires, 12 à 42 % des carcinomes anaplasiques.

L'angiogénèse joue aussi un rôle important dans la croissance tumorale et le développement des métastases. Le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est un régulateur important de la perméabilité vasculaire et de la prolifération des cellules endothéliales induites

par la tumeur. L'expression du récepteur de facteur de croissance EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est augmentée dans les cancers peu différenciés et anaplasiques. Les récepteurs du VEGFR et du PDGFR sont des récepteurs tyrosine kinase et sont également la cible des ITK.

Les deux populations de cellules cibles de ces nouvelles modalités thérapeutiques sont donc les cellules tumorales et les cellules endothéliales [26].

Les molécules et les principaux essais

Plusieurs molécules ont déjà l'AMM en France pour d'autres cancers, dont le sunitinib (Sutent®) et le sorafenib (Nexavar®). Plusieurs autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires (Tableau 4) [25, 26].

Les patients éligibles sont les patients métastatiques ne répondant pas à l'iode radioactif et qualifiés de réfractaires et dont la survie à 10 ans est inférieure à 10 % [26]. L'évaluation de la progression de la maladie utilise les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) révisés en 2009 [27] et basés sur les changements de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles mesurables.

Globalement, des réponses objectives sont observées dans 10-30 % et des stabilisations dans 50 % des cas. L'essai utilisant le pazopanib semble prometteur [28].

Les effets indésirables des ITK sont nombreux (syndrome mains-pieds, *rash*, diarrhée, asthénie, hypertension artérielle). Tous grades confondus, ils concernent 50 à 94 % des patients. L'interruption du traitement pour toxicité concerne 13 à 20 % des patients. Ils doivent être pris en compte dans la balance risque-bénéfice avant toute prescription.

Les réseaux de soins en 2011

Le réseau TUTHYREF

Les patients présentant des Tumeurs Thyroïdiennes Réfractaires (TUTHYREF) sont identifiés par les centres de compétence au cours des Réunions de

Tableau 4. Principaux ITK évalués dans les cancers thyroïdiens différenciés.

Molécules	Cibles moléculaires	Réponse tumorale	Survie sans progression	Références (nombre de patients)
Motesanib	VEGFR, PDGFR, KIT, RET	RP : 14 % ST : 67 %	40 semaines	Sherman (93)
Sorafenib	VEGFR, EGFR, RET	RP : 15 % RP+ST : 56 %	15 mois	Kloos (41)
Sorafenib	VEGFR, EGFR, RET	RP : 25 % ST : 34 %	58 semaines	Hoftijzer (31)
Sorafenib et sunitinib		RP : 20 % ST : 60 %	19 mois	Cabanillas (15)
Axitinib	VEGFR, EGFR, RET, PDGFR	RP : 31 %	18,1 mois	Cohen (45)
Pazopanib	VEGFR, KIT	RP : 49 %	11,7 mois	Bible (39)

Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locales de composition multidisciplinaire (endocrinologue, médecin nucléaire, chirurgien, anatomo-pathologiste, biologiste, radiologue, oncologue et radiothérapeute).

Les centres de compétence ont été individualisés par région et par GHU pour la région parisienne, plus un centre par DOM-TOM (Antilles, La Réunion, La Nouvelle Calédonie, Tahiti). Dans les régions où existent un CHU et un CLCC, le centre de compétence est formé par ces deux structures.

La RCP de recours nationale TUTHYREF est une web conférence regroupant les centres de compétence qui se tient tous les 15 jours. Les cas de cancers thyroïdiens métastatiques et réfractaires issus des RCP locales sont discutés au sein du réseau TUTHYREF afin de définir une prise en charge adaptée et consensuelle et favoriser les inclusions dans des essais thérapeutiques. Le centre coordinateur du projet est l'Institut Gustave Roussy (Pr Martin Schlumberger).

Le réseau RENATEN

Le Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-) Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires (RENATEN), créé à l'initiative du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE), coordonné par le centre de compétence de Marseille (Pr P. Niccoli) a pour objectif de structurer l'offre de soins pour les patients atteints de tumeurs endocrines à travers

le développement d'un maillage national d'équipes spécialisées pluridisciplinaires, chacune d'entre elles assurant une coordination des soins au niveau régional. Les cas de cancers thyroïdiens médullaires métastatiques et réfractaires peuvent y être discutés.

Références

1. Elisei R et al, J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95:1516.
2. Borson-Chasot F et al, Ann Endocrinol (Paris) 2008 ; 69:472.
3. Cooper DS et al, Thyroid 2009 ; 19:1167.
4. Pacini F et al, Eur J Endocrinol 2006 ; 154:787.
5. Mazzaferri EL & Kloos RT, J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86:1447.
6. Lin JD et al, Oncology 2000 ; 58:280.
7. Morris LG et al, Thyroid 2010 ; 20:153.
8. Deandris D et al, Endocr Relat Cancer Nov 30, 2010 [Epub ahead of print]
9. Volante M & Papotti M, Endocr Pathol 2010 ; 21:1.
10. Bilimoria KY et al, Adv Surg 2008 ; 42:1.
11. Bonnet S et al, J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94:1162.
12. Elisei R et al, J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94:4171.
13. Tuttle RM et al, Thyroid 2010 ; 20:257.
14. Remy H et al, J Nucl Med 2008 ; 49:1445.
15. Kukulska A et al, Thyroid Res 2010 ; 3:9.
16. Hay ID et al, World J Surg 2002 ; 26:879.
17. Sawka AM et al, Trials 2010 ; 11:81.
18. Sawka AM et al, J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89:3668.
19. Sacks W et al, Thyroid 2010 ; 20:1235.
20. Sawka AM et al, Thyroid 2009 ; 19:451.
21. Robbins KT, Otolaryngol Clin North Am 1998 ; 31:639.
22. Sugitani I & Fujimoto Y, J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95:4576.
23. Al-Saif O et al, J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95:2187.
24. Durante C et al, J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91:2892.
25. Schlumberger M, The lancet oncology 2010 ; 11:912.
26. Choungnet C et al, Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010 ; 22:448.
27. Eisenhauer EA et al, Eur J Cancer 2009 ; 45:228.
28. Bible KC et al, Lancet oncol 2010 ; 11:962.