

Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde

Auteurs : M. Schlumberger

Service de médecine nucléaire, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins,
94805 Villejuif cedex, France

Correspondance : schlumbg@igf.fr

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson

Date de création : Juin 2007

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Epidémiologie](#)

[Etiologie](#)

[Anatomie pathologique](#)

[Description clinique et diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Conclusion](#)

[Références](#)

Résumé

Les cancers papillaires et folliculaires de la thyroïde sont des cancers différenciés de souche folliculaire, dont ils conservent certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles. Leur incidence apparente augmente régulièrement, en raison d'une meilleure détection. Leur prévalence actuelle dans la population générale française est d'environ 8/6000. Il ne s'agit donc pas de cancers rares. Ce cancer se présente le plus souvent sous la forme d'un nodule. Seulement 5 % des nodules sont des cancers et la ponction à l'aiguille fine est l'examen le plus performant pour leur diagnostic. Le traitement initial est actuellement standardisé, et comprend une thyroïdectomie totale, avec en cas de cancer papillaire, un curage du compartiment central du cou, suivie d'un traitement par l'iode 131 en cas d'exérèse incomplète, de métastases à distance ou de facteurs de mauvais pronostic. Les cancers papillaires de moins d'un centimètre de diamètre, unifocaux et intrathyroïdiens sont traités par chirurgie seule, et l'iode 131 n'est pas indiqué. Le traitement par thyroxine est prescrit à vie chez tous les patients. La majorité des patients guérissent, comme le montre le bilan pratiqué à un an (taux de thyroglobuline indétectable après stimulation par la TSH recombinante humaine et échographie cervicale normale). La surveillance est alors annuelle sous thyroxine avec dosage de Tg et de TSH qui est maintenue dans la zone normale. Chez les autres patients, d'autres explorations sont nécessaires, dont un examen scintigraphique du corps entier avec une forte activité d'iode 131 ; chez ces patients, le taux de TSH est maintenu à une valeur basse.

Mots clés : Cancer de la thyroïde ; Chirurgie ; Iode 131 ; Thyroglobuline ; Échographie ; Cytoponction

Abréviations : FDG, 18F-fluorodéoxyglucose ; PAX, paired domain transcription factor ; RET, rearranged during transfection ; RAS, rat sarcoma ; BRAF, rat fibrosarcoma ; MAP kinase, mitogen activated protein kinase ; VEGF, vascular endothelial growth factor ; EGF, epidermal growth factor ; PTC, papillary thyroid carcinoma ; NIS, symporteur de l'iode ; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor ; TSH, thyrostimuline ; T4, thyroxine ; LT4, L-thyroxine ; T3, triiodothyronine ; Tg, thyroglobuline.

Introduction

Les cancers thyroïdiens différenciés, papillaires et folliculaires sont des tumeurs malignes épithéliales de souche folliculaire, dont ils conservent certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles.

L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde observée depuis plusieurs décennies est liée à une augmentation du diagnostic des petits cancers papillaires, permise par l'amélioration des pratiques. D'un point de vue médical, ces petits cancers de la thyroïde ont un excellent pronostic, et les bénéfices de leur détection précoce ne sont pas démontrés.

Des progrès récents ont été effectués dans de nombreux domaines, tels que la cytologie, l'échographie, le dosage de la thyroglobuline et l'utilisation de la TSH recombinante humaine. De plus, l'histoire naturelle et les facteurs pronostiques sont mieux connus.

Deux conférences de consensus ont récemment précisé les conduites diagnostiques et thérapeutiques à adopter et l'importance d'une prise en charge individualisée pour chaque patient.

Épidémiologie

Alors que les nodules thyroïdiens sont fréquents, les cancers différenciés de la thyroïde sont relativement rares, mais leur incidence augmente régulièrement depuis une trentaine d'années [3,5]. Actuellement, les cancers de 1 cm ou moins expliquent 49 % de l'augmentation de l'incidence et ceux de 2 cm ou moins, 87 % [5].

En France, environ 3500 nouveaux cancers de la thyroïde sont découverts chaque année, ils sont responsables d'environ 300 décès et environ 80 000 personnes sont surveillées pour ce cancer. Leur prévalence dans la population générale française est donc de 8/6000. Il ne s'agit donc pas de cancers rares.

Plus de 85 % des cancers de la thyroïde dérivent des cellules folliculaires, dont 80 % environ sont d'histologie papillaire. Ils sont rares chez l'enfant et l'adolescent, et l'âge médian au diagnostic est de 45 à 50 ans. Ils sont deux à quatre fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.

Étiologie

Irradiation de la thyroïde

La seule cause connue est l'exposition aux radiations pendant l'enfance, qu'il s'agisse d'une irradiation externe ou d'une contamination interne. Parmi les tumeurs apparues chez les sujets irradiés, deux tiers sont des adénomes et un tiers des cancers, le plus souvent papillaires. L'incidence augmente à partir d'une dizaine d'années après l'exposition et passe par un maximum 20 ans après celle-ci. Le risque est significatif à partir d'une dose de 100 mSv, augmente avec la dose jusqu'à une dizaine de Sv puis diminue, ce qui est attribué à des phénomènes de mort cellulaire. Pour une dose donnée, le risque est maximal lorsque l'exposition a eu lieu pendant les premières années de la vie puis diminue avec l'âge lors de l'exposition et n'est plus significatif lorsque l'exposition a eu lieu au-delà de 15 à 20 ans [10].

Chez les enfants vivant en Biélorussie et en Ukraine qui ont été fortement contaminés en 1986 par les retombées de l'accident de Tchernobyl, il existe une augmentation très importante du nombre de cancers de la thyroïde [10].

Autres facteurs

L'apport alimentaire en iode ne modifie pas le risque global de cancer de la thyroïde, mais les cancers folliculaires sont plus fréquents en cas de carence en iode.

L'incidence du cancer papillaire est élevée en cas de polypose colique familiale et de maladie de Cowden. Environ 5 % des sujets atteints de cancer papillaire ont également un apparenté atteint d'un cancer papillaire, ce qui suggère l'existence d'une prédisposition génétique chez certains patients ; les

anomalies génétiques responsables de cette prédisposition familiale ne sont pas connues.

Mécanismes génétiques

Les anomalies génétiques somatiques mises en évidence dans les cancers papillaires siègent au niveau de la voie des MAP kinases dont ils provoquent une activation permanente : réarrangements *RET-PTC*, mutations ponctuelles des gènes *RAS* et *BRAF* (Fig. 1).

Les anomalies génétiques mises en évidence dans les cancers folliculaires sont les réarrangements *PPARγ-PAX8* et des mutations activatrices ponctuelles des gènes *RAS*. Les mutations du gène de la p53 ne sont présentes que dans les cancers peu ou indifférenciés.

D'autres anomalies ont été caractérisées dans les cancers de la thyroïde, et sont probablement des événements secondaires, par exemple la surexpression du VEGF et de ses récepteurs, et la surexpression du récepteur de l'EGF dans les cancers peu différenciés.

Les principales anomalies du métabolisme de l'iode au niveau du tissu cancéreux sont une diminution de la fixation de l'iode et de sa durée de séjour qui est due à un défaut d'organification. Ces anomalies sont en rapport avec la diminution de l'expression du symporteur de l'iode (le NIS) et de la peroxydase thyroïdienne. En revanche, la production de la Tg et la réponse à la TSH persistent au niveau de la majorité des cancers papillaires et folliculaires, même peu différenciés [7]. Pendant le traitement par thyroxine, le taux de TSH est bas et les propriétés fonctionnelles sont faiblement exprimées ; la stimulation par TSH, obtenue soit par sevrage prolongé en hormone thyroïdienne, soit par injections de TSH recombinante humaine (rhTSH), augmente la production de la Tg par le tissu thyroïdien et est indispensable à une fixation de l'iode radioactif. La stimulation par la rhTSH est effectuée sous LT4 ce qui évite l'hypothyroïdie et préserve ainsi la qualité de vie (Fig. 2, Tableau 1).

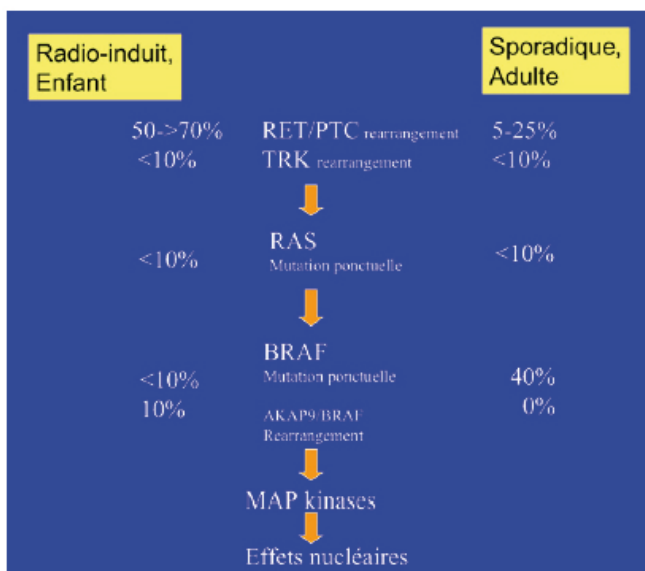


Fig. 1. Anomalies génétiques dans les cancers papillaires. Dans 60 à 80 % des cas, l'anomalie responsable de sa survenue est située au niveau de la voie des *Mitogen activated protein kinase* (MAP kinases). Les gènes *RET* et *TRK* codent pour des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase pour des facteurs de croissance. Le réarrangement avec un autre gène provoque leur expression et leur activation permanentes. Les gènes *RAS* et *BRAF* codent pour des protéines qui interviennent dans la transmission du signal depuis la membrane vers le noyau. Ils sont activés par mutation ponctuelle. De plus, le gène *BRAF* peut être activé par réarrangement avec un autre gène (*AKAP9*).

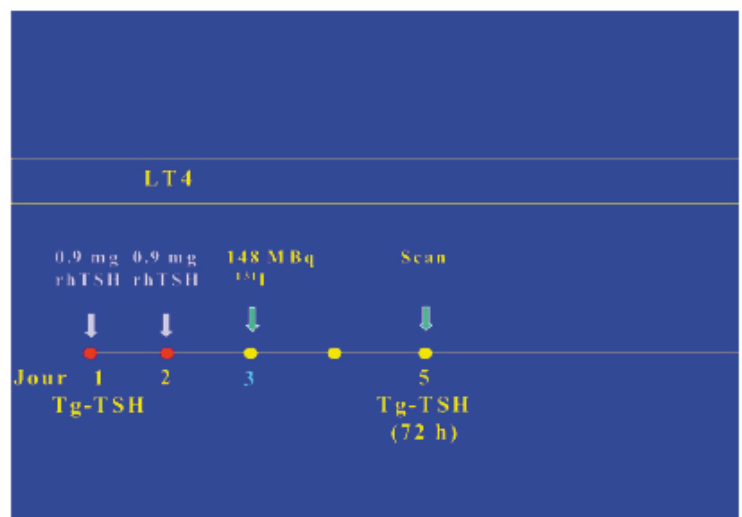


Fig. 2. Schéma d'utilisation de la TSH recombinante humaine (rhTSH) pour la surveillance. Le traitement par la LT4 est maintenu inchangé. Pendant la surveillance, dans la plupart des cas, seule la Tg est dosée à j5, le dosage de TSH pouvant être effectué pour vérifier que les injections de rhTSH ont été réalisées dans de bonnes conditions. L'examen scintigraphique à visée diagnostique le plus souvent n'est pas pratiqué. En cas de préparation pour l'ablation, une activité de 3,7 GBq à j3 est administrée et la scintigraphie du corps entier est pratiquée trois jours après le traitement (j6).

Tableau 1
Intérêt et indications de l'utilisation de la rhTSH à la place du sevrage prolongé

Absence de signes et symptômes d'hypothyroïdie
Préservation de la qualité de vie
Nombre de journées de travail perdues : 0–1 avec rhTSH et 11–14 après sevrage
Effets secondaires peu intenses et transitoires, chez 10 % des patients : céphalées, nausées, sensations vertigineuses, asthénie
Absence de toxicité, pas d'anticorps anti-TSH
Indications :
Surveillance des cancers différenciés de la thyroïde pour dosage de la Tg (couplé éventuellement à l'examen scintigraphique du corps entier)
Administration postopératoire de 3,7GBq d'iode 131 chez les patients à faible risque.

Anatomie pathologique

Les cancers différenciés qui dérivent des cellules folliculaires sont classés en cancers papillaires, les plus fréquents, et en cancers folliculaires [8,10].

Les cancers papillaires

Le cancer papillaire est typiquement constitué de papilles, structures composées d'un axe conjonctivo-vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyau en verre dépoli). Le stroma fibreux est souvent abondant, les petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) sont inconstantes.

La forme classique est la plus fréquente. Il s'agit d'une tumeur non encapsulée, souvent multifocale et qui est bilatérale dans 20 à 80 % des cas. L'effraction de la capsule thyroïdienne est notée dans 8–32 % des cas [10]. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 % des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent principalement au niveau des poumons.

Les variants représentent environ 20 % des cancers papillaires : folliculaire (formé exclusivement de follicules) et à cellules oncocytaires dont le pronostic est voisin de la forme classique ; sclérosant diffus, insulaire ou avec un contingent trabéculaire qui sont souvent étendus avec rechutes fréquentes, et à cellules hautes ou à cellules cylindriques qui ont un pronostic plus grave.

Des corrélations ont été mises en évidence entre chaque anomalie génétique et le phénotype tumoral : les mutations du gène *BRAF* sont plus souvent présentes dans les cancers papillaires de l'adulte, en particulier dans les formes étendues et à cellules hautes ; elles sont rares dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits ; les mutations *RAS* sont plus fréquentes dans les formes folliculaires ; les réarrangements *RET-PTC* sont plus fréquents dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits, *RET-PTC1* dans les formes classiques et *RET-PTC3* dans les formes agressives.

Les cancers folliculaires

Les cancers folliculaires sont des cancers de souche folliculaire, ne possédant pas les caractéristiques du cancer papillaire, et pouvant ressembler à la thyroïde normale. Le diagnostic de malignité repose sur l'existence d'une invasion vasculaire et/ou capsulaire. En fonction du degré d'invasion, on distingue les cancers à invasion minimale et les cancers manifestement invasifs, plus étendus et souvent plus graves.

Le cancer folliculaire est souvent unifocal, les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes, et les métastases à distance siègent au niveau des poumons et des os.

Le cancer à cellules de Hürthle est formé de plus de 75 % de cellules oxyphiles (ou oncocytaires) ; les critères de malignité sont les mêmes que pour les cancers folliculaires ; leur pronostic dépend des mêmes facteurs que celui des cancers folliculaires.

Le cancer peu différencié est de diagnostic souvent difficile car l'aspect histologique est souvent polymorphe avec un contingent plus différencié ; il regroupe les cancers insulaires et à contingent trabéculaire, et certains cancers papillaires à cellules hautes ou cylindriques et avec contingent trabéculaire ; il est souvent volumineux avec effraction de la capsule thyroïdienne, métastases ganglionnaires et à distance, et son pronostic est plus grave.

Description clinique et diagnostique

La majorité des patients atteints de cancer de la thyroïde a un nodule thyroïdien asymptomatique, mais des métastases ganglionnaires cervicales peuvent être révélatrices. Plus rarement, il s'agit de métastases pulmonaires ou osseuses, et le diagnostic peut alors être confirmé par la mise en évidence de la thyroglobuline par immunohistochimie sur la biopsie d'une métastase. Les signes compressifs (dysphonie, dysphagie, toux, dyspnée) témoignent en général d'une maladie étendue. Actuellement, un nodule thyroïdien est souvent mis en évidence par un examen morphologique (échographie, scanner) pratiqué pour d'autres raisons.

À l'examen clinique, la tumeur est en général isolée, ferme et mobile à la déglutition. Les nodules thyroïdiens sont plus souvent cancéreux en cas d'antécédents d'irradiation cervicale pendant l'enfance, chez les enfants, chez les sujets âgés de plus de 60 ans, et chez les hommes. Un cancer est fortement suspecté lorsque le nodule est ferme et irrégulier ou fixé, lorsqu'il existe des adénopathies homolatérales ou des signes compressifs, ou une augmentation progressive de sa taille. Pratiquement tous les patients atteints de cancer de la thyroïde sont euthyroïdiens et leur taux de TSH est normal.

L'échographie précise les caractéristiques du nodule, recherche d'autres anomalies au niveau de la thyroïde et des chaînes ganglionnaires cervicales, et guide la cytoponction (*Fig. 3*).

Les nodules de 1 cm ou moins, sans éléments de suspicion sont surveillés avec une évaluation 6 à 12 mois plus tard.

La cytoponction à l'aiguille fine est pratiquée sur tout nodule solide mesurant plus de 1–1,5 cm, ou présentant des éléments de suspicion à l'échographie, notamment lorsqu'il est hypoéchogène et contient des microcalcifications [4,9]. C'est l'examen le plus performant pour distinguer les nodules bénins des nodules malins. Elle doit être interprétée par un cytologiste expérimenté. Elle n'est pas contributive dans 15 à 20 % des cas et doit alors être répétée. Lorsque le prélèvement cytologique est interprétable, trois diagnostics sont possibles :

- bénin (75 %) ;
- malin (5 %) ;
- indéterminé (20 %).

Les faux-négatifs, qui sont en général liés à des erreurs de prélèvement ou d'interprétation, sont rares (< 1 %), de même que les faux-positifs. Les cytologies indéterminées correspondent à des proliférations de cellules folliculaires ou de cellules de Hürthle, dont 20 % environ correspondent à un cancer, mais seule l'histologie permet un diagnostic fiable de cancer par la présence d'un envahissement vasculaire ou capsulaire.

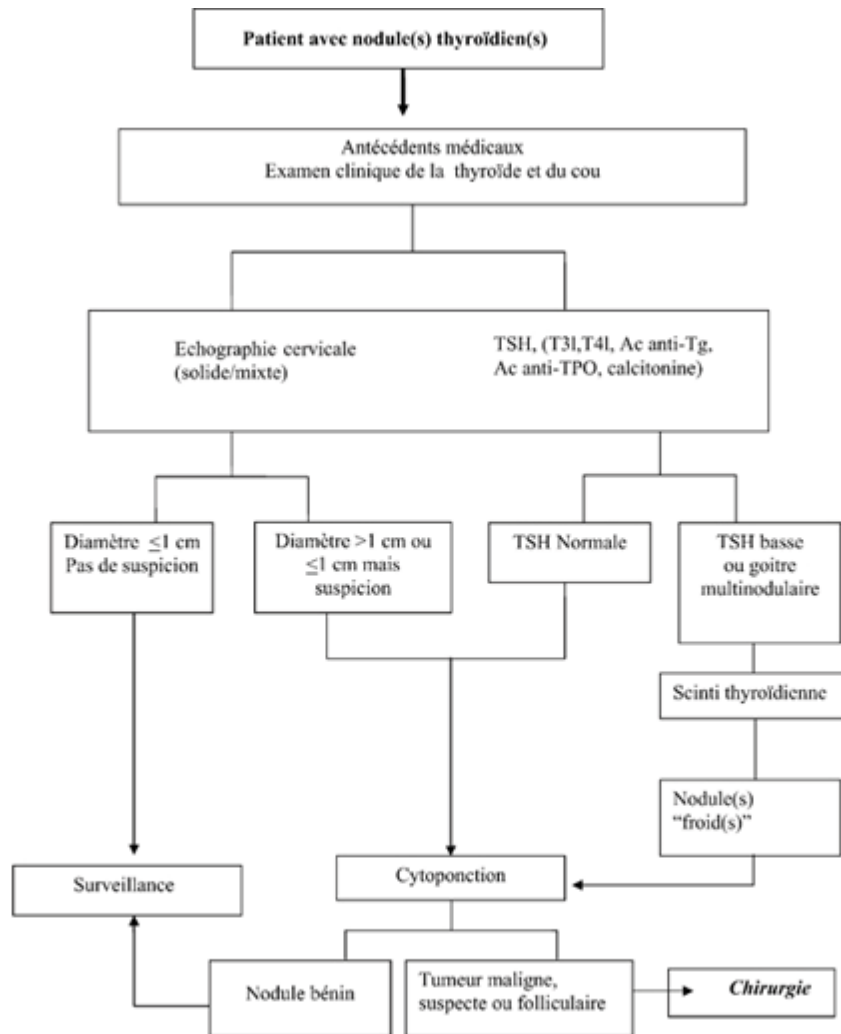


Fig. 3. Arbre décisionnel pour l'évaluation diagnostique des nodule(s) thyroïdien(s). T3I : triiodothyronine libre ; T4I : thyroxine libre ; TSH : thyroïdostimuline ; Ac anti-Tg : anticorps antithyroglobuline ; Ac anti-TPO : anticorps antipéroxydase ; cytologie : cytologie à l'aiguille fine du nodule avec aspiration ; scinti thyroïdienne : scintigraphie thyroïdienne. La cytoponction est non contributive dans 15 à 20 % des cas et doit alors être répétée.

Prise en charge

Les consensus récents permettent d'harmoniser la prise en charge des cancers papillaires et folliculaires de la thyroïde [4, 9]. Les principales décisions doivent être prises dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire, selon des protocoles écrits.

Traitement initial

Le bilan apprécie l'extension locale du cancer, recherche des métastases ganglionnaires grâce à l'échographie cervicale et des métastases à distance.

En période préopératoire, le patient est informé des modalités et des risques de cette chirurgie (paralysie récurrentielle et hypoparathyroïdie) ; en cas de cytologie indéterminée ou non interprétable, il est informé de la possibilité que le nodule peut être bénin à l'histologie. Il est également informé de la nécessité d'un traitement à vie par la thyroxine en cas de cancer et en cas de chirurgie bilatérale.

Le bilan comprend aussi la recherche d'allergies, de problèmes médicaux notamment, cardiologiques ou pulmonaires, une consultation d'anesthésie, et un examen des cordes vocales.

La chirurgie est le principal traitement du cancer différencié de la thyroïde et doit être effectuée par

un chirurgien expérimenté. Son but est l'exérèse de tout le tissu cancéreux cervical. Elle comprend donc un geste sur la thyroïde et un geste sur les ganglions [4,9,10].

En cas de cancer clinique (≥ 1 cm), la thyroïdectomie totale est effectuée. Le curage du compartiment central du cou est pratiqué en cas de cancer papillaire, et peut être étendu au tiers inférieur de la chaîne jugulocarotidienne homolatérale. L'envahissement jugulocarotidien suspecté à la palpation ou à l'échographie préopératoire indique un curage jugulocarotidien conservateur, respectant le muscle sternocléïdomastoïdien, la veine jugulaire et le nerf spinal. Dans tous les cas, un curage réglé est préférable à des biopsies ganglionnaires.

En cas de microcancer (< 1 cm) découvert pendant l'intervention, le protocole précédent est appliqué. Lorsque le microcancer est découvert lors de l'examen histologique définitif d'une pièce de lobectomie, la décision de réintervention pour compléter le protocole chirurgical doit tenir compte de l'excellent pronostic de ce microcancer et de la rareté (de l'ordre de 3 %) des rechutes dans le lobe controlatéral après lobectomie lorsqu'il est unifocal ; en revanche, en cas de microcancer multifocal, la totalisation de la thyroïdectomie associée au curage central est indiquée, car elle diminue le risque de rechute. Lorsqu'un cancer folliculaire à invasion minimale est mis en évidence lors de l'examen histologique définitif d'une pièce de lobectomie, la totalisation de la thyroïdectomie facilite la surveillance.

Le traitement postopératoire par l'iode 131 a trois avantages théoriques [4,9] :

- il détruit les reliquats thyroïdiens normaux (c'est l'ablation) et facilite ainsi la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline ;
- il détruit d'éventuels résidus tumoraux (c'est le traitement) et diminue ainsi le taux de rechute ;
- il permet d'effectuer trois à sept jours plus tard un examen scintigraphique du corps entier qui vérifie l'absence de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne ; cet examen a une haute sensibilité lorsque la fixation au niveau des reliquats thyroïdiens est inférieur à 2 %.

Le traitement postopératoire par l'iode 131 est indiqué lorsqu'il peut apporter des bénéfices. Les patients sont classés en trois groupes (*Tableau 2*) :

- les patients à très faible risque (tumeur ≤ 1 cm, unique et intrathyroïdienne, sans métastases ganglionnaires) pour lequel aucun bénéfice n'est attendu et chez qui l'administration d'iode 131 n'est pas indiquée ;
- les patients ayant une maladie persistante après exérèse chirurgicale incomplète ou des métastases à distance, ou des facteurs pronostiques défavorables et chez qui une forte activité d'iode 131 est administrée après sevrage en hormones thyroïdiennes ;
- les autres patients ont un risque faible et la décision de traiter par l'iode 131 dépend des facteurs pronostiques et de la qualité de l'exérèse chirurgicale ; en cas de chirurgie complète, le pronostic après chirurgie seule est favorable et peut difficilement être amélioré par des traitements complémentaires. L'iode 131 n'est en général pas indiqué, notamment, en cas de tumeur de petites dimensions sans métastases ganglionnaires. En cas de protocole chirurgical incomplet, l'indication d'un complément thérapeutique (reprise chirurgicale ou administration d'iode 131) dépend du volume des reliquats et du risque de maladie résiduelle.

Une information complète, orale et écrite est délivrée au patient avant l'administration de l'iode 131, et vérifie l'absence de saturation iodée et de grossesse. L'iode 131 est administré après un sevrage en hormones thyroïdiennes de quatre à six semaines, le taux de TSH devant être supérieur à une valeur arbitraire (30 mU/l) ; chez les patients à faible risque, la préparation peut être effectuée par la rhTSH (0,9 mg intramusculaire, deux jours de suite), pendant le traitement par LT4, l'iode 131 étant administré le lendemain de la deuxième injection. La thyroglobuline est mesurée le jour de l'administration de l'iode 131, et un taux indétectable a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle. L'activité d'iode 131 administrée est de 1,1 à 3,7 GBq. Des boissons abondantes, du jus de citron et des laxatifs sont prescrits après son administration. Un examen scintigraphique du corps entier est pratiqué trois à sept jours plus tard. La rétention de l'iode 131 dans l'organisme ou le débit de dose est mesuré avant la sortie de l'hôpital pour vérifier le respect des normes de radioprotection. Si le traitement a été administré après sevrage, le traitement par L-thyroxine est débuté deux à trois jours après l'administration de l'iode 131.

La radiothérapie externe cervicomédiastinale (50 Gy en cinq semaines, cinq fractions par semaine) est rarement indiquée. Elle est réservée aux patients âgés de plus de 45 ans, ayant une invasion tumorale au-delà de la capsule thyroïdienne ou dont l'exérèse complète du tissu néoplasique cervical a été impossible, et qui ne fixe pas l'iode 131 [4,9,10].

Tableau 2
Indications au traitement postopératoire par l'iode 131 (d'après la référence 9)

Pas d'indication (faible risque de rechute et de mortalité par cancer) :
Chirurgie complète, histologie favorable, T ≤ 1 cm, unifocal, N0, M0, pas d'extension extrathyroïdienne

Indication certaine (utiliser une activité élevée [≥ 3,7 GBq (100 mCi)] après sevrage en hormone thyroïdienne) :
Métastases à distance ou résection tumorale incomplète, ou résection tumorale complète mais risque élevé de rechute ou de mortalité : extension tumorale au-delà de la capsule de la thyroïde (T3 ou T4) ou envahissement ganglionnaire.

Indication probable (utiliser une activité élevée ou faible [3,7 ou 1,1 GBq (100 ou 30 mCi)] après sevrage ou après rHTSH) :
Thyroïdectomie moins que totale ou absence de curage ganglionnaire, ou âge < 18 ans, ou T1 > 1 cm et T2, N0 M0, Ou histologie défavorable (papillaire : cellules hautes, cellules en colonne, sclérosant diffus ; folliculaire : invasif ou peu différencié).

Facteurs pronostiques

De nombreuses études multivariées ont individualisé lors du traitement initial quatre catégories de facteurs ayant un impact pronostique indépendant sur le risque de rechutes et de décès par cancer [1,4,9,10] :

- l'âge du patient : le risque de rechute et de décès par cancer augmente avec l'âge du patient lors du diagnostic, et notamment au-delà de 45 à 50 ans ; chez les enfants, le risque de rechute est élevé, mais la majorité de ces rechutes étant curables, la survie à long terme est excellente, bien que l'excès de mortalité par cancer de la thyroïde soit significatif ;
- le type histologique : les cancers papillaires et les cancers folliculaires à invasion minimale ont un pronostic favorable. Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié ou manifestement invasif et de certains sous-types histologiques de cancer papillaire (à cellules hautes ou cylindriques) ;
- l'étendue de la maladie : le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, de métastases ganglionnaires lorsqu'elles sont multiples, en rupture capsulaire et siègent dans le compartiment central du cou. Le risque de décès augmente en cas de métastases à distance. En cas de cancer papillaire de bon pronostic, l'envahissement ganglionnaire augmente le risque de rechute mais n'influence pas la survie ;
- le caractère complet de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique favorable essentiel. Un taux de thyroglobuline indétectable le jour de l'administration postchirurgicale de l'iode 131 a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle.

Ces facteurs pronostiques sont liés entre eux : par exemple, les patients âgés ont des tumeurs souvent plus étendues et moins différenciées que les sujets jeunes.

À partir de ces facteurs, plusieurs systèmes de score pronostique permettent de prédire, lors du traitement initial, le pronostic à long-terme. Leurs fiabilités sont voisines, 80 à 85 % des patients sont considérés à faible risque de rechute et la majorité de ces rechutes sont curables ; le risque de décès par cancer est inférieur à 2 % à 20 ans. Une minorité de patients est à haut risque, les rechutes étant fréquentes et moins souvent curables ; le risque de décès par cancer est alors de 20 à 30 % à 20 ans. Le système TNM est le plus utilisé [1], et est reconnu internationalement (Tableau 3). Il est basé sur l'âge et l'extension de la maladie, qui est déterminée à partir du compte rendu anatomopathologique et

des données de l'examen scintigraphique du corps entier postopératoire à l'iode 131.

La classification pronostique établie lors du traitement initial peut être modifiée lors du suivi, et notamment, lors du bilan pratiqué à 6–12 mois.

Tableau 3
Classification TNM-2002 (d'après la référence 1)

Table 3
TNM-2002 classification (from reference 1)

Facteurs

T : tumeur de la thyroïde

T1 : ≤ 2 cm, intrathyroïdienne

T2 : > 2–4 cm, intrathyroïdienne

T3 : > 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime

T4 : extension au-delà de la capsule de la thyroïde (T4a–T4b)

N : métastases ganglionnaires

N0, absence ; N1, présence (N1a : compartiment central ; N1b : autres N)

M : métastases à distance.

M0, absence ; M1, présence.

Stades :

< 45 ans :

Stade I : M0

Stade II : M1

> 45 ans

Stade I : T1, N0

Stade II : T2, N0

Stade III : T3, N0 ou T1–3, N1a

Stade IVA : T1–3, N1b ; T4a, N0–1

Stade IVB : T4b

Stade IVC : M1

Traitement par L-Thyroxine

Le traitement par L-thyroxine est prescrit à tous les patients opérés d'un cancer différencié de la thyroïde [2,4,9]. Chez les patients ayant une maladie résiduelle connue ou des facteurs pronostiques défavorables, le taux de TSH doit être inférieur ou égal à 0,1 mU/l pour freiner la croissance tumorale hormonodépendante. Chez la majorité des patients, il n'y a pas d'évidence de maladie et le risque de rechute est alors si faible qu'il ne justifie pas un risque de surdosage en L-thyroxine. Le but du traitement par L-thyroxine est de maintenir le taux de TSH à une valeur normale (0,5–2,5 mU/l) [2].

Dépistage des rechutes

Les rechutes surviennent chez plus de 35 % des rares patients considérés à risque élevé ; chez la majorité des patients, le risque de rechute est inférieur à 5 % après chirurgie complète.

Le dépistage précoce des rechutes est basé sur la pratique combinée du dosage de la thyroglobuline (Tg) et de l'échographie cervicale [4,9,10]. Étant donnée la survenue de rechutes tardives chez certains patients, la surveillance doit être poursuivie à vie.

L'échographie cervicale est pratiquée en routine car elle est plus sensible que la palpation cervicale. Les ganglions petits, allongés ou ovalaires, siégeant dans les aires postérieures ou qui diminuent de volume après un intervalle de trois mois sont considérés comme bénins ; à l'inverse les ganglions ronds, mesurant plus de 5 mm dans leur plus petit diamètre, hypoéchogènes, sans hile central, contenant des zones kystisées et des microcalcifications et qui sont hypervascularisés sont suspects. En cas de doute sur la nature d'une adénopathie, la ponction éventuellement échoguidée, pour cytologie et dosage de la Tg dans le produit de ponction est l'examen le plus performant.

La Tg n'étant produite que par les cellules thyroïdiennes d'origine folliculaire, son taux sérique est indétectable après l'ablation totale de la thyroïde. Des interférences dans le dosage sont recherchées par le dosage des anticorps anti-Tg ou par l'étude du recouvrement (qui consiste à ajouter au sérum une quantité connue de Tg puis à doser la Tg dans le sérum), car elles risquent de provoquer des faux-négatifs.

Pendant le traitement par la LT4, le taux de Tg est élevé chez la plupart des patients en rechute. Toutefois, il est indétectable chez plus de 20 % des patients ayant des métastases ganglionnaires isolées et chez 5 % des patients ayant des métastases pulmonaires infraradiologiques.

Après sevrage en hormones thyroïdiennes ou stimulation par la rhTSH, le taux de Tg est détectable chez la majorité des patients en rechute. Les faux-négatifs sont en rapport avec des métastases ganglionnaires de petites dimensions mises en évidence par l'échographie cervicale.

Lorsque l'examen scintigraphique pratiqué dans les jours qui suivent l'administration postopératoire d'iode 131 est informatif et n'a pas montré de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne, l'examen scintigraphique du corps entier pratiqué avec une activité diagnostique (74–185 MBq) pendant l'année suivante confirme l'ablation mais ne détecte qu'exceptionnellement des foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne ; son intérêt est alors limité et il n'est plus pratiqué en routine.

Le protocole actuel de surveillance comprend, trois mois après le début du traitement par la thyroxine, la détermination du taux de TSH pour contrôler l'équilibre hormonal [4,9] (Fig. 4). Un contrôle de guérison est effectué 9 à 12 mois après le traitement initial et comprend une échographie cervicale et la stimulation par la rhTSH (injection i.m. de 0,9 mg, deux jours de suite) avec la mesure de la Tg trois jours après la deuxième injection. Chez plus de 80 % des patients, ces deux examens sont normaux et ces patients sont considérés guéris, même s'ils étaient considérés initialement à risque élevé, et le

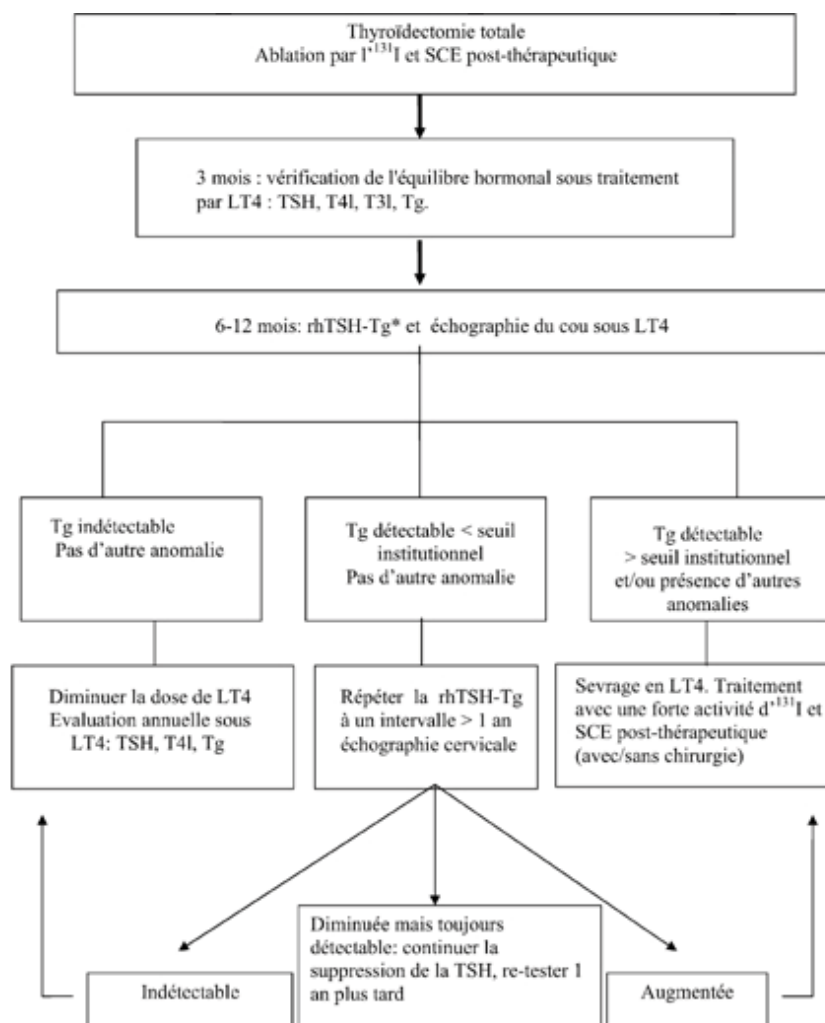


Fig. 4. Arbre décisionnel pour le suivi après le traitement initial (chirurgie et ablation par l'iode radioactif). * Si le taux basal de Tg est détectable, une stimulation par la rhTSH n'est pas nécessaire et le patient doit bénéficier d'explorations par imagerie ou d'un traitement. SCE : scintigraphie du corps entier. Le seuil institutionnel dépend de la technique utilisée pour le dosage de la Tg et doit être déterminé par chaque laboratoire.

risque de rechute à dix ans est de 0,5 %. La dose de thyroxine est diminuée pour obtenir un taux de TSH dans la zone de la normalité. La surveillance ultérieure est annuelle, avec dosage de la TSH et de la Tg pendant le traitement par L-thyroxine.

Chez 15 à 20 % des patients le taux de Tg devient détectable après stimulation, et une autre stimulation par la rhTSH est effectuée un à deux ans plus tard ; lors du suivi, une rechute est découverte chez un tiers de ces patients dont le taux de Tg après stimulation était en augmentation lors de la deuxième épreuve de stimulation par rapport à la première ; aucune anomalie n'est trouvée chez les autres patients dont la Tg après stimulation se normalise en l'absence de tout traitement, et qui sont alors considérés guéris. L'évolution de la Tg doit donc être prise en compte pour toute décision thérapeutique, et lorsque la Tg est détectable lors de la stimulation effectuée 9–12 mois après le traitement initial, une autre stimulation par la rhTSH est effectuée un à deux ans plus tard : l'augmentation du taux de Tg par rapport à celui de la première stimulation par la rhTSH conduit à en localiser l'origine par un examen scintigraphique du corps entier à l'iode 131, trois à cinq jours après l'administration de 3,7 GBq (100 mCi). Cet examen scintigraphique met en évidence des foyers de fixation chez 60 à 80 % de ces patients. Lorsque l'examen scintigraphique ne montre pas de fixation, il est inutile de le répéter, et la localisation des foyers néoplasiques fait alors appel à d'autres techniques morphologiques (scannographie spiralée du cou et du thorax, tomographie par émission de positons avec le FDG).

Cette attitude concerne tous les patients qu'ils aient été classés initialement comme à faible ou haut risque de rechute, et les résultats du bilan permettent de redéfinir leur pronostic ultérieur.

Traitement des rechutes cervicales

Les rechutes cervicales sont les plus fréquentes et sont souvent mises en évidence par la palpation ou par l'échographie. Elles peuvent être en rapport avec un traitement initial incomplet (rechute dans un reliquat thyroïdien après thyroïdectomie partielle ou rechute ganglionnaire au niveau d'une aire ganglionnaire non curée) et plus rarement elles traduisent l'existence d'une maladie agressive (rechute dans la loge thyroïdienne après thyroïdectomie totale, ou dans les tissus mous) ; leur pronostic est alors plus sévère et elles sont souvent associées à des métastases à distance.

L'échographie cervicale indique le siège et la taille des lésions. Elle peut ainsi, guider la reprise thérapeutique et indiquer l'étendue de la chirurgie (reprise de la loge et étendue du curage). En cas de rechute cervicale fixante, l'iode 131 peut détruire les foyers néoplasiques de petites dimensions. La chirurgie est indiquée lorsque ces foyers sont supérieurs à 1 cm de diamètre. Dans ces cas, l'administration préopératoire d'une activité de 3,7 GBq d'iode 131 permet de réaliser un examen scintigraphique du corps entier de haute sensibilité, d'utiliser pendant l'intervention une sonde de détection, puis de contrôler le caractère complet de l'exérèse chirurgicale deux jours plus tard, par un examen scintigraphique avec l'activité résiduelle d'iode 131. La nature de l'acte chirurgical dépend du siège de la rechute et de son extension, ainsi que de l'étendue de la chirurgie antérieure et des données de l'échographie cervicale, en sachant que cet examen sous-estime l'étendue des lésions chez la moitié des patients. Ce protocole a permis d'effectuer l'exérèse des lésions fixantes chez 92 % des patients [10].

En l'absence de fixation au niveau de foyers tumoraux centimétriques, le traitement débute par la chirurgie qui est complétée par la radiothérapie externe en cas de rechute dans la loge thyroïdienne ou dans les tissus mous du cou.

Les rechutes ganglionnaires limitées, survenant chez des sujets jeunes avec fixation d'iode radioactif ont un excellent pronostic. Les facteurs de gravité sont la survenue précoce après le traitement initial, un âge avancé, un volume tumoral important avec invasion des structures avoisinantes, leur siège dans les tissus mous, l'absence de fixation de l'iode radioactif, l'histologie peu différenciée, et l'exérèse chirurgicale incomplète [10].

Traitement des métastases à distance

Les métastases à distance surviennent chez moins de 10 % des patients. Elles siègent au niveau des poumons et du squelette. Les métastases pulmonaires sont cliniquement latentes ; chez les sujets jeunes, leur aspect radiologique est une miliaire diffuse et chez les sujets âgés, il s'agit en général de macronodules multiples. Les métastases osseuses sont symptomatiques dans 80 % des cas, avec

douleurs, tuméfaction ou fracture. Elles sont ostéolytiques et sont difficiles à mettre en évidence sur les radiographies. La scintigraphie osseuse montre une hypofixation ou une hyperfixation modérée. Elles sont mieux visualisées par la scanographie et l'imagerie par résonance magnétique.

La tomographie par émission de positons avec le FDG participe au bilan d'extension de la maladie et fournit des éléments pronostiques, une fixation élevée du FDG étant observée au niveau de lésions rapidement progressives.

Seules les métastases à distance fixant l'iode 131 répondent au traitement par l'iode 131 [4,6,10]. L'activité thérapeutique de l'iode 131 est de 3,7 à 5 GBq ; son efficacité thérapeutique est liée à la dose de radiations délivrée aux foyers tumoraux, ce qui souligne l'importance d'une stimulation optimale par la TSH obtenue par un sevrage prolongé et de l'absence de contamination iodée. Des activités thérapeutiques plus importantes ont été utilisées, mais l'amélioration de l'efficacité n'est pas démontrée. Ce traitement est répété tous les quatre à six mois pendant les deux premières années, puis tous les ans, le traitement par L-thyroxine à dose suppressive étant prescrit entre chaque administration d'iode 131. Il n'y a pas de limite à l'activité cumulative d'iode 131 pouvant être administrée, bien qu'au-delà de 22 GBq le risque de cancers et de leucémies augmente significativement et que les bénéfices thérapeutiques obtenus soient modérés.

En cas de métastases osseuses, la chirurgie d'exérèse est envisagée et est complétée par l'iode 131, et la radiothérapie externe.

Une réponse complète est obtenue chez 33 à 50 % des patients dont les métastases fixent l'iode 131, et plus souvent chez les patients jeunes, dont la tumeur thyroïdienne était bien différenciée et dont les métastases étaient de petites dimensions. La survie globale dix ans après la découverte des métastases est de 25 à 40 % ; elle est excellente chez les patients dont les métastases répondent à l'iode 131, et après la disparition de toute évidence de maladie, les rechutes sont rares.

La chimiothérapie n'a aucune efficacité. L'efficacité des thérapeutiques moléculaires ciblées est en cours d'étude.

Conclusion

Le cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde peut être guéri dans plus de 85 % des cas. Le traitement doit avoir une morbidité minimale et la surveillance doit préserver la qualité de vie de ces patients.

Les rares patients dont la maladie progresse malgré les traitements actuels doivent être pris en charge dans des centres spécialisés et bénéficier des progrès récents diagnostiques et thérapeutiques.

Références

1. American Joint Committee on Cancer. Chapter 8 : Thyroid. In: AJCC cancer staging handbook. 6th edition. New York: Springer; 2002. p. 89–98.
2. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:32–40.
3. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, *et al.* Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer* 2002;38:1762–8.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295:2164–7.
6. Durante C, Haddy N, Baudin E, *et al.* Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.

7. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443–57.
8. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. Second Edition World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, *et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
10. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 457–90.

Annales d'Endocrinologie 2007 , 68 : 120-128