

Guidelines du PSOM pour la prise en charge des cancers thyroïdiens

Giuseppe COSTANTE avec la contribution de: Guy ANDRY, Pierre BOURGEOIS, Agnès BURNIAT, Matteo CAPPELLO, Bernard CORVILAIN, Camilo Alejandro GARCIA, Rodrigo MORENO REIS, Kris POPPE.

Remarque

Ce document a été rédigé sur la base des plus récents guidelines/consensus européens (European Thyroid Association, European Society of Medical Oncology, European Society of Nuclear Medicine) et américains (American Thyroid Association). Il représente, pour une large part, une reproduction du consensus Institut Bordet-Hôpital Erasme, mis en pratique dans les COM thyroïde depuis 2013.

Cancers différenciés de la thyroïde

Introduction

Les cancers thyroïdiens différenciés sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Leur incidence s'est accrue au cours des dernières années sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques. On estime qu'à l'heure actuelle entre 700 et 1000 nouveaux cas de cancer sont découverts chaque année en Belgique. Le pronostic d'ensemble est bon. Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer et 10 à 20% d'entre eux présenteront une récurrence, le plus souvent locorégionale, parfois tardive justifiant une surveillance très prolongée. La classification OMS identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules folliculaires : 1) des cancers bien différenciés, papillaires et folliculaires, qui représentent la grande majorité 2) des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais.

Les études épidémiologiques font état d'une forte prédominance des carcinomes papillaires, qui représentent 85-90% des cas alors que les cancers folliculaires ne représentent que 5-8 % des cas et les formes peu différenciées principalement oncocytaires et insulaires 3-5%.

Un autre élément nouveau concerne le fait que le cancer est de découverte fortuite à l'occasion d'une chirurgie thyroïdienne dans près de 25% des cas. Par ailleurs 40-45% des cancers mesurent moins de 1 cm. Depuis 2002, ces micro carcinomes ne font plus l'objet d'une catégorie TNM particulière et sont incorporés dans les T1 de la nouvelle classification TNM qui englobe maintenant les tumeurs de 2 cm de grand axe ou moins (Tableau 1).

Tableau 1

Classification pTNM 7 ^{ème} Edition		
T	pT1	Tumeur: < 2 cm
	pT2	Tumeur: 2 - 4 cm
	pT3	Tumeur > 4 cm ou invasion extra-thyroïdienne minime (muscle et tissu adipeux péri thyroïdien)
	pT4	pT4a : Invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé pT4b : Invasion du fascia prévertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
N	pN1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions prétrachéaux, paratrachéaux, pré-laryngés)
	pN1b	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et/ou médiastin)
	pNx	Ganglions non évalués au moment de la chirurgie
M	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Présence de métastase à distance
	Mx	Métastases à distance non évaluées

La prise en charge des cancers thyroïdiens doit être adaptée au niveau de risque du patient, il est en effet essentiel d'identifier les formes graves, de dépister précocement les récurrences et de les traiter de manière appropriée.

Les facteurs pronostiques bien identifiés sont la taille de la tumeur, son degré d'extension, la présence d'adénopathies. Ils sont pris en compte dans la classification AJCC/UJCC, 7^{ème} édition qui identifie 4 stades. Si la survie des patients des stades I et II est peu différente de celle de la population générale, il n'en est pas de même des stades III et IV dont le pronostic est sombre. Parmi les facteurs pronostiques clairement identifiés, il faut également citer l'âge. Les patients

âgés de moins de 45 ans sont, de ce fait, classés dans les tumeurs de stade I quel qu'il soit le T et le N, du moment qu'ils ne présentent pas de métastase à distance, tandis que les patients âgés de plus de 45 ans sont classés en stade I à IV (Tableau 2). Il est notable que les patients âgés <45 ans, qui ont un pronostic très favorable, sont classés au stade I pour tout T et N (chez ces patients, en tout cas, il est indiqué de rechercher des éventuelles métastases ganglionnaires et de les ôter chirurgicalement). Le stade II inclut seulement ceux qui présentent des métastases à distance.

Tableau 2
Les stades selon la classification de l'UJCC, 7^{ème} Edition

	< 45 ans	≥45 ans
Stade I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
Stade II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
Stade III		T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stade IV A		T4a, N0-N1a, M0 T1-T4a, N1b, M0
Stade IV B		T4b, tout N, M0
Stade IV C		tout T, tout N, M1

Il faut aussi remarquer que cette classification tient compte du risque en termes de mortalité. De plus, cette classification de même que la plupart des scores pronostiques (AGES, AMES, MACIS) ne prennent pas en compte le type histologique ni d'autres caractéristiques histologiques au premier rang desquels figurent la nécrose tumorale, le caractère infiltrant, l'angio-invasion manifeste des vaisseaux de moyen et grand calibre et les atypies nucléaires. Tous ces facteurs peuvent influencer le risque de récurrence et doivent, par conséquent, être considérés dans la prise en charge de ces patients. Afin d'optimiser la prise en charge des cas de carcinome papillaire à histologie agressive et pour les carcinomes folliculaires *minimally invasive*, aussi que **pour les tumeurs folliculaires** de potentiel de **malignité indéterminé**, une révision des lames de la part d'anatomo-pathologistes expérimentés du CMO est souhaitée.

Trois groupes pronostiques (ou groupes de stratification) du risque de récurrence sont aussi définis (Tableau 3).

Groupes de stratification de risque dans le cancer différencié de la thyroïde

Risque	ATA, 2016	Critère attribution
Faible		Age <45 ans T1-4, tout N, M0
		Age ≥45 ans T2, N0, M0
	✓	Absence de métastases locales ou à distance
	✓	Toute tumeur macroscopique a été réséquée
	✓	Aucune invasion des structures loco-régionales
	✓	Histologie non-agressive
	✓	Absence d'invasion vasculaire
	✓	Absence de captation de ¹³¹ I en dehors du siège thyroïdien
		Cliniquement N0, ou ≤5 micro-métastases ganglionnaires (<0.2 cm diamètre maximal)
		Ca papillaire variété folliculaire encapsulé
		Ca folliculaire avec invasion capsulaire, en absence d'invasion vasculaire, ou minime (<4 foci)
		Micro-ca papillaire unifocal ou multifocal, y compris présence de mutation BRAF _{V600E}
Intermédiaire	✓	Age <45 ans T3, tout N, M0
		Age ≥45 ans T3, N0; T1-3, N1a, M0
	✓	Toute tumeur macroscopique a été réséquée
	✓	Invasion microscopique des tissus mous péri-thyroïdiens
	✓	Histologie agressive
	✓	Invasion vasculaire
		Captation de ¹³¹ I en dehors de la loge thyroïdienne
	✓	Cliniquement N1, ou >5 métastases ganglionnaires (<3 cm diamètre maximal)
✓	Micro-ca papillaire multifocal, avec extension extra-thyroïdienne et présence de mutation BRAF _{V600E}	
	✓	Age <45 ans T4, tout N, M0
Elevé		Age ≥45 ans tout T, N1, M0
		Ca folliculaire T3
		Métastases à distance (tout T, tout N, M1)
	✓	Invasion macroscopique des tissus mous péri-thyroïdiens
	✓	Réséction incomplète de la tumeur
	✓	Thyroglobuline sérique élevée de façon inattendue par rapport à la scintigraphie post-thérapeutique
	✓	Ca folliculaire avec invasion vasculaire, ou minime (>4 foci)
	✓	>5 métastases ganglionnaires (>3 cm diamètre maximal)
	✓	

I- CHIRURGIE INITIALE

1- Objectifs de la chirurgie

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien. Son objectif est :

- d'éradiquer les lésions présentes à l'étage cervical
- de limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie
- de permettre un *staging* de la maladie
- de faciliter les traitements et la surveillance post-opératoires
- de limiter le risque de récives

2- Evaluation pré-opératoire

La prise en charge chirurgicale d'un nodule considéré comme suspect ou malin après cytoponction nécessite une **évaluation pré-opératoire systématique du lobe controlatéral et des aires ganglionnaires par une échographie cervicale** réalisée par un spécialiste expérimenté. Lorsque des ganglions suspects sont mis en évidence dans l'évaluation initiale d'un nodule thyroïdien, une biopsie est effectuée, pour cytologie et dosage de la thyroglobuline et de la calcitonine dans le liquide de rinçage.

Le dosage pré-opératoire de thyroglobuline sérique n'est pas recommandé. Le dosage de la calcitonine doit être conseillé en particulier dans les cas de cytologie indéterminée (THYR3), afin d'exclure un cancer médullaire de la thyroïde.

Lorsque la cytologie pré-opératoire est indéterminée (THYR3), l'équipe chirurgicale devrait avoir la possibilité de disposer d'un examen extemporané per-opératoire. Lorsque l'examen cytologique pré-opératoire est en faveur de la malignité, le traitement chirurgical est celui d'un cancer.

3 – Etendue de la chirurgie.

Le diagnostic de malignité étant connu en pré ou per-opératoire, la chirurgie du cancer de la thyroïde sera de préférence une thyroïdectomie totale. Une lobo isthmectomie peut être considérée en cas de cancer papillaire <1cm, en absence d'autres nodules identifiables.

En cas de cytologie indéterminée (THYR3), la thyroïdectomie totale doit être considérée pour 1) nodularité bilatérale, 2) diamètre du nodule ≥4cm, 3) antécédents familiaux de cancer thyroïdien, 4) histoire d'irradiation ; la lobo-isthmectomie peut être proposée en cas de nodule unique, <4 cm, si le patient souhaite un traitement conservatif.

4 – Quand réintervenir en cas de diagnostic différé ?

Lorsque l'examen anatomo-pathologique extemporané ou l'absence d'examen n'ont pas permis d'obtenir le diagnostic de malignité et qu'une simple lobectomie ou lobo-isthmectomie a été réalisée, l'indication de totalisation chirurgicale s'impose lorsque la thyroïdectomie totale aurait été effectuée si le diagnostic de cancer avait été porté avant la chirurgie initiale, notamment, en cas de histologie agressive et risque de récive élevé. Elle constitue un préalable à l'administration du complément isotopique.

Il n'y a pas d'indication de réintervenir pour les cancers à bas risque.

Si le patient présente dans les suites de la première intervention, une paralysie récurrentielle, il est souhaitable d'attendre une éventuelle récupération avant de proposer la totalisation. En l'absence de récupération de la mobilité laryngée, l'indication de totalisation doit être discutée au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice-risque et de la complication dramatique que représenterait une paralysie récurrentielle bilatérale.

5 – Curages ganglionnaires.

La mise en évidence, en pré opératoire, d'adénopathies cervicales metastatiques impose de réaliser un curage associé à la thyroïdectomie. A cet égard, une RMN peut être envisagée pour l'évaluation des ganglions du compartiment central qui ne sont pas bien visualisés à

l'échographie. Le curage devrait comporter, au minimum, un curage central qui correspond au 1^{er} relais ganglionnaire, éventuellement complété par un curage latéral, homo-latéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire.

Même, s'il n'existe pas d'adénopathie suspecte identifiée lors du bilan pré opératoire, une exploration minutieuse du compartiment central (régions récurrentielles, sus et sous isthmique) doit être réalisée au cours de l'intervention.

Si l'exploration chirurgicale met en évidence des adénopathies, un curage central sera réalisé, éventuellement guidé par l'examen extemporané et associé à une exploration du compartiment latéral du côté de la lésion. L'étendue du curage latéral sera variable selon l'existence ou non d'adénopathies : curage latéral complet de nécessité ou simple curage jugulo-carotidien moyen et inférieur.

En l'absence d'adénopathie suspecte pré opératoire et en cas de négativité de l'exploration per opératoire du compartiment central, le bénéfice du curage prophylactique du compartiment central n'est pas certain. Il peut (doit) être effectué en cas de cancer papillaire T3-T4. La thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire peut constituer un traitement approprié pour les carcinomes folliculaires et pour les papillaires non invasifs de petite taille (T1, T2). En cas de réintervention pour totalisation après lobo-isthmectomie, la réalisation d'un curage correspondant à l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée n'est pas indiquée, de principe, en raison de sa morbidité élevée.

En tout cas, la décision d'effectuer un curage prophylactique est remise à l'évaluation du rapport risque bénéfice sur le cas individuel (compte tenu de l'expérience du chirurgien).

En cas de ganglions latéro-cervicaux métastatiques identifiés par biopsie, le curage thérapeutique en bloc du compartiment latéral homolatéral doit être effectué.

II- TRAITEMENT ISOTOPIQUE

1- Objectifs du traitement par l'iode 131

L'administration post-chirurgicale d'iode 131 pour carcinome thyroïdien différencié (radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131) a pour buts de :

- détruire -après thyroïdectomie totale- le tissu thyroïdien normal résiduel (« thyroid remnant ») (**totalisation ou « ablation » isotopique**) pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline sérique, et, si nécessaire, par la scintigraphie du corps entier diagnostique à l'iode-131;

- traiter des reliquats tumoraux post opératoires possibles (**traitement isotopique « adjuvant »**), pour réduire le risque de récurrence et la mortalité spécifique ;

- compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique, **examen diagnostique** de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions et pour le diagnostic d'infiltrats métastatiques.

- traiter la persistance connue de maladie (**traitement isotopique « proprement dit »**)

2- Indications de la totalisation isotopique.

La totalisation isotopique n'est pas systématique.

Elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur appréciée par la classification pTNM (Tableau 1), le type histologique et/ou la multi-focalité font envisager un risque d'évolution ultérieure, une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance.

La présence d'anticorps anti-Tg en pré-op et post-op doit être également prise en compte dans la mesure où ceux-ci interféreraient avec le dosage de la Tg dans le cadre du suivi. Elle peut justifier une totalisation isotopique qui faciliterait le suivi. Les anticorps anti Tg et anti TPO servent alors de « surrogate markers » et ils doivent normalement diminuer après totalisation isotopique.

Les indications de la totalisation isotopique sont fonction du niveau de risque du patient et sont résumées dans le Tableau 4.

Chez **les patients à faible risque évolutif et diamètre du carcinome <10 mm (très faible risque)**, la totalisation isotopique n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiquée .

Chez **les patients à risque évolutif élevé**, le traitement par l'iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer.

Dans les autres cas (patients à risque évolutif faible et diamètre du cancer >10 mm et à risque intermédiaire), les évidences en faveur des bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas suffisantes. L'indication de totalisation isotopique n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en COM (consultation d'oncologie multidisciplinaire).

Il semble raisonnable de proposer la totalisation en cas de carcinomes thyroïdiens peu différenciés, folliculaires, papillaires avec histologie défavorable. Dans ces derniers cas, ainsi que pour les cancer folliculaires *minimally invasive* et à cellules de Hurtle, une révision des lames de la part des anatomopathologistes de la CMO est nécessaire avant que toute décision soit prise.

TABLEAU 4

Indications de la totalisation isotopique
Pas d'indication car pas de bénéfice démontré
Parmi les patients à très faible risque évolutif : pT1, N0-Nx, M0-Mx
Indication certaine : totalisation isotopique par au moins 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes
Patients à risque évolutif élevé: exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne macroscopique (T 4), métastase à distance (tout T, tout N, M1).
Indication à discuter en COM : activité administrée sous sevrage ou rhTSH*.
Cancers peu différencié

Histologies défavorables** :

Papillaire : Insulaire, cellules hautes, cellules en colonne, à cellules de Hurtle, trabéculaire, sclérosant diffus¹
Folliculaire
à cellules de Hurtle

Patients à faible risque évolutif : T2, micro-carcinomes multifocaux

Patients à risque évolutif intermédiaire : T3 et avec extension ganglionnaire (T1-3 N1 M0),**

*** VOIR « PREPARATION AU TRT PAR IODE-131 » :**

** Pour ces cas, une révision des lames de la part des anatomo-pathologistes du CMO est recommandée.

- Contre indications.

Absolues

- Grossesse : si le carcinome thyroïdien est diagnostiqué au cours de la grossesse, il convient de reporter le traitement par l'iode radioactif au terme de la grossesse.

- Allaitement : si la décision de traitement par l'iode 131 est prise en cours d'allaitement celui-ci sera stoppé avant l'administration de l'iode et ne sera pas repris après (mais sera possible après les grossesses ultérieures)

NB :

Les données actuelles ne montrent pas d'augmentation du risque d'infertilité ou d'anomalie génétique chez les enfants nés des femmes traitées par iode radioactif. Il est conseillé pour les femmes comme pour les hommes de ne pas concevoir d'enfant dans les 12 mois qui suivent le traitement.

4- Préparation au traitement par l'iode 131

a) Il est nécessaire d'éviter toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les quatre semaines précédant l'administration d'iode radioactif.

De manière systématique, il est souhaitable que l'iodurie soit mesurée (sur une miction ou sur les urines des 24 heures) au moment de la prise en charge. Si notion de bilan préopératoire radiologique avec injection de contraste, le traitement sera conditionné par le résultat de l'iodurie.

b) Stimulation des thyrocytes par sevrage ou par TSH recombinante humaine (rh TSH) :

La décision concernant la modalité de traitement (sevrage/rhTSH) doit être motivée sur la base du risque individuel du patient, de l'âge, des conditions générales, d'éventuelle-s comorbidité-s.

- La préparation par sevrage :

Elle doit assurer un taux de TSH > 30 mU/l (valeur empirique) et nécessite un arrêt de la T4 pendant 3 à 5 semaines (cette TSH est contrôlée au minimum 21 jours après l'arrêt des hormones thyroïdiennes).

Le traitement par hormones thyroïdiennes est repris à la sortie d'hospitalisation de chambre métabolique (dans les 2 à 4 jours qui suivent la prise de l'iode-131).

- La préparation par rhTSH :

L'injection IM de 0.9 mg de Thyrogen® 48 et 24 h avant l'administration d'iode 131) est autorisée par une AMM européenne pour la totalisation isotopique des formes de bon pronostic (pT1-T2, N0-N1) par 3700 MBq d'iode 131.

Il semble raisonnable de ne pas proposer la préparation par rhTSH en cas de haut risque évolutif (tableau 3).

Devant des cas particuliers (patients à haut risque évolutif âgés >60 ans, cardiopathie,...), cette option (rhTSH) peut être considérée après discussion en COM.

5. Activité administrée d'iode 131.

La décision concernant l'activité (en mCi ou MBq) à administrer relève de la responsabilité du médecin spécialiste en Médecine Nucléaire. Elle doit être motivée sur la base du risque individuel de la personne traitée, compte tenu de l'âge, des conditions générales, d'éventuelle-s co-morbidité-s.

Pour l'ablation des résidus thyroïdiens normaux :

Après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, l'activité en iode-131 à administrer en vue d'éliminer les reliquats de tissu thyroïdiens normaux est comprise entre 1100 et 3700 MBq (entre 30 mCi et 100 mCi).

L'activité minimale nécessaire à l'obtention de la destruction des reliquats n'est pas encore définie de façon consensuelle. La plupart des centres utilisent des activités forfaitaires.

L'adaptation des activités administrées en fonction de la dosimétrie des lésions est une approche laissée de la responsabilité des médecins nucléaristes mais doit être rationalisée et expliquée au malade en accord avec le principe ALARA (« As Low As Reasonably Achievable »).

En cas de persistance de tissu néoplasique et pour les patients à haut risque évolutif (tableau 3)

Si des foyers tumoraux persistent après exérèse incomplète connue ou présumée, ou en cas de métastases à distance, ils doivent être traités avec une activité d'au moins 100 mCi administrée après sevrage, excepté dans les cas particuliers évalués en COM (voir également le chapitre consacré aux récurrences et traitement des métastases).

6. Scintigraphies

Ces imageries doivent être optimisées au niveau des appareillages de chacun des services de Médecine Nucléaire.

Quand les matériels et l'organisation des services le permettent, la réalisation d'une imagerie spect-ct (optimisée en fct des activités administrées) peut être considérée notamment :

- devant des imageries statiques ou corps entiers douteuses et/ou
- quand on se trouve devant des histologies agressives et/ou à potentiel métastatique d'emblée élevé (folliculaire avec invasion vasculaire,...) et/ou
- quand il y a discordance entre l'expression biologique de la masse thyroïdienne avant le traitement (Tg élevée) et les images observées (foyers « faiblement » iodo-fixants).

- Scintigraphie pré-thérapeutique.

Une imagerie pré-thérapeutique à visée diagnostique (avec des activités de 2 à 10 mCi d'iode-131) n'est pas recommandée avant administration d'une activité à visée ablative en post-opératoire immédiat.

Par contre, avant administration d'une activité à visée ablatrice en post-opératoire immédiat, la réalisation d'une imagerie pré-thérapeutique à visée dosimétrique au moyen d'iode-123 ou d'une activité traceuse d'iode-131 (max. 500 µCi) est laissée à la responsabilité des médecins nucléaristes.

- Scintigraphie post-thérapeutique.

Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra cervicaux.

Il n'y a pas de consensus quant au délai de réalisation de ces imageries après l'administration d'une activité thérapeutique en iode-131. Elle est d'ordinaire réalisée 2 à 7 jours après le traitement par l'iode 131. Il est contraindiqué de réaliser des imageries plus de 7 jours après traitement. S'il n'est pas réalisé d'imageries précoces et tardives comme proposé dans le paragraphe suivant et s'il n'est réalisé qu'une seule imagerie entre 2 et 5 jours après l'administration du traitement, il est néanmoins recommandé devant tout foyer iodo-fixant « douteux » décelé sur ces imageries de répéter celles-ci de 2 à 3 jours plus tard.

7. Considérations générales :

Un prélèvement sanguin doit être effectué avant l'administration du traitement pour mesurer le taux de thyroglobuline (accompagné du taux de TSH et des anticorps anti-thyroglobuline).

Une mesure du débit de dose est réalisée avant la sortie et sera répétée autant de fois que nécessaire pour adaptation des règles de radio-protection à adopter par la personne traitée.

Une estimation de la rétention corporelle totale de l'iode-131 à 48 heures est conseillée-recommandée.

De même, en présence de métastases pulmonaire, une quantification est conseillée-recommandée.

Il est conseillé de réaliser des dosages de contrôle de la Tg à la sortie d'hospitalisation et 5 à 7 jours après l'administration du traitement par iode-131. La probabilité d'ablation des résidus iodo-fixants a en effet été démontrée d'autant plus importante que l'augmentation de la Tg est élevée suite à la radio-lyse. Ce paramètre –entre autres- peut alors être pris en compte dans le rationnel du suivi de ces malades.

III- HORMONOTHERAPIE THYROIDIENNE APRES CHIRURGIE

1- Pour quels patients ?

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien quelle qu'ait été l'ampleur de l'exérèse, qu'il y ait eu ou non traitement radio isotopique complémentaire.

2- Avec quelle finalité ?

Le traitement hormonal a pour intention :

- d'assurer les besoins en hormone thyroïdienne,
- d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, persistant en dépit de la chirurgie et de l'administration d'iode 131.

3- Sous quelle forme ?

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement le plus commun, le plus commode et le plus logique.

4- Avec quelle posologie ?

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. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en effet proportionnels au poids (et plus précisément à la masse maigre), un peu plus faibles chez la femme et les sujets âgés. La médication est à prendre quotidiennement, à jeun, toujours dans les mêmes conditions.

5- Selon quelle adaptation ?

L'adaptation se fonde sur le taux de TSH mesuré six semaines à deux mois après l'initiation de la posologie. La mesure de T4 est moins informative que celle de la TSH, et sa détermination n'a d'intérêt que s'il existe un doute sur la qualité de l'observance thérapeutique. L'accroissement du taux de la T3 signe en principe le surdosage thérapeutique. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante.

EN CONCLUSION :

La posologie du traitement hormonal et le degré de freinage de la TSH sont à adapter au pronostic du cancer. Les recommandations sont les suivantes :

- Lors du traitement initial et chez les patients non guéris, la TSH doit être maintenue en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/L, en l'absence de contre-indication.
- Chez les patients en rémission, mais ayant un cancer à haut risque, il n'y a pas de données qui démontrent que la suppression de la TSH soit utile. En absence de contre-indications, il est possible d'envisager de maintenir une hormonothérapie frénatrice de 0,1 à 0,05 mU/L, durant 5 à 10 ans.
Chez les patients à risque intermédiaire la TSH peut être maintenue entre 0,1 et 0,5 mU/L.
- Chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes (0,5 à 2 mU/L).

IV - MOYENS DE SURVEILLANCE AU COURS DU SUIVI

IV-1- Surveillance biologique :

Après traitement initial, la thyroglobuline et la recherche d'Ac anti-Tg qui lui est associée doivent être dosées tous les 6-12 mois.

Le dosage de la thyroglobuline

Le dosage de la thyroglobuline (Tg) est un paramètre essentiel dans le suivi des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde papillaire et/ou vésiculaire. Il s'agit d'un marqueur sensible et spécifique dont le taux mesuré reflète principalement la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH.

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).

La variabilité inter technique reste notablement élevée (estimée récemment à 37%) et implique que le suivi d'un patient se fasse avec le même réactif de dosage de Tg.

La majorité des dosages actuellement commercialisés offrent une sensibilité fonctionnelle proche de 0.2 ng /ml qui permet une mesure précise des basses concentrations de Tg.

La Tg est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et cancéreuses et sa production est sous contrôle de la TSH. La TSH sérique doit toujours être mesurée lors du dosage de la Tg.

Après ablation complète par chirurgie et iode radioactif, le taux de Tg doit être indétectable et tout taux détectable doit alerter le clinicien.

Cependant, la Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Ainsi, la Tg ne doit pas être mesurée moins de 3 mois après le traitement initial. A la fois le taux de Tg et l'évolution de son taux lors de déterminations consécutives doivent être pris en compte.

Les rares déterminations faussement négatives de la Tg sérique après stimulation par la TSH sont dues principalement à de petits ganglions métastatiques qui sont mis en évidence par l'échographie cervicale.

L'ablation par l'iode radioactif améliore la spécificité du dosage de la Tg sérique. Chez ces patients, la stimulation par la TSH améliore sa sensibilité sans diminuer sa spécificité.

Le taux de Tg stimulée est habituellement plus bas, d'un facteur 1,5 à 2, après rhTSH qu'après sevrage.

Peu de données existent dans la littérature sur les seuils de réponse à la rh TSH, c'est à dire le taux au delà duquel une rechute peut être mise en évidence. Un seuil « institutionnel » est à déterminer par chaque centre en fonction de la méthode utilisée.

La signification clinique d'élévations minimales de Tg sous rhTSH reste inconnue et doit être évaluée.

Les dosages de sensibilité fonctionnelle < 0.1 ng/ml permettent le suivi des patients seulement sur la base des valeurs de Tg en frénation.

Le dosage des anticorps

Selon le dosage de Tg utilisé, la présence d'anticorps anti-Tg dans la circulation induit une minoration plus ou moins importante.

La recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-Tg est donc nécessaire. Il n'y a pas de contrainte quant à la méthodologie utilisée si l'on utilise une méthode quantitative.

Les anticorps anti-Tg ont tendance à diminuer et disparaître chez les patients en rémission complète, mais le temps entre la disparition de l'antigène et celle de l'anticorps peut être de 2-3 ans.

Ainsi, la persistance ou la réapparition des anticorps anti-Tg circulants en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un « indicateur » de persistance/recidive de la maladie.

En présence d'Ac anti-Tg, les valeurs de Tg doivent être interprétées avec prudence.

IV-2 Echographie cervicale

L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés.

Elle est plus sensible que la palpation et est utilisée en routine pour vérifier les chaînes ganglionnaires et le lit thyroïdien.

Pour un ganglion persistant au delà de plusieurs mois, la spécificité diagnostique de l'échographie cervicale est améliorée par l'étude des caractéristiques échographiques (forme, structure, vascularisation, taille).

Les ganglions n'ayant pas de caractéristiques inquiétantes ne justifient qu'une description détaillée, un contrôle périodique par échographie et de rassurer le patient.

En cas de ganglion jugé échographiquement suspect, dont dépend une décision thérapeutique (eventuelle reprise chirurgicale notamment), les caractéristiques échographiques ne sont pas suffisamment discriminantes et la réalisation d'une ponction écho guidée à l'aiguille fine est nécessaire.

Il est recommandé d'associer un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde.

Six à 12 mois après la chirurgie, une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne et les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non. Elle sera refaite en fonction du risque de rechute et du taux de Tg.

Chez les patients à faible risque, l'intérêt de refaire une échographie annuelle après le premier contrôle à 6-12 mois est discutable et sa réalisation systématique laissée à l'appréciation du clinicien en charge du patient.

En cas d'échographie normale, lorsque le taux de thyroglobuline est indétectable après stimulation par la TSH, le risque de rechute est inférieur à 1% à 10 ans.

L'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la thyroglobuline au cours du suivi. En cas d'échographie avec ganglion clairement pathologique, une cyto-ponction et un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage sont indiqués.

Chez les patients à risque évolutif intermédiaire et haut, la surveillance échographique est conseillée mais la fréquence des contrôles n'est pas consensuelle.

En l'absence d'évolutivité, elle doit être réalisée au minimum 1, 3 et 7 ans après le diagnostic mais un suivi annuel semble préférable

En cas de lobectomie avec découverte fortuite d'un micro-carcinome, la surveillance échographique du lobe restant et des aires ganglionnaires est proposée à 1 an, 3 ans et 7 ans en l'absence d'évolutivité.

IV-3- Scintigraphie à l'iode 131

La scintigraphie diagnostique n'est pas indiquée pour la surveillance des patients à faible risque avec un taux de thyroglobuline indétectable et une échographie cervicale normale.

Elle n'est pas indiquée dans le suivi des tumeurs oncocytaires pures.

Elle peut être envisagée chez les patients à risque élevé de maladie résiduelle (tumeur pT4, métastases d'emblée) et en cas de taux de Tg détectable et augmentant à des dosages successifs.

En cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline, la surveillance repose par contre sur un examen scintigraphique avec une activité diagnostique couplée à l'échographie.

La stimulation par la TSH doit être réalisée avant chaque administration d'iode 131 à visée diagnostique. Elle peut être obtenue soit lors d'un sevrage en hormones thyroïdiennes soit après stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (rhTSH).

Ces imageries (balayage corps entier avec des clichés statiques centrés sur la région cervicale et le thorax ou toute autre région ayant montré un foyer pathologique, en incidence antérieure et postérieure, si nécessaire des profils, avec repérage anatomique si possible) doivent être optimisées au niveau des appareillages de chacun des services de Médecine Nucléaire.

IV-4 Tomographie d'émission de positons (TEP) au 18FDG

Le traceur actuellement utilisé est le 18-Fluoro-Déoxy-Glucose, analogue du glucose marqué par un émetteur de positons, le Fluore 18.

Les imageries PET-CT au FDG peuvent être réalisées sous stimulation par TSH exogène (après 2 IM de Thyrogen, de rhTSH) ou endogène (après sevrage), idéalement en comparaison avec des imageries SPECT-CT en iode-131 obtenues sous la même stimulation.

Ces imageries PET-CT au FDG peuvent être réalisées sous traitement substitutif quand, positives sous stimulation, elles sont utilisées comme moyen d'évaluer la réponse à une thérapie de tumeurs non iodo-fixantes.

Tenant compte qu'en général les néoplasies thyroïdiennes sont faiblement à modérément hypermétaboliques, les lésions de moins de 5 mm et sans hypermétabolisme évident devraient être suivies et évaluées avec précaution.

La qualité de la détection dépend également de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Ces imageries PET-CT au FDG sont l'examen de choix pour le suivi de tumeurs oncocytaires pures avec Tg dosable. Les tumeurs agressives ou mal différenciées fixent généralement davantage que les tumeurs bien différenciées.

L'interprétation de la PET-FDG est avant tout visuelle et qualitative.

Il est à noter que bien qu'une relation inverse ait été globalement montrée entre la captation du FDG et celle de l'iode-131 et bien qu'un plus mauvais pronostic ait été associé aux tumeurs FDG « positives », les situations en clinique apparaissent moins « dichotomiques ». Un seul site métastatique peut être trouvé FDG positif (et éventuellement opérable) associé à d'autres lésions restant iodo-fixantes et FDG négatives. De même, des lésions peuvent être à la fois FDG positive et iodo-captantes.

La PET-FDG est recommandée après traitement initial d'un cancer thyroïdien différencié (chirurgie suivie d'une dose ablative d'iode-131) lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de thyroglobuline alors que la scintigraphie après dose diagnostique ou thérapeutique d'iode 131 est négative.

La PET FDG peut mettre en évidence des lésions cervicales ou extra cervicales, parfois opérables. La sensibilité du PET FDG est très bonne pour détecter les adénopathies médiastinales et osseuses, sa sensibilité diminue pour les lésions pulmonaires et cervicales. Elle présente donc ici un intérêt diagnostique et pronostique.

L'intérêt de la PET-FDG est discuté :

- dans un but pronostique en cas de métastases d'emblée (révélatrices du cancer ou diagnostiquées au moment de l'ablation) fixant ou non l'iode 131.
- lorsqu'il existe au cours de la surveillance une élévation confirmée du taux de thyroglobuline quelle que soit les résultats de la scintigraphie après dose diagnostique ou thérapeutique d'iode 131.

V- SURVEILLANCE

1- Définition des critères d'absence de persistance du cancer

- a. aucune évidence clinique de tumeur

- b. aucune évidence de cancer détectable par imagerie (captation en dehors de la loge thyroïdienne, Echographie, CT-scan, RMN)
- c. Tg sérique non détectable

2- Objectif de la surveillance

Son objectif est le dépistage précoce des récurrences. Après rechute, la rémission complète est obtenue chez 2/3 des patients N1 et 1/3 des patients M1 et les résultats dépendent de l'étendue de la rechute. Il est nécessaire de disposer de tests sensibles qui permettent leur découverte précoce. Les rechutes étant peu fréquentes, les tests doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

3- Déroulement du suivi

3-1 Suivi à court terme

Patients traités par chirurgie seule (thyroïdectomie totale ou lobectomie)

Chez les patients ainsi opérés qui n'ont pas reçu de traitement par l'iode radioactif et chez qui le risque de maladie persistante ou de rechute est par définition très faible, la stimulation par la TSH, soit par sevrage en hormone thyroïdienne, soit par administration de rhTSH, n'est pas recommandée.

Le suivi repose sur le dosage de la Tg sérique pendant le traitement par LT4 et sur l'échographie cervicale.

Le cas échéant, notamment en présence d'anticorps anti-Tg interférant avec le dosage de la Tg constatée avant ou après thyroïdectomie totale, l'évolution de ces anticorps sera également suivie.

Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif:

La stratégie est résumée dans l'arbre décisionnel ci-après.

Si la scintigraphie corporelle totale pratiquée après l'administration post-chirurgicale de l'iode radioactif (voir remarques méthodologiques concernant ces imageries) montre des petits reliquats thyroïdiens et aucune fixation en dehors du lit thyroïdien, les patients sont revus **à 3 mois** (sous traitement par LT4) **pour palpation cervicale et dosages de la TSH et de la Tg.**

A 6-12 mois, l'état de la maladie est vérifié par un **examen clinique**, une **échographie cervicale**, et un **dosage de Tg sérique ultrasensible non stimulée.**

A propos de la scintigraphie diagnostique dans le suivi à un an:

Elle n'est pas nécessaire chez les patients à bas risque qui ont été soumis à une totalisation par I131.

Par contre, la scintigraphie diagnostique peut être envisagée chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.

Considérations générales :

Les patients à très faible et à faible risque, avec une échographie cervicale normale et un taux de Tg indétectable sont considérés comme guéris. Les rechutes ultérieures sont en effet très rares (1% à 10 ans).

Lorsque l'échographie cervicale met en évidence des anomalies, d'autres examens sont nécessaires.

En fonction des caractéristiques échographiques, il est conseillé de répéter l'échographie 6 mois plus tard.

En cas de persistance d'éléments suspects au niveau de la loge thyroïdienne ou de ganglions suspects de diamètre >5-8 mm, une ponction écho-guidée à l'aiguille fine sera réalisée avec aspiration pour cytologie.

Le dosage de la Tg dans le produit de ponction est recommandé.

Pour des ganglions de diamètre <5-8 mm, la ponction doit être considérée si un résultat positif peut changer le suivi en termes de traitement.

Patients avec Tg positive.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après le traitement initial.

Un nouveau traitement par Iode-131 peut être considéré :

- chez les patients dont le taux de Tg sous TSH inhibée reste supérieur au seuil institutionnel et avec tendance à l'augmentation.
- chez les patients avec taux de Tg élevés après stimulation par la TSH endogène ou exogène ou
- en cas de taux de Tg augmentant à des dosages consécutifs dans la même condition métabolique (pendant le traitement par LT4 ou après stimulation par la TSH).

En l'absence d'évidence clinique de persistance de la maladie, une échographie cervicale est aussi à réaliser. Chez les patients qui après administration d'une dose thérapeutique présentent une discrépance entre les valeurs de Tg et l'imagerie isotopique, une RMN du cou et un CT-scanner coupes fines (sans injection de contraste) du thorax (poumons et médiastin) seront envisagés.

L'activité à administrer peut être, soit empirique (100-200 mCi), soit estimée par dosimétrie préalable (de façon à limiter l'irradiation corporelle totale et à la moelle).

La scintigraphie corporelle totale après l'administration d'une activité élevée d'iode radioactif peut identifier des foyers néoplasiques jusque là méconnus. L'identification du site de production de la Tg peut indiquer des mesures thérapeutiques appropriées (chirurgie en cas de métastases ganglionnaires ou en cas de lésion à distance unique résecable).

Si la scintigraphie corporelle post-thérapeutique est négative (avec une Tg restant dosables), la réalisation d'autres modalités d'imagerie diagnostique devra être considérée, notamment l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial/scintigraphie osseuse, et la TEP avec le 18-fluoro-deoxy-glucose (FDG).

Patients avec anticorps anti-Tg :

Chez les patients avec des taux décelables d'anticorps anti-Tg, des taux indétectables de Tg sérique ne peuvent être interprétés comme une preuve de rémission.

Ces patients doivent être surveillés périodiquement par scintigraphie diagnostique à l'Iode-131 et par échographie cervicale en fonction de l'évolution de ces anticorps.

En l'absence de maladie thyroïdienne résiduelle, ces anticorps anti Tg devraient diminuer au cours du temps. La disparition des anticorps anti-Tg avec une Tg négative pendant le suivi peut, par elle-même, être considérée comme une évidence de rémission.

Toute augmentation de ces anticorps anti Tg (et anti TPO) doit donc être contrôlée et si cette augmentation est confirmée, une récurrence de la maladie doit être suspectée.

Chaque fois qu'il y a suspicion de maladie évolutive, les patients doivent être explorés par des techniques d'imagerie telles que la scanographie/RMN du cou et du thorax, l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial et/ou la scintigraphie osseuse et la PET-FDG.

3-2 Suivi à long-terme

Chez les patients à faible risque sans évidence de maladie au contrôle à 9-12 mois, la dose de LT4 est ciblée à une TSH entre 0.5 et 2 μ U/ml.

Chez les patients considérés initialement à risque élevé, la décision de maintenir la TSH sérique à un niveau bas pendant quelques années est remise au choix du clinicien. Même chez ces patients, le risque de rechute est faible lorsqu'il n'y a pas d'évidence de maladie après quelques années et ils peuvent être alors reclassés comme étant à faible risque.

Le suivi comprend les déterminations de la TSH et de la Tg sériques pendant le traitement par LT4 avec un examen clinique, à un rythme annuel, à condition qu'il n'y ait pas d'évidence d'évolution clinique de maladie.

L'échographie cervicale n'est pas systématique chez les patients ne présentant pas d'anomalies suspectes.

Le suivi clinique et biologique doit être maintenu à vie.

VI- Prise en charge des récurrences loco-régionales et des métastases à distance

Trois paramètres prédisent la survie au stade de rechute (récurrences locorégionales et métastases à distance) : le volume tumoral, la différenciation histologique et l'âge. A ces 3 paramètres il faut ajouter : la localisation tumorale qui conditionne les possibilités d'une exérèse chirurgicale et la fixation de l'Iode 131 qui permet le traitement radiométabolique.

Des rémissions complètes peuvent être obtenues dans environ 60% des cas de récurrences cervicales et 30% des cas de métastases à distance. Ces rémissions sont d'autant plus fréquentes que les masses tumorales sont petites (ou de l'importance de la prise en charge initiale du cancer différencié au niveau loco-régional et de la surveillance après cette prise en charge initiale pour la détection précoce des récurrences cervicales et des métastases).

1- Récurrences loco-régionales

La reprise évolutive du cancer au niveau loco-régional peut se faire au niveau des chaînes ganglionnaires ou dans la loge thyroïdienne.

Les récurrences ganglionnaires latérocervicales peuvent être abordées chirurgicalement avec une faible morbidité, ce qui n'est pas le cas des reprises chirurgicales dans la loge thyroïdienne.

La localisation des masses tumorales est réalisée par les techniques d'imageries (essentiellement échographie, activité thérapeutique d'Iode-131, Tomodensitométrie et PET-FDG).

Le traitement est basé sur la reprise chirurgicale dont l'indication dépend du risque de morbidité lié à l'intervention et du bénéfice attendu (éradication ou réduction du volume tumoral).

Le geste chirurgical peut être amélioré, dans certains cas, par l'utilisation de sonde de détection per-opératoire (après administration d'Iode 131). Cette approche doit toujours être considérée dans les cas de récurrence ou persistance limitée au cou.

Une dose thérapeutique d'Iode131 est indiquée après la chirurgie tant que persiste une fixation, ou si la reprise chirurgicale n'a pas été retenue soit en raison de la petite taille du volume tumoral, soit des caractéristiques de la localisation qui ne permettent pas d'espérer une exérèse satisfaisante sans complication.

Si la chirurgie n'a pas pu être macroscopiquement complète et si la masse tumorale restante ne fixe pas l'Iode131, une radiothérapie externe peut être envisagée.

Pour le traitement de persistance/récidive locale ou de métastases ganglionnaires, il n'y a pas à ce jour (début 2016) de données suffisantes qui démontrent la supériorité d'une méthode d'administration de l'I131 (« empirique » ou après dosimétrie) p/r l'autre.

2- Métastases à distance

Métastases pulmonaires

Si les métastases fixent l'Iode131, le traitement conventionnel est l'administration itérative après sevrage d'Iode131 tous les 6 à 12 mois pendant les 2 premières années, pourvu qu'il y ait une réponse au traitement. L'utilisation de corticoïdes au moment de chaque traitement par Iode-131 doit être prise en considération.

L'activité à administrer peut être, soit empirique (100-200 mCi), soit estimée par dosimétrie préalable (de façon à limiter l'irradiation corporelle totale et à la moelle).

Il n'y a pas d'activité cumulée maximale recommandée pour l'Iode-131. Cependant, les rémissions sont obtenues dans la majorité des cas avec des activités cumulées inférieures ou égales à 22 GBq (600 mCi).

L'administration d'une activité supérieure doit être évaluée au cas par cas en fonction du contexte (âge, taille des métastases, existence d'autres métastases associées, vitesse de progression...), et en particulier de l'existence d'une fibrose pulmonaire limitant les possibilités de l'utilisation de l'Iode131 mais très rarement observée. Dans ce contexte, il est recommandé d'évaluer la fixation pulmonaire sur base des imageries post-thérapeutiques qui ne devrait pas dépasser une activité cumulée de 80 mCi.

La scintigraphie corporelle après chaque administration thérapeutique d'Iode-131 et les valeurs de la thyroglobuline sous stimulation par la TSH et pendant le freinage par la LT4 permettent de suivre l'efficacité du traitement.

Dans certains cas particuliers, d'autres thérapeutiques peuvent être pris en considération : métastasectomie, laser endobronchial, drainage pleural ou péricardique.

Métastases osseuses

La discussion thérapeutique doit avant tout tenir compte du risque fracturaire (en particulier au niveau des zones porteuses), du risque de complications neurologiques (localisations vertébrales), et/ou de l'existence d'une symptomatologie douloureuse, du caractère unique ou multiple des métastases et des possibilités d'exérèse chirurgicale.

Chaque fois que possible, les métastases osseuses doivent d'abord être éradiquées ou réduites et consolidées par un abord chirurgical ou au moyen d'autres actes locaux (injections de ciment, radiofréquence, embolisation).

L'administration d'Iode-131 (3,7 GBq ou plus) sera effectuée après ces gestes locaux, si la métastase est fixante.

L'activité à administrer peut être, soit empirique (100-200 mCi), soit estimée par dosimétrie préalable (de façon à limiter l'irradiation corporelle totale et à la moelle).

L'utilisation de corticoïdes au moment du traitement par l'Iode-131 doit être prise en considération, notamment en cas de localisation douloureuse ou à risque neurologique.

La radiothérapie externe est indiquée en cas de non fixation et à visée antalgique. Elle est également indiquée en cas de fixation s'il existe des anomalies radiologiques et sera alors réalisée, dans la mesure du possible, après l'administration thérapeutique d'Iode131.

A titre complémentaire il peut être proposé un traitement par biphosphonates.

Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale lorsqu'elle est envisageable. Si la chirurgie est impossible et si la lésion cible est bien limitée, la radiochirurgie (Gamma-Knife ou autre) peut être entreprise. Si les métastases fixent l'Iode131, une administration thérapeutique peut être entreprise après la chirurgie, ou isolément si la chirurgie est impossible. L'administration d'Iode131 doit se faire

sous corticothérapie dans le but de diminuer le risque neurologique. Dans les autres cas, un traitement par radiothérapie externe conventionnelle peut être entrepris.

3- Radiothérapie

La radiothérapie externe n'est pas un traitement de première intention. Son indication doit être appréciée en fonction du contexte (âge de la personne, lésion douloureuse, taille, localisation et évolutivité des lésions,...).

Elle peut être proposée à titre complémentaire et palliatif sur des lésions résiduelles ou récurrences loco-régionales et métastases non accessibles à la chirurgie et/ou ne fixant pas l'iode131.

Sa mise en œuvre et ses modalités relèvent des spécialistes en radio-radiumthérapie.

4- Chimiothérapies et autres approches thérapeutiques

Les chimiothérapies classiques n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés métastatiques..

Elles ne doivent être envisagées qu'en cas de développement incontrôlable après échec de toutes les autres possibilités thérapeutiques. La réponse espérée est au mieux une réponse partielle et transitoire dans 20% des cas en utilisant la doxorubicine seule ou en association avec le cisplatine.

Aux malades avec des métastases résistantes à l'iode radioactif en progression morphologique rapide il un traitement avec les inhibiteurs des tyrosine kinase actuellement disponibles (*Sorafenib et Lenvatinib*) doit être considéré et discuté en COM. En cas de progression ultérieure ou d'intolérance au traitement, il doit être proposé leur inclusion dans des protocoles-essais thérapeutiques, si de telles approches sont disponibles. A l'état actuel, un protocole phase 3 utilisant le *Nintedanib* en deuxième ligne de traitement est disponible à l'Institut Bordet.

Cancers médullaires de la thyroïde (MTC)

Les MTC sont des cancers issus des cellules C para-folliculaires de la thyroïde. Ils représentent 5 à 8% des cancers thyroïdiens. Dans la grosse majorité des cas, les cellules C malignes sécrètent de grandes quantités de CEA et de calcitonine, deux marqueurs utilisés dans le diagnostic et le suivi de ces néoplasies après chirurgie. Les cliniciens doivent être informés du fait que le taux de calcitonine est plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes et chez les fumeurs. De plus, taux faussement élevés/bas de calcitonine peuvent être observés dans une variété de situations cliniques, ou induits par certains médicaments. Cette possibilité doit être considérée chaque fois que le taux de calcitonine ne correspond pas à la situation clinique.

75 % des MTC sont sporadiques. Les formes familiales, autosomiques dominantes, sont soit isolées (Familial MTC), soit se manifestent dans le cadre du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2A ou 2B. Le temps de doublement des taux de calcitonine, l'âge au diagnostic, l'étendue de la tumeur primitive et la présence d'un envahissement ganglionnaire ou de métastases à distance, sont autant de facteurs influençant le pronostic de la maladie.

Diagnostic préopératoire

Tout nodule thyroïdien de diamètre ≥ 1 cm devrait être soumis à cytoponction, en fonction des caractéristiques échographiques et/ou scintigraphiques. La mesure de la calcitonine devrait être effectuée dans tout cas indéterminé/inadéquat ou de suspect de carcinome médullaire de la thyroïde.

Traitement initial et suivi des MTC

Le but de la mise au point pré-opératoire est d'évaluer le degré d'extension de la maladie et d'identifier les éventuelles pathologies associées, comme une hyperparathyroïdie et/ou un phéochromocytome, en cas de formes héréditaires.

Le bilan biologique initial doit comporter les dosages suivants : calcitonine, CEA, calcium, métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques ou urinaires (urines de 24h sur acide), afin d'établir ou exclure la coexistence d'un phéochromocytome.

L'imagerie pré-opératoire doit inclure une échographie du cou chez tous les patients. Un CT scanner des poumons et de la région cervicale et un CT scanner avec contraste (3 phases), ou une IRM du foie, doivent être réalisés chez les patients avec envahissement ganglionnaire documenté ou avec un taux de calcitonine > 400 pg/ml.

Les patients exempts d'envahissement ganglionnaire sur base de l'examen clinique et de l'échographie cervicale, que le MTC soit familial ou sporadique, doivent bénéficier d'une thyroïdectomie totale avec curage central bilatéral prophylactique. Le curage latéral sera réservé aux patients avec un bilan d'imagerie cervicale pré-opératoire positif. En cas de métastase à distance, une chirurgie moins agressive peut être proposée pour préserver la voix, la déglutition et les parathyroïdes, tout en assurant un contrôle locorégional suffisant pour éviter une morbidité cervicale centrale.

Après la thyroïdectomie, un traitement substitutif par thyroxine doit être assuré, en maintenant une TSH dans les limites de la normale. Le dosage de la calcitonine plasmatique (et du CEA dans des cas spécifiques), et en particulier le temps de doublement des taux de calcitonine et de CEA, sont fondamentaux pour le suivi post-chirurgical, témoignant d'une éventuelle maladie résiduelle ou récidivante.

Après chirurgie, les taux de calcitonine deviennent indétectables dans 60 à 90% des cas, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, mais seulement dans 20% des cas en présence d'un envahissement.

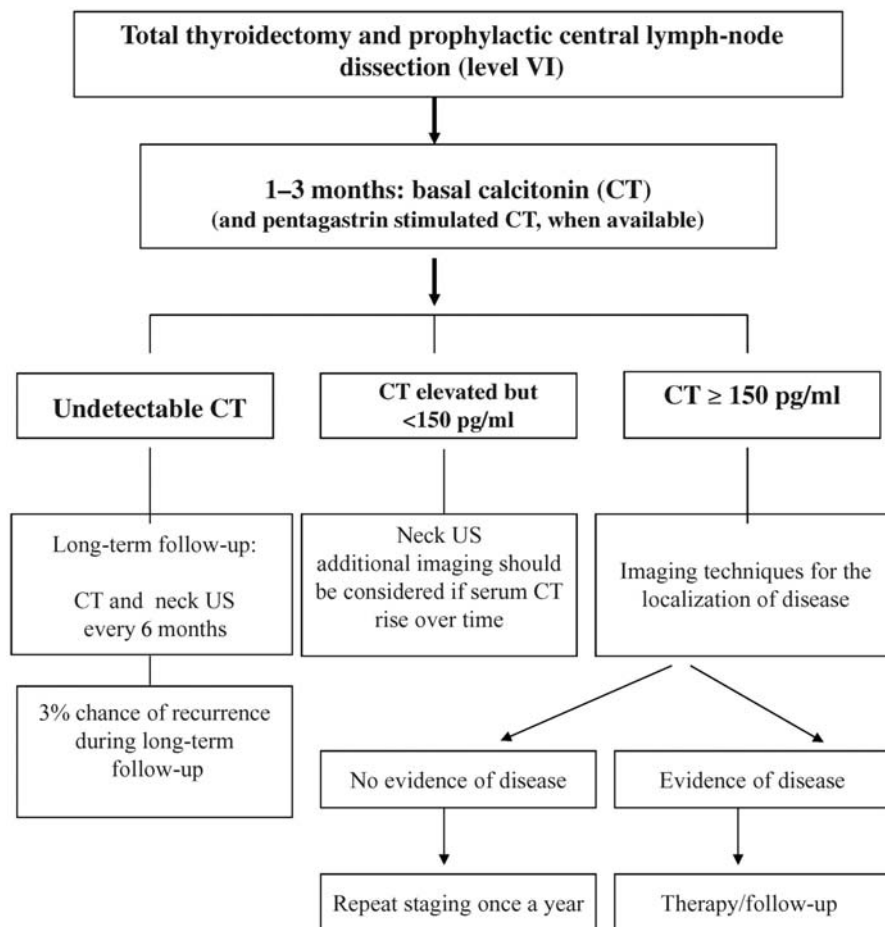
Une calcitonine basale indosable est un très bon facteur prédictif d'une rémission complète. S'il est disponible, un test de stimulation (pentagastrine ou calcium) peut également être réalisé pour confirmer la rémission (calcitonine toujours indétectable après stimulation). Si c'est le cas, aucun autre test complémentaire n'est nécessaire. Un dosage de calcitonine et une imagerie cervicale peuvent ensuite être répétés tous les 6 mois pendant les 2-3 premières années et annuellement par la suite. Les patients présentant une rémission biochimique après le traitement initial ont un risque de récurrence de 3% à long terme.

Au contraire, si la calcitonine basale est détectable ou devient détectable après stimulation, le patient n'est pas considéré comme guéri, bien que l'imagerie ne sera en mesure de détecter une maladie résiduelle qu'à partir d'un taux de calcitonine basale >150 pg/ml. Chez les patients avec une concentration sérique de calcitonine < 150 pg / ml, la localisation de la maladie devrait se limiter à un examen attentif de la région cervicale par échographie, ces niveaux de calcitonine étant habituellement associés à une maladie locorégionale, et très rarement à des métastases à distance. Outre l'échographie cervicale, les patients atteints d'un MTC avec des niveaux de calcitonine sériques détectables mais <150 pg/ml en post-opératoire peuvent bénéficier d'une éventuelle imagerie complémentaire (CT cou, thorax, échographie, CT ou IRM hépatique, scintigraphie osseuse, IRM de la colonne vertébrale et du bassin, PET-FDG), mais essentiellement dans l'idée de servir de base à des comparaisons futures, ces examens étant le plus souvent négatifs à des taux de calcitonine <150 pg/ml. Cette imagerie complémentaire peut également être différée et réalisée dans un deuxième temps, uniquement si les taux de calcitonine s'élèvent.

L'évaluation des patients avec une calcitonine basale > 150 pg/ml est comparable à celle des patients avec calcitonine <150 pg/ml, quant à la recherche de maladie locorégionale. Cependant, la recherche de métastases à distance doit être réalisée de façon systématique (cf. techniques d'imagerie susmentionnées).

Chez les patients avec une calcitonine basale détectable et pas d'évidence de maladie résiduelle démontrée sur base de l'imagerie, la surveillance à long terme est indiquée. La planification optimale de ce suivi devrait être basée sur le temps de doublement plasmatique de la calcitonine et du CEA, qui sont fortement corrélés à la progression de la maladie et qui sont des prédicteurs significatifs de survie en analyse multivariée.

Le diagramme de flux proposé par l'ESMO est repris ci dessous.



(ESMO guidelines, 2012)

Récurrences locales et régionales

La chirurgie est le traitement principal des récurrences locales et régionales lorsqu'elle est faisable. Un bilan préopératoire complet doit être réalisé, à la recherche de métastases à distance d'une part, et afin de localiser précisément la récurrence d'autre part. L'étendue de la chirurgie dépendra du type de procédures chirurgicales déjà effectuées et de la nature de la rechute: si la chirurgie initiale était complète, la lésion récidivante est réséquée dans la mesure du possible; si la chirurgie initiale était incomplète, le protocole de résection chirurgicale est étendu.

Métastases à distance

Les métastases à distance sont la principale cause de décès chez les patients atteints d'un MTC. Dans la moitié des cas, elles sont présentes dès le départ. Elles sont souvent multiples, affectant simultanément plusieurs organes, comme le foie, les poumons et les os. La survie après la découverte de métastases à distance est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans. Une survie à long terme a été observée chez quelques patients présentant une maladie

métastatique, y compris en l'absence de traitement systémique, en particulier lorsque les métastases sont découvertes à un stade précoce.

Dans les maladies aux stades avancés, les chimiothérapies même combinées n'ont pas démontré de bénéfice clinique significatif (taux de réponse < 20%). La radiothérapie est souvent utilisée en cas d'invasion locale. Pour les métastases hépatiques, une chimioembolisation peut être efficace pour réduire la masse tumorale.

Comme dans les cancers différenciés de la thyroïde (DTC), de nouveaux composés (comme les inhibiteurs de tyrosine kinase ; ITK), ciblant des voies de signalisation essentielles pour la survie et la prolifération des cellules tumorales, et l'apparition de métastases, ont été testés.

Des données préliminaires montrent qu'ils pourraient avoir des avantages cliniques importants.

Les ITK les plus prometteurs testés dans des essais cliniques portant sur les MTC sont le vandétanib, et le cabozantinib, qui entraînent des réponses partielles de 2 à 35% et des taux de stabilisation de la maladie de 27% à 87% avec une toxicité acceptable et gérable, comparable à ce qui est observé chez les patients avec des DTC. Récemment, le vandétanib a été approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement de patients avec un MTC localement avancé et/ou métastatique. Ce traitement est disponible sur le marché belge. En cas de progression ultérieure ou d'intolérance au traitement, un protocole phase 3 utilisant le *Nintedanib* en deuxième ligne de traitement est disponible à l'Institut Bordet.

Recherche d'une forme héréditaire de carcinome médullaire de la thyroïde

Environ 25% des cancers médullaires de la thyroïde sont héréditaires, faisant partie d'une NEM de type 2. Une forme héréditaire sera parfois évoquée dès l'analyse des antécédents personnels et familiaux. Il est aussi bien connu que environ 7% des cancers médullaires de la thyroïde apparemment sporadiques sont affirmés comme familiaux par l'étude génétique des anomalies du gène RET.

La recherche d'une forme familiale de cancer médullaire de la thyroïde est essentielle, d'une part, pour dépister les éventuelles tumeurs associées, dans le cadre d'une NEM et, d'autre part, pour proposer la recherche d'autres cas dans la famille du patient, pour une prise en charge et un traitement précoce du cancer médullaire de la thyroïde. Dans cette perspective, il est conseillé que tout patient chez lequel un cancer médullaire de la thyroïde est diagnostiqué devrait être soumis à recherche de mutation du gène RET. Si une mutation est observée, le patient sera adressé au counseling génétique, qui devra être étendu aux apparentés de premier degré.

Dépistage des anomalies endocriniennes associées à une forme héréditaire

Une éventuelle hyperparathyroïdie doit être recherchée par dosage sanguin de calcémie et de la parathormone.

Un éventuel phéochromocytome doit être dépisté avec dosage sanguin ou urinaire des métanéphrines et normétanéphrines.

Cancer anaplasique de la thyroïde

Le cancer anaplasique de la thyroïde (ATC) est la tumeur la plus agressive de la thyroïde et l'un des cancers les plus agressifs chez l'homme. L'ATC affecte plus de femmes que d'hommes, mais le ratio femmes-hommes est d'environ 2-3: 1, soit inférieur à celui observé dans les histologies papillaires ou folliculaires. Cette néoplasie est originaire des cellules folliculaires de la thyroïde, mais ne conserve aucune des caractéristiques biologiques des cellules d'origine, comme la capacité de capter l'iode ou de synthétiser la Tg. Le pic d'incidence se situe dans les sixième-septième décades (âge moyen au moment du diagnostic 55-65 ans) et la prévalence est heureusement très faible (<2% de toutes les tumeurs de la thyroïde). Les ATC peuvent survenir de novo, mais dans la plupart des cas, ils se développent à partir d'une tumeur bien différenciée pré-existante de la thyroïde, ayant subi des événements mutationnels supplémentaires, principalement des mutations de p53.

Diagnostic

Le diagnostic est généralement facile, basé sur des aspects cliniques typiques: grande masse, dure, envahissant la région cervicale et causant des symptômes de compression (dyspnée, toux, paralysie des cordes vocales, dysphagie et raucité de voix). Environ 30% des patients ont une paralysie des cordes vocales, et des métastases cervicales sont palpables à l'examen physique dans 40% des cas. Près de 50% des patients présentent des métastases à distance, principalement dans les poumons, mais aussi dans les os, le foie et le cerveau. En raison du comportement agressif des ATC, ils sont tous classés en tumeurs T4 et stade IV, et ce quelles que soient leur taille et leur étendue globale. La survie moyenne globale est souvent <6 mois, indépendamment de la stratégie de traitement.

Traitement

Le traitement des ATC n'a pas été standardisé, et malheureusement, il n'y a pas encore de traitement efficace; la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, seules ou en combinaison n'améliorent pas la survie. La chirurgie est indiquée pour le contrôle local en cas de lésion résécable. L'agent cytotoxique le plus couramment utilisé contre les carcinomes anaplasiques est la doxorubicine, seule ou en association avec le cisplatine. Mais les résultats sont décevants. L'ajout de bléomycine ou d'autres agents ne favorise pas l'efficacité de cette combinaison. Récemment, le paclitaxel a été utilisé dans des essais cliniques et a montré une légère amélioration des taux de réponse, mais sans effet sur la survie. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires et en cours d'investigation. Jusqu'à présent, aucun de ces agents n'a montré de bons résultats dans le traitement des ATC, rendant de nouvelles recherches indispensables pour s'opposer à l'agressivité de ces tumeurs.

Quelques cas de patients présentant un cancer anaplasique avec mutation du gène ALK traités avec crizotinib ont récemment été publiés, suggérant l'efficacité de ce médicament chez ces patients.