

Référentiel régional

Cancer de la Thyroïde

Basse Normandie

Version N° 1
Date de diffusion :
Novembre 2009

PREAMBULE

Cher(e) collègue,

Le Plan Cancer impose que tout nouveau cas de cancer fasse l'objet d'une présentation et d'une discussion argumentée au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP est nécessaire au moment du diagnostic initial mais aussi lors d'éventuelles récidives. Au terme de chaque RCP, des propositions de prise en charge thérapeutique sont faites. Le médecin référent les expose et les discute ensuite avec le patient au cours d'une Consultation d'Annonce.

La discussion en RCP doit s'appuyer sur un argumentaire solide et partagé par la plupart des spécialistes impliqués dans une région géographique donnée. C'est la notion de Référentiel Régional que nous avons donc appliquée au cancer de la thyroïde.

En juin 2008, un Comité de Pilotage a été constitué pour élaborer et rédiger le Référentiel Régional « Cancer de la Thyroïde ». Il réunit des spécialistes d'horizon varié, appartenant à toutes les disciplines impliquées dans le domaine. Le référentiel a été divisé en plusieurs parties, de la prise en charge des nodules jusqu'à la surveillance à long terme des cancers de la thyroïde. Chaque thème a été animé par au moins deux spécialistes. Ceux-ci ont été chargés de faire des propositions qui ont ensuite été discutées au cours de plusieurs réunions et d'échanges, aboutissant à des recommandations consensuelles. Le groupe de travail s'est appuyé non seulement sur des guides/consensus nationaux et internationaux déjà publiés mais aussi sur l'expérience acquise et les travaux menés en Basse-Normandie tout au long de ces 20 dernières années.

Le 18 juin 2009, ce référentiel a été présenté et discuté à près de 70 spécialistes bas-normands au cours d'une soirée-débat. Un CD regroupant les diaporamas et les textes relatifs aux différentes interventions a été remis aux personnes qui le désiraient (avec le soutien du Laboratoire Genzyme). Aujourd'hui, nous sommes heureux de mettre à votre disposition ce référentiel finalisé sur le site du Réseau Ancelot dans une nouvelle rubrique « Thyroïde ». Nous espérons qu'il vous aide dans votre activité quotidienne, qu'il harmonise nos pratiques et qu'au bout du compte, il améliore la prise en charge de nos patients.

Bien cordialement

Stéphane Bardet
Responsable du Comité de Pilotage

Comité de pilotage :

- Professeur Emmanuel BABIN, ORL et Chirurgie Cervico Faciale, CHU de Caen,
- Docteur Stéphane BARDET, Médecine Nucléaire et Unité Thyroïde, Centre F. Baclesse, Caen,
- Docteur Frédérique BRENAC, Radiologie, Centre F. Baclesse, Caen
- Docteurs Jacques CHASLE et Yves DENOUX, Anatomopathologie, Centre F. Baclesse, Caen,
- Docteur Françoise LEFORT, Coordonnateur du réseau régional Ancelot, Caen
- Docteur Barbara LIREUX, Endocrinologue, Caen
- Docteur Jean-Pierre RAME, ORL et Chirurgie Cervico Faciale, Centre F. Baclesse, Caen
- Professeur Yves REZNIK, Endocrinologie, CHU de Caen,
- Professeur Guy SAMAMA, Fédération de Chirurgie, CHU de Caen

SOMMAIRE

PREAMBULE	p 2
Prise en charge des nodules thyroïdiens	p 5
Objectifs	p 5
Contexte	p 5
Outils Diagnostiques	p 5
a) La clinique	p 5
b) La biologie	p 6
c) L'échographie	p 7
d) La scintigraphie	p 8
e) La cytoponction	p 8
Proposition schématique de prise en charge	p 9
Chirurgie du cancer différencié de la Thyroïde	p 11
Geste thyroïdien initial	p 11
Geste thyroïdien secondaire	p 12
Curages ganglionnaires	p 14
Prise en charge post chirurgicale et surveillance la première année	p 16
Dose ablativ e d'iode 131	p 16
Bilan de contrôle à 3 mois	p 19
Bilan de contrôle à 9 mois	p 19
Hormonothérapie thyroïdienne après chirurgie	p 21
Surveillance à long terme et traitement des réc idives	p 24
Moyens de surveillance	p 24
Surveillance	p 27
Traitement des réc idives	p 28
Essais thérapeutiques	p 31
Références bibliographiques	p 34

Prise en charge des nodules thyroïdiens

Stéphane Bardet, Yves Reznik, Frédérique Brenac, Yves Denoux

Objectifs

Le bilan des nodules thyroïdiens a un **double objectif** :

- 1- orienter vers le *caractère bénin ou malin* du nodule
- 2- orienter vers le *caractère fonctionnel/sécrétant ou non* du nodule.

Le 2^{ème} objectif ne relève pas directement de la problématique « cancer », mais certains outils diagnostiques sont communs aux deux.

Contexte

Les **nodules thyroïdiens** sont **très fréquents** :

- cliniquement palpables chez 3-5% de la population
- détectés par l'échographie chez 20-40% de la population
- présents sur des études autopsiques dans plus de 50% des cas

En revanche, les **cancers** sont **rares** et représentent moins de 5% des nodules. En Basse Normandie, environ 100 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués par an. Par ailleurs, le cancer de la thyroïde est le plus souvent de bon pronostic avec une évolution lente.

Environ 95% des cancers sont des **cancers différenciés de la thyroïde** (CDT), de type papillaire (80-90%) ou vésiculaire (10-20%). Les autres correspondent à des cancers médullaires de la thyroïde (CMT), des anaplasiques, des lymphomes ou des métastases intra-thyroïdiennes d'autres cancers.

En France, l'incidence des cancers augmente depuis les années 70, surtout les microcarcinomes papillaires de rencontre.

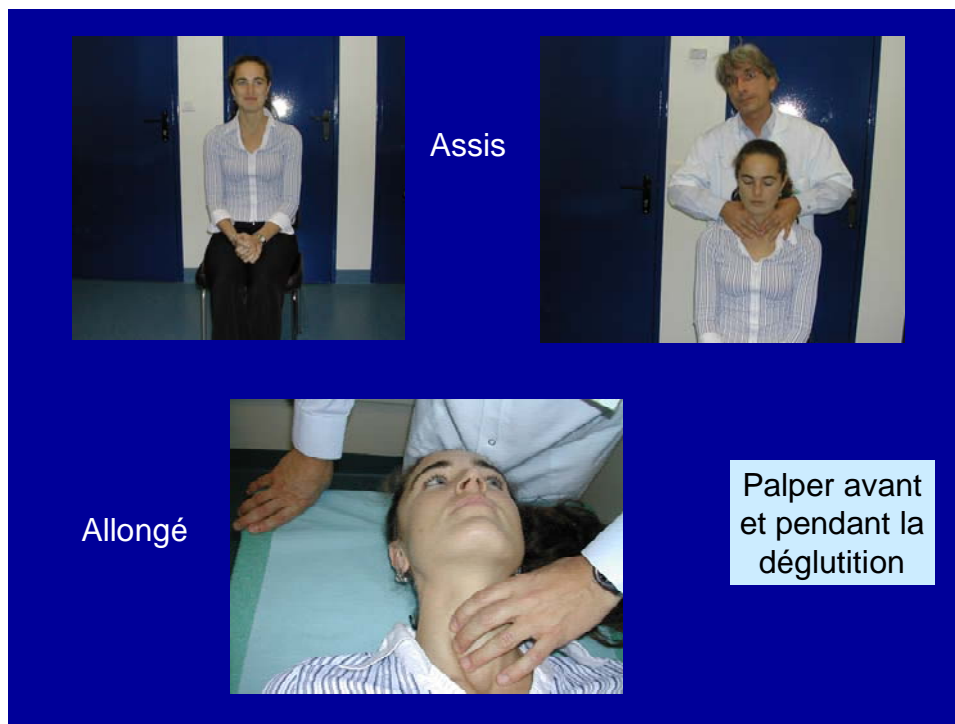
Outils diagnostiques

La démarche diagnostique s'appuie sur la clinique, la biologie, l'imagerie et la cytoponction.

a) La clinique

L'examen comprend un interrogatoire portant notamment sur les antécédents personnels et familiaux, et un examen clinique avec une palpation du cou et la recherche de signes de dysthyroïdie.

Le cou est palpé patient en position assise, puis allongée la tête discrètement en extension (Figure 1).



Certains éléments cliniques sont associés à un risque de cancer plus élevé :

- antécédents de **radiothérapie externe**
- **antécédents familiaux de cancers thyroïdiens**, CMT mais aussi CDT
- **jeune âge** (<18 ans)
- sexe **masculin**
- caractère **dur**, voire seulement ferme, du nodule
- signes compressifs : voix bitonale
- **adénopathies cervicales**
- **nodule froid** chez un patient avec une maladie de Basedow.

b) La biologie

La mesure de la **TSH** est indispensable pour orienter vers le caractère fonctionnel/sécrétant ou non du nodule.

Le taux de thyroglobuline (TG) peut être élevé dans différentes pathologies thyroïdiennes bénignes. **La mesure de TG n'est donc pas recommandée dans le bilan des nodules thyroïdiens.**

La thyrocalcitonine (TCT) est un excellent marqueur tumoral du CMT. La mesure systématique de la TCT permet de détecter précocement les patients ayant CMT, et peut être d'améliorer leur survie. Cependant, la spécificité de la TCT n'est pas absolue (augmentation modérée possible de la TCT dans certains cas d'adénomes

vésiculaires bénins, de thyroïdite chronique auto-immune, d'autres tumeurs endocrines que le CMT). Par ailleurs, la question coût/efficacité n'est pas résolue, vu la fréquence des nodules et la rareté des CMT. On peut réserver la mesure de la TCT à des nodules à risque de CMT (antécédents familiaux de cancer thyroïdien, nodule du 1/3 moyen ou Supérieur, nodule sensible) ou aux nodules susceptibles d'être opérés.

La mesure des Anti TPO et Anti TG est utile dans les thyroïdes/goitres nodulaires ou pseudo-nodulaires avec une TSH limite haute, suspects de thyroïdite chronique auto-immune.

c) L'échographie

L'échographie est l'examen d'imagerie anatomique de référence pour le bilan des nodules thyroïdiens

L'échographie permet initialement de confirmer une suspicion clinique de nodule, de mesurer et caractériser le(s) nodule(s) en orientant ou non vers des éléments suspects de malignité. Si besoin, l'échographie constitue une aide à la cytoponction. Ensuite, l'échographie permet d'évaluer périodiquement la taille de(s) nodule(s).

Critères de qualité :

Utilisation d'un appareil avec sonde haute fréquence (>10 mHz) pour permettre l'étude de l'échostructure du parenchyme thyroïdien et en particulier la visualisation des microcalcifications.

Le compte rendu doit indiquer :

- la taille de chaque lobe et de l'isthme +/- le volume
- les contours
- l'échostructure
- si nodule(s) : le nombre, la taille, la situation exacte (schéma), l'échostructure, l'échogénicité, les contours, la forme, les calcifications, la vascularisation
- la présence d'adénopathies satellites en précisant le secteur
- la comparaison par rapport aux examens antérieurs

Résultats :

Le risque de cancer existe pour les nodules tissulaires (ou solides) et pour les nodules mixtes. Il est nul pour les kystes.

Certains éléments sont suspects de cancer : le caractère hypoéchogène, les **contours mal limités**, la présence de **microcalcifications**, l'**hypervascularisation** centrale et la présence d'**adénopathies**. Pour les nodules hypervascularisés pouvant aussi correspondre à des nodules (pré)toxiques, le risque de cancer n'est réel que pour les nodules hypofixants à la scintigraphie. Aucun de ces éléments n'est sensible ou spécifique de façon absolue. Une augmentation de taille de(s) nodule(s) est également suspecte.

d) La scintigraphie

La scintigraphie est l'examen d'imagerie fonctionnelle de référence pour le bilan des nodules thyroïdiens.

Elle permet d'évaluer la fixation du traceur (Tc99m ou Iode 123) sur le(s) nodule(s) et sur le parenchyme adjacent.

Critères de qualité :

- *Techniques* : Tc99m ou Iode 123, collimateur pinhole, distance cou-détecteur constante, repérage de la fourchette sternale, échelle de taille disponible, comptage de la captation, repérage des nodules sous la caméra si besoin, interprétation sur une échelle de gris,
- *Cliniques* : Connaissance du dossier (échographie, TSH, anticorps), palpation du cou préalable.

Résultats : on distingue les nodules **hypofixants (froids)** et **hyperfixants (chauds)**.

- Les nodules hypofixants captent moins le traceur que le parenchyme thyroïdien normal. Cette hypofixation peut être modérée à franche (encoche nette),
- Les nodules hyperfixants captent plus le traceur que le parenchyme thyroïdien normal qui peut être partiellement (nodule prétoxique) ou totalement éteint (nodule toxique). La TSH est variable, souvent basse (<0,1 µU/ml) ou normale basse (entre 0,1 et 1 µU/ml), mais parfois strictement normale (> 1 µU/ml).

Le risque de cancer est (quasi) **nul** (<0,5%) pour les nodules **hyperfixants** sauf pour d'exceptionnels cancers fonctionnels.

Le risque de cancer est **modérément accru** (environ 10%) pour les nodules **hypofixants**. L'encoche nette, « coupée au couteau », est particulièrement suspecte.

e) La cytoponction

La cytoponction est l'examen permettant le mieux d'orienter vers le caractère bénin ou malin des nodules.

Elle nécessite un opérateur et un cytologiste **entraînés** ayant du recul par rapport à leur pratique.

Conditions techniques :

- Non échoguidée pour les nodules bien palpables, Echoguidée pour les autres
- Patient allongé, pas d'anesthésie locale obligatoire (éventuellement patch Emla® pour les enfants),
- Aiguille 25G, simple capillarité, recueil sur lame ou en milieu liquide, au moins 2 ponctions par nodule,
- Si GMN, ponction d'un nodule suspect sur des arguments Echo/scintigraphiques ou ponction du plus gros nodule.

Résultats :

- **Non contributive** avec moins de 6 amas de cellules glandulaires (20% des cas),
- **Maligne** (<5% des cas),
- **Bénigne** = Hyperplasie nodulaire (30-40% des cas),
- **Indéterminée** = vésiculaire, douteuse ou suspecte (30% des cas).

Limites :

- Faux positifs: Cytologie indéterminée ou suspecte en cas de nodules chauds et de thyroïdite de Hashimoto,
- Faux-négatifs < 5% des cas.

Proposition schématique de prise en charge des nodules thyroïdiens (Figure 2)

Tout nodule de plus de 15 mm doit faire l'objet d'une échographie cervicale et d'un dosage de TSH.

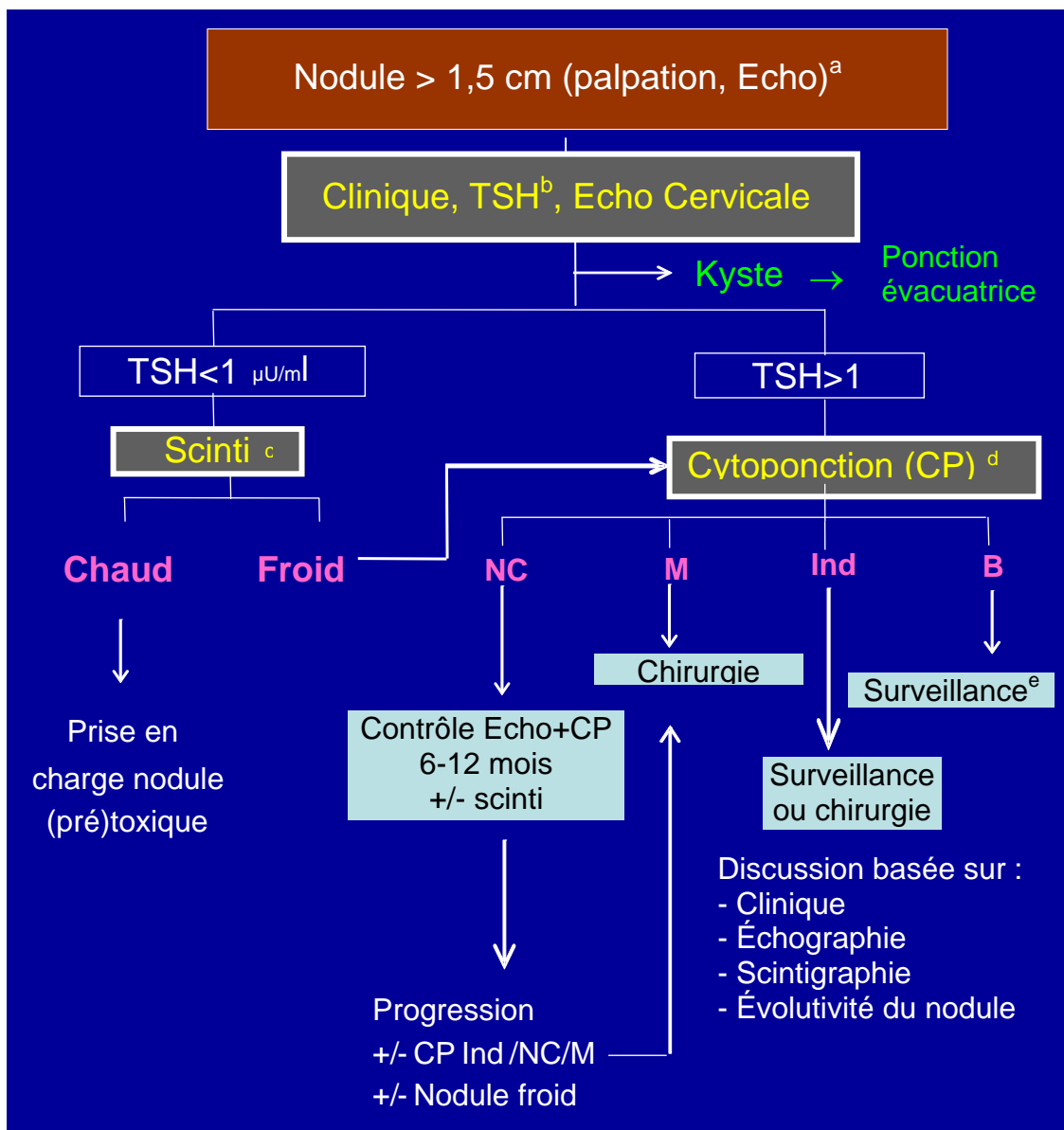
- Ne s'intéresser qu'aux nodules > 15 mm (et aux nodules < 15 mm suspects à l'écho),
- Bilan similaire pour les nodules isolés et les thyroïdes/goitres multinodulaires avec un nodule dominant,
- *En cas de kyste simple*, ponction évacuatrice et contrôle à 3-6 mois ; si récurrence, discuter la chirurgie,
- *Cas particulier de l'hémorragie intranodulaire* : augmentation brutale de taille d'un nodule avec douleur irradiant vers l'oreille, nodule mixte à l'écho, possible confirmation par la ponction (qui peut soulager la douleur); contrôle à 3-6 mois, retour à l'état antérieur possible.

- **En cas de TSH basse ou normale basse (<1 µU/ml) pour un nodule solide ou mixte, Scintigraphie**
 - o **Nodule chaud** : prise en charge du nodule fonctionnel
 - o **Nodule froid** : cytoponction

- **En cas de TSH > 1 µU/ml pour un nodule solide ou mixte, cytoponction :**
 - o **Cyto Maligne** : Chirurgie – Vérifier les chaînes ganglionnaires cervicales en pré-opératoire,
 - o **Cyto bénigne** : Surveillance clinique annuelle ; Echo à 1 an, puis de façon plus espacée (tous les 2-3 ans) – Si nette progression, cytoponction +/- Chirurgie,

- **Cyto Indéterminée** : Décision de surveillance ou de chirurgie basée sur des éléments cliniques, échographiques, scintigraphiques et sur l'évolutivité des nodules dans le temps. Soulignons la possibilité de cytologies faussement suspectes dans les thyroïdites chroniques auto-immunes et dans les nodules chauds,
- **Cyto non significative** : Contrôle Echo +/- Cytoponction +/- scintigraphie à 6-12 mois. Discuter Chirurgie si progression volumétrique, et/ou si éléments cytologiques ou scintigraphiques suspects.

Figure 2



^a Cas du nodule isolé ou dominant dans une thyroïde ou un goitre multinodulaire

^b Discuter le dosage de calcitonine et des anticorps (anti TPO et anti Tg)

^c Scintigraphie au Tc99m ou à l'iode 123

^d Cytologie : NC = Non significative ; M=Maligne ;Ind=Indéterminée ou vésiculaire ; B=Bénigne

^e Surveillance clinique et Echo à 1 an, puis de façon plus espacée (tous les 2-3 ans)

CHIRURGIE DU CANCER DIFFERENCIE DE LA THYROÏDE

Emmanuel Babin, Jean Pierre Rame, Guy Samama, Marc Goulet de Ruy

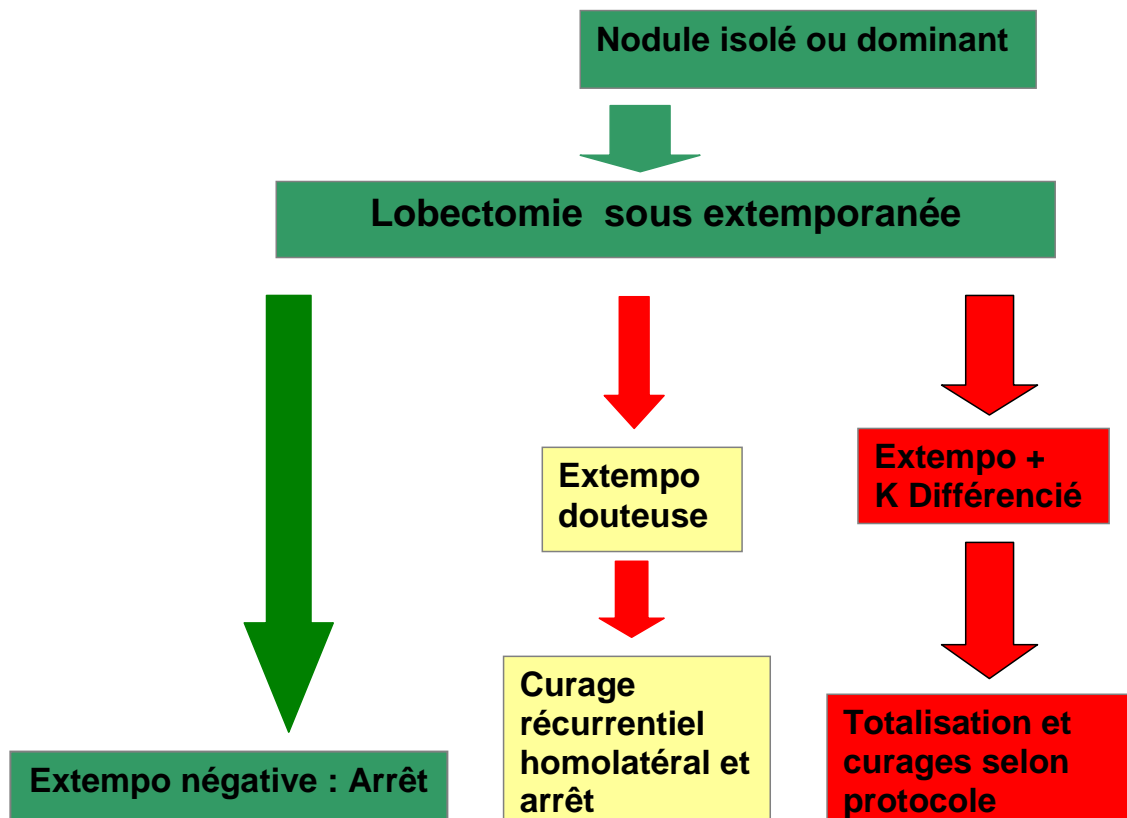
GESTE THYROIDIEN INITIAL

La situation initiale la plus fréquente est celle d'un **nodule thyroïdien isolé ou dominant**, ayant déjà fait l'objet d'un bilan concluant à l'intérêt raisonnable d'une exérèse pour diagnostic et traitement.

Le geste chirurgical de base consiste alors en **une lobectomie thyroïdienne** menée sous analyse extemporanée (Figure 1). Dans la situation présente, nous déconseillons les gestes partiels sur un lobe type nodulectomie (énucléation) ou exérèse polaire supérieure ou inférieure, qui exposent à des reprises sur site dans des conditions difficiles. L'attitude vis-à-vis du nerf récurrent peut être fonction de la pratique de chacun, néanmoins le repérage et la poursuite systématique de ce dernier nous semblent la technique la plus sûre surtout dans les thyroïdes nodulaires. La préservation au mieux des sites parathyroïdiens fait partie intégrante de la technique ; nous insistons sur la conservation des sites parathyroïdiens supérieurs dans les thyroïdes suspectes de cancer, les sites inférieurs étant beaucoup plus menacés par les éventuels curages.

Figure 1 : Chirurgie thyroïdienne sous analyse extemporanée

GESTE GLANDULAIRE initial



En cas de nodule isolé strictement isthmique, le geste initial peut se limiter à une **isthmectomie** large en évitant soigneusement toute dissection de la face postérieure des lobes.

Le geste de base peut enfin consister d'emblée en **une thyroïdectomie totale** si des nodules associés controlatéraux le justifient par leur taille, leur aspect ou leur évolution (*situation assez fréquente*).

L'analyse anatomo-pathologique extemporanée reste indiquée, même si elle a ses contraintes et ses limites.

Elle apporte en per-opératoire **trois types de réponses** qui entraîneront trois attitudes différentes :

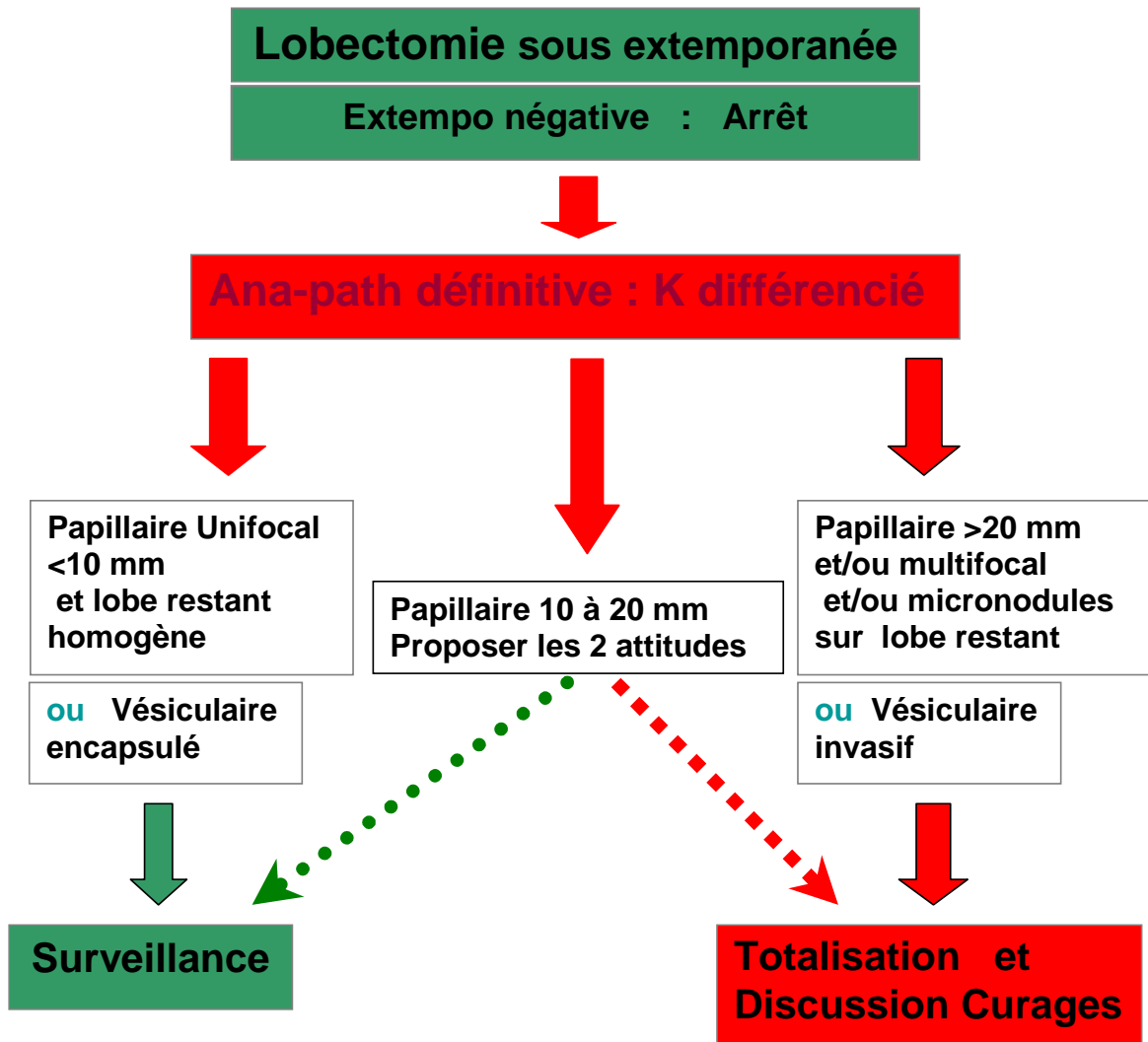
- le (*ou les*) **nodule est négatif** sans réserve ; le geste chirurgical en reste là en attendant l'analyse définitive.
- le **nodule est douteux**, suspect, mais sans certitude avant l'analyse définitive ; il est alors conseillé, pour éviter une reprise délicate, la pratique du curage récurrentiel homolatéral (bilatéral, *donc du compartiment central*, si le geste glandulaire est une thyroïdectomie totale d'emblée pour nodules bilatéraux). Une analyse extemporanée peut être demandée sur un ganglion douteux du curage permettant parfois de confirmer un diagnostic de cancer non évident sur la thyroïde elle-même.
- **le nodule est positif** (carcinome papillaire, papillaire d'architecture vésiculaire, oncocytaire, vésiculaire plus ou moins différencié ...); la thyroïdectomie totale sera complétée et l'on poursuivra le geste par la pratique des curages (*selon protocole*).

GESTE THYROIDIEN SECONDAIRE (Figure 2)

Dans quelques cas de diagnostic extemporané difficile (vésiculaires, papillaires d'architecture vésiculaire...), **le cancer n'est affirmé que lors de l'examen anatomo-pathologique définitif** (*après inclusion en paraffine*) alors que la chirurgie a été limitée à une lobectomie +/- curage récurrentiel.

Se pose alors la question de la totalisation de la thyroïdectomie (*risque de foyers controlatéraux, pratique de la dose ablative d'I131*) et de la reprise des curages.

Figure 2 : Chirurgie thyroïdienne secondaire



Dans la pratique, **deux attitudes principales** se dégagent :

- Le **lobe controlatéral est homogène** et il s'agit d'un **cancer papillaire unifocal inférieur à 10mm** de grand axe ou d'un cancer vésiculaire encapsulé, **la chirurgie peut en rester à ce stade** sous couvert de la surveillance carcinologique (lobe controlatéral, adénopathies, marqueurs...)

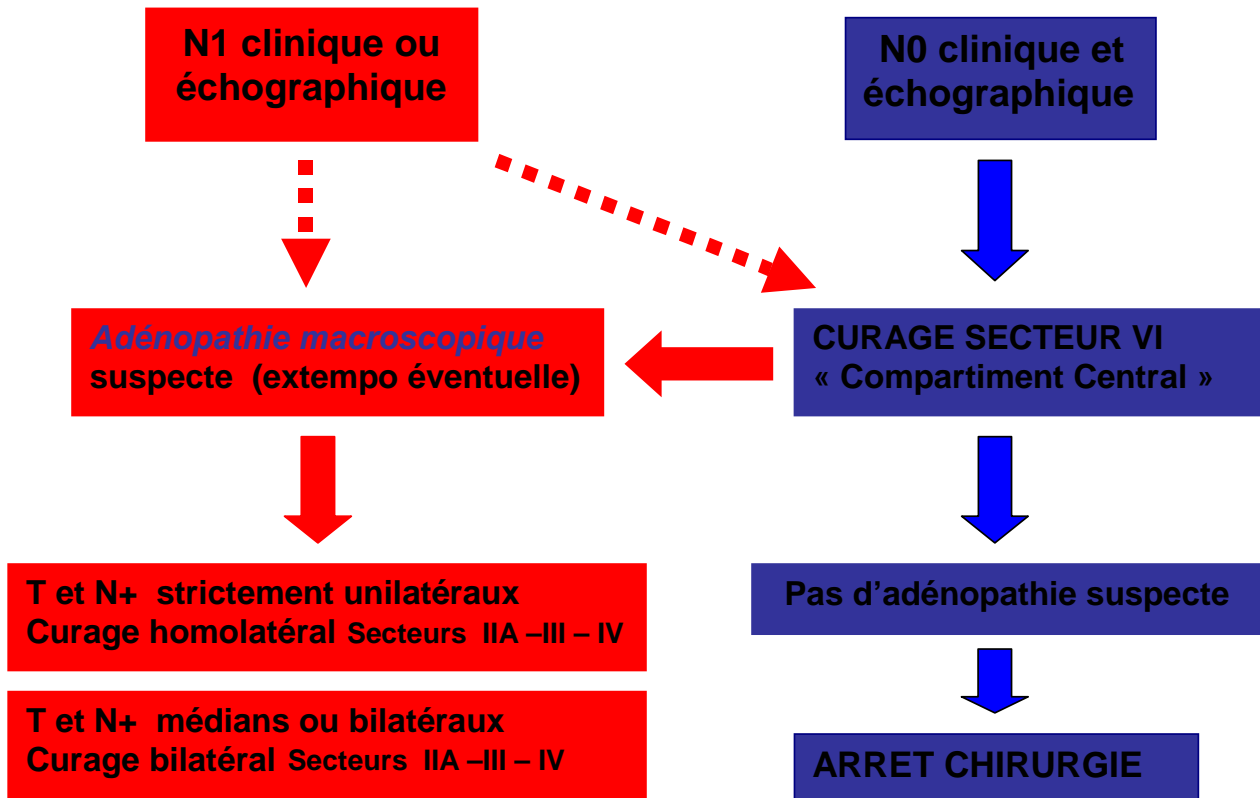
- Le lobe controlatéral est nodulaire et/ou le **cancer papillaire est supérieur à 20mm** ou **multifocal** et/ou le cancer vésiculaire est invasif, alors **la thyroïdectomie doit être complétée** et la reprise des curages (selon protocole) discutée en RCP en fonction des facteurs de pronostic et des risques de morbidité.

- Dans les **situations intermédiaires** (lobe controlatéral homogène, **cancer papillaire de 10 à 20mm**), les deux attitudes peuvent être proposées et discutées avec le patient.

CURAGES GANGLIONNAIRES (Figure 3)

Le protocole proposé s'appuie en grande partie sur le travail coopératif Bas Normand étudiant le risque de ré-évolution ganglionnaire en fonction de différents facteurs dont l'attitude ganglionnaire lors de la prise en charge initiale (Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. European Journal of Endocrinology (2008) 158 : 551–560)

Figure 3 : Curages des K différenciés Thyroïde



- **Chez un patient N0** clinique et échographique, le geste ganglionnaire minimal et premier consiste en la pratique d'un curage du secteur VI appelé « compartiment central » et comprenant la chaîne récurrentielle droite située en avant et en dehors du récurrent depuis la loge jusqu'au tronc artériel brachio-céphalique, la chaîne récurrentielle gauche depuis la loge jusque sous le niveau de la clavicule (tronc veineux innominé), le groupe pré-trachéal situé entre l'isthme thyroïdien et le tronc artériel brachio-céphalique, le groupe pré-laryngé situé entre l'isthme et l'os hyoïde (avec le lobe pyramidal).

En l'absence d'adénopathie macroscopique d'allure néoplasique dans ces curages, le **geste chirurgical en reste là**. (Une analyse histologique extemporanée peut être demandée sur un ganglion douteux).

- Chez un patient N1 ou si une **adénopathie néoplasique a été découverte lors du curage du compartiment central** (éventuellement confirmée par analyse extemporanée), il est recommandé de pratiquer un **geste ganglionnaire latéral** :

- **Tumeur unilatérale** et adénopathie(s) strictement homolatérale(s), le **geste ganglionnaire sera homolatéral** emportant les secteurs IIa, III, IV (le secteur IIb rétrospinal ne sera réalisé qu'en présence d'adénopathies suspectes haut situées),
- **Tumeur bilatérale ou médiane** (ou adénopathies néoplasiques bilatérales), le geste ganglionnaire sera bilatéral emportant les secteurs IIa, III, IV (même remarque pour le IIb).

En pratique, le curage cellulo-ganglionnaire conservateur emporte les éléments anatomiques contenus entre :

- *En AV et en DEH, la face profonde du Sterno-cleido-mastoïdien*
- *En DDS, la gaine carotidienne et la branche descendante du XII*
- *En AR, le plan des scalènes avec le nerf phrénique et les branches du plexus cervical*

Les secteurs sont délimités de haut en bas par :

- *IIa : du ventre postérieur du digastrique à l'os hyoïde (en AV du N. spinal)*
- *III : de l'os hyoïde au bord inférieur du cricoïde*
- *IV : du cricoïde jusqu'au creux sus-claviculaire sous le pédicule cervical transverse*

Prise en charge post-chirurgicale et surveillance la 1ère année

Stéphane Bardet, Yves Reznik

Conformément au Plan Cancer, tout nouveau dossier de cancer de la thyroïde, histologiquement prouvé, doit être présenté et discuté en RCP Thyroïde régionale¹. Les modalités de prise en charge sont alors discutées de façon pluridisciplinaire. Les conclusions de cette RCP sont ensuite expliquées au patient au cours d'une consultation d'annonce.

La prise en charge post-chirurgicale doit tenir compte du risque évolutif de la maladie (risque de récurrence locorégionale ou à distance), et donc des facteurs pronostiques. Certains sont liés au patient (>60 ans), à l'histologie (Variants papillaires à cellules hautes ou sclérosant diffus, variants vésiculaires oncocytaire ou insulaire), à la tumeur (>4cm, envahissement extra-thyroïdien ou ganglionnaire macroscopique, métastases à distance) et au traitement effectué (par ex, protocole chirurgical insuffisant). Ces facteurs pronostiques apparaissent dans la classification pTNM 2002 résumée ci-dessous.

Classification pTNM 2002

T	pT1	T ≤ 2 cm
	pT2	T: 2-4cm
	pT3	T > 4 cm ou invasion extra T minime (quel que soit T)
	pT4	invasion extra-thyroïdienne macroscopique
N	N0	Pas d'envahissement GG
	Nx	Statut GG inconnu (Pas de curage)
	N1a	Envahissement GG secteur VI (central)
	N1b	Envahissement GG secteur latéral ou médiastinal
M	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Métastase à distance

En fonction du risque évolutif, on peut distinguer 3 catégories de patients :

- **à très faible risque** : microcarcinome unifocal (pT1<1cm, N0-Nx)
- **à faible risque** : Papillaire classique ou d'architecture vésiculaire, ou vésiculaire bien différencié, pT1-T2, N0, M0
- **à haut risque** : pT3-T4, N1 (tout T), M1 (tout T), variantes histologiques défavorables

Dose ablative d'iode 131

L'iode 131 est un émetteur β et γ (période physique de 8 jours) qui détruit de façon retardée les cellules thyroïdiennes, normales ou cancéreuses, dans lesquelles il se concentre, et qui permet, quelques jours après son administration, la réalisation de la scintigraphie du corps entier. La dose ablative d'iode ne peut être envisagée qu'après thyroïdectomie totale.

¹ Tous les vendredi de 13h30 à 15h, salle de Réunion de Médecine Nucléaire, Centre F. Baclesse, Caen

Objectifs

- 1- Détruire le reliquat thyroïdien normal post-opératoire, et d'éventuels résidus tumoraux microscopiques.
- 2- Permettre un bilan scintigraphique de haute sensibilité du corps entier, et détecter précocement des métastases ganglionnaires ou à distance (notamment pulmonaires)
- 3- Faciliter la surveillance ultérieure en négativant le taux de Thyroglobuline (Tg).

Modalités d'administration

Modes de préparation du patient

La TSH stimulant la captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes, son taux doit être augmenté (>30 MU/L) au moment de l'administration d'iode 131. Ceci est obtenu soit après arrêt des hormones thyroïdiennes (stimulation par la TSH endogène), soit après administration par voie IM de TSH recombinante (Thyrogen®) (stimulation par la TSH exogène). L'autorisation de mise sur le marché du Thyrogen® est cependant limitée aux patients à faible risque.

Activité administrée

Ingestion d'une gélule avec une activité standard, le plus souvent 100 mCi (3,7 GBq) chez l'adulte et 1 mCi/kg chez l'enfant. Des activités plus faibles (30 mCi ou 1,1 GBq) ont montré une efficacité équivalente pour l'ablation du reliquat. L'impact de ces faibles activités pour la détection et la destruction de micrométastases n'est pas connue, néanmoins.

Modalités pratiques du traitement

- Information préalable du patient, orale et écrite, par le médecin nucléaire responsable du traitement
- Quand ? Au moins 5-6 semaines après thyroïdectomie totale
- Contre-indications ? grossesse, allaitement.
- Précautions ? contraception efficace, conservation de sperme préalable (si traitements itératifs possibles), pas de surcharge iodée préalable (ex: CT avec injection)
- Hospitalisation 2-4 j en chambre radioprotégée (chambre seule, murs et sols plombés, toilettes reliées à des cuves de décroissance) dans un service de Médecine Nucléaire agréé L1A
- Dosage de T4I, TSH, Thyroglobuline et AC anti-thyroglobuline immédiatement avant l'administration d'iode 131
- Préparation :
 - o si stimulation par la TSH endogène : arrêt des hormones thyroïdiennes 12 j pour la LT3, 4-5 semaines pour la LT4
 - o si stimulation par la TSH exogène (Thyrogen®, 1 inj IM 0,9 mg la veille et l'avant-veille de l'iode 131)
- Précautions pour épargner les tissus non thyroïdiens ? Hydratation 2 l d'eau/j, sialogogue (ex: vitamine C), lavement intestinaux (Normacol®)
- Effets secondaires ? parfois gêne cervicale douloureuse, nausées, rarement troubles du goût
- Scintigraphie post-thérapeutique corps entier couplée à un SPECT/CT cou-thorax entre J2 et J6

- Si défreinage hypophysaire, reprise du traitement hormonal 48h après l'administration d'iode 131 sous forme de LT4 (Cf chapitre hormonothérapie).

Effets à long terme

- Risque gonadique ?
 - o Chez l'homme, insuffisance gonadique primitive et troubles **transitoires** de la spermatogénèse,
 - o Chez la femme, troubles des règles transitoires. Possiblement, avancement de l'âge de la ménopause,
- Risque génétique? Pas de risque démontré pour la descendance des patientes et des patients ayant reçu de l'iode 131
- Second cancer ? **Pas de risque** sauf peut-être pour des activités très élevées (>600-800 mCi), et donc des doses répétées

Indications :

- Patients à **très faible risque** : Pas de dose ablative d'iode 131
- Patients à **haut risque** : 100 mCi d'iode 131 sous défreinage hypophysaire
- Patients à **faible risque** : discussion de l'indication en RCP et avec le patient en présentant les avantages et inconvénients du traitement. L'activité d'iode 131 (30 ou 100 mCi) et le mode de stimulation endogène ou exogène sont également à discuter. Proposer l'inclusion dans le protocole multicentrique et prospectif ESTIMABL.

Interprétation du bilan au moment de la dose ablative d'iode 131 :

Les deux paramètres principaux à évaluer sont le **taux de Tg sous stimulation** et la **scintigraphie post-thérapeutique**. Ils constituent en effet d'autres facteurs pronostiques à ceux déjà mentionnés (Aide et al. JCEM. 2009)

- **Le plus souvent (80 à 90% des cas), les résultats sont favorables avec un reliquat banal sur la scintigraphie post-thérapeutique et une valeur basse et interprétable (sans anticorps anti-TG associés) du taux de Tg (<30 ng/ml).** Ces patients sont revus à 3 mois pour vérifier la négativité du taux de Tg sous freinage, et à 9 mois pour un bilan de contrôle sous stimulation par le THYROGEN® associé à une échographie cervicale. La scintigraphie après dose traceuse d'iode 131 (5 mCi) est indiquée lorsque les AC anti Tg sont positifs.
- **Rarement (10-15% des cas), les résultats sont moins favorables avec des anomalies sur la scintigraphie post-thérapeutique et/ou un taux élevé de Tg (>30 ng/ml).**
 - o **Si foyers latérocervicaux et/ou médiastinaux supérieurs en regard d'adénopathies**, prévoir une reprise chirurgicale sous détection per-opératoire (DPO) quelques mois plus tard après l'administration d'une 2^{ème} dose d'iode 131.

- **Si métastases à distance fixantes (notamment pulmonaires),** prévoir l'administration de doses itératives d'iode 131 tous les 4-6 mois environ.
- **Si scintigraphie post-thérapeutique normale mais Tg nettement élevée,** revoir le patient à 3 mois, et si Tg élevée, prévoir des examens d'imagerie complémentaires, notamment un TEP scan.

Bilan de contrôle à 3 mois

Un bilan clinique et biologique est effectué (T4I, TSH, Tg et AC anti-Tg). Le but est de vérifier que la posologie de la LT4 est adaptée et que le taux de Tg est nul, sans anticorps.

Dans la grande majorité des cas, le bilan est normal avec un taux de Tg nul, sans anticorps. On prévoit un dosage de Tg sous Thyrogen® à 9 mois associé à une échographie cervicale.

Rarement, le taux de Tg est dosable (>1ng/ml). Un bilan d'imagerie est nécessaire (Echographie, Scanner cervico-thoracique, TEP scan). De même, discuter l'administration d'une 2^{ème} activité thérapeutique d'iode 131 (100 mCi sous défreinage) suivie d'un balayage scintigraphique du corps entier. Des métastases à distance peuvent ainsi être mises en évidence, une fois le reliquat thyroïdien post-opératoire détruit.

Parfois, le taux de Tg nul mais les AC anti-Tg sont positifs. On prévoit un dosage de Tg sous Thyrogen® à 9 mois associé à une échographie cervicale et à une scintigraphie à dose traceuse (5 mCi) d'iode 131.

Bilan de contrôle à 9 mois

Son objectif est de **vérifier que le reliquat post-opératoire a bien été détruit par l'iode 131** et qu'il n'existe **pas d'élément en faveur de tissu tumoral résiduel.**

Ce bilan est réalisé **sous stimulation par le THYROGEN®** et comprend des dosages de Tg stimulée, une échographie cervicale, et si les AC anti-Tg sont positifs, une scintigraphie après dose traceuse d'iode 131 (5 mCi).

Dans la grande majorité des cas, le bilan est normal avec un taux de Tg stimulé restant indétectable, sans AC anti-Tg, et une échographie normale. On prévoit une surveillance annuelle clinique et biologique (T4I, TSH, Tg et AC anti-Tg).

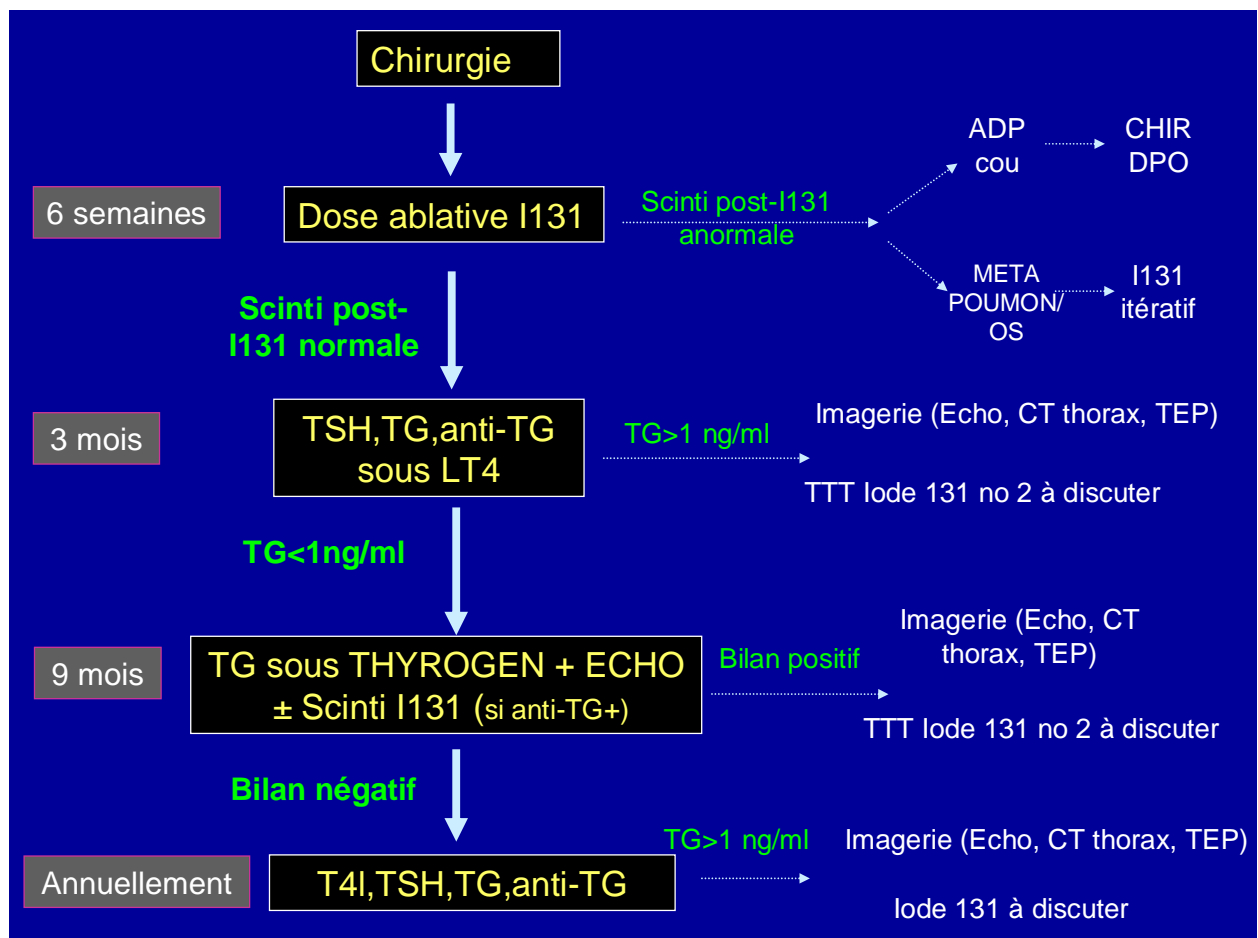
Rarement, le bilan est anormal. Plusieurs cas de figure :

- **Taux de Tg nettement stimuable (>2 ng/ml) avec une échographie positive.** Prévoir cytoponction échoguidée de l'adénopathie (avec dosage de Tg dans le liquide de rinçage), et reprise des curages, éventuellement après iode 131 (DPO). Discuter bilan d'imagerie, notamment TEP scan, pour vérifier que la récurrence ganglionnaire est isolée.
- **Taux de Tg nettement stimuable (>2 ng/ml) avec une échographie négative.** Un bilan d'imagerie est nécessaire (Scanner cervico-thoracique, TEP scan). De même, discuter l'administration d'une 2^{ème} activité

thérapeutique d'iode 131 (100 mCi sous défreinage) suivie d'un balayage scintigraphique du corps entier.

- **Taux de Tg discrètement stimuable (entre 1 et 2 ng/ml) avec une échographie négative.** On propose de surveiller annuellement la Tg sous freinage. Si le taux de Tg reste indétectable, on prévoit un contrôle sous stimulation par le THYROGEN® à 3-5 ans.
- **Si les AC anti-Tg sont positifs, et l'imagerie négative, vérifier que les AC se négativent dans les 2-3 ans.**

Schéma de surveillance



HORMONOTHERAPIE THYROIDIENNE APRES CHIRURGIE

Barbara Lireux , Yves Reznik

1- Pour quels patients ?

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien différencié quelque soit son type histologique, l'étendue de l'exérèse et qu'il y ait eu ou pas un traitement radio-isotopique complémentaire.

2- Avec quels objectifs ?

Le traitement par l'hormone thyroïdienne a un double objectif :

- approvisionner les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne
- obtenir, dans le cas du cancer thyroïdien différencié, un freinage du tissu thyroïdien résiduel après chirurgie et administration d'iode 131. L'impact favorable de l'hormonothérapie thyroïdienne à doses suppressives (de la TSH) pour prévenir les événements cliniques indésirables majeurs a été confirmé dans une récente méta-analyse. Il n'existe pas d'évidence que le traitement hormonal à dose freinatrice soit nécessaire pour les cancers de bon pronostic en rémission, et dans ce cas l'hormonothérapie sera prescrite à dose substitutive et non freinatrice.

3- Sous quelle forme ?

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement de choix, de par son action douce, sa demi-vie longue (6 à 8 jours) qui assure avec une prise unique quotidienne une stabilité des concentrations de T₄ (et par là de TSH). La triiodothyronine (LT3) a une indication limitée à la phase de sevrage hormonal qui précède un contrôle et/ou un traitement radio-isotopique.

4- A quelle posologie ?

Les doses utilisées pour la LT4 sont de 2 à 2,5 µg/kg/j pour un traitement freinateur, et de 1,6 à 2 µg/kg/j pour un traitement substitutif. La prise doit être quotidienne sans omission.

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 du taux de T₄ libre est moins informative que celle de TSH, et sa détermination n'a d'intérêt que s'il existe un doute sur la qualité de l'observance thérapeutique (en cas de prise irrégulière de LT4 avec rattrapage, on observe une discordance entre le taux élevé de TSH et normal de T₄ libre). L'élévation du taux de T3 signe le surdosage thérapeutique. L'adaptation des posologies de LT4 s'effectue par paliers de 12,5 à 25 µg de LT4. Lorsque la posologie substitutive ou freinatrice de LT4 est déterminée, une surveillance de TSH tous les 6-12 mois est suffisante. Pour les patients non guéris, la mesure tous les 3-6 mois du taux de thyroglobuline circulante sous traitement freinateur est un indice fiable de l'évolutivité de la maladie résiduelle.

6- Avec quelle tolérance ?

Elle s'apprécie par les données de l'interrogatoire, et l'examen clinique. Les risques cardiaques et osseux sont prouvés pour les traitements freinateurs prolongés ou inadaptés et chez les sujets âgés. Ces risques cardiaques et osseux peuvent être prévenus respectivement par l'utilisation de bêtabloqueurs et de diphosphonates. La surveillance de la minéralisation osseuse par DEXA est recommandée chez la femme ménopausée sous traitement freinateur. Une surveillance cardio-vasculaire est nécessaire chez les sujets fragiles ou âgés.

7- A quel niveau de freination de TSH ? (Figure 1)

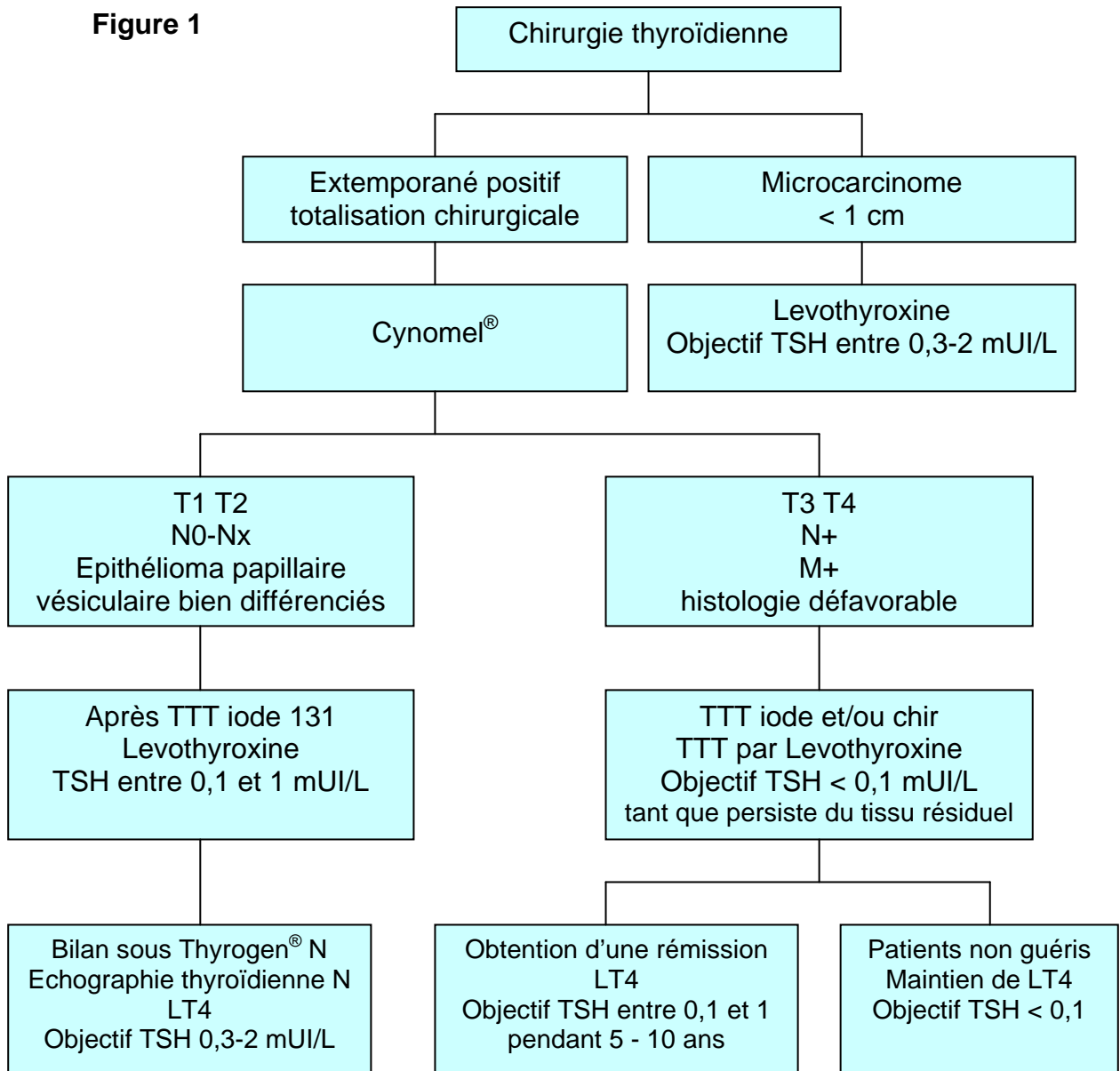
Après l'exérèse chirurgicale du cancer et devant une analyse histologique extemporanée rassurante, le traitement par LT4 sera instauré d'emblée à la dose de 2 µg/kg/jour. L'indication d'un traitement radio-isotopique complémentaire dépendra de l'histologie définitive.

En cas d'analyse extemporanée orientant d'emblée vers un cancer, le traitement par LT3 sera initialement instauré dans l'optique d'un traitement complémentaire radio-isotopique.

Au décours du traitement initial isotopique et/ou chirurgical, le traitement freinateur par LT4 sera instauré à une posologie de 2-2,5 µg/kg/jour, adaptée au-delà de six semaines à deux mois sur le taux de TSH :

- pour les microcarcinomes de rencontre, la TSH doit être freinée d'emblée entre 0,3 et 2 mU/l.
- pour les cancers de bon pronostic (T1 et T2, N0-Nx, M0, épithéliomas papillaires ou vésiculaires bien différenciés) et après bilan sous Thyrogen® normal à 9 mois : la TSH doit être maintenue à une valeur proche de la limite inférieure de la normale (entre 0,1 et 0,5 mU/l). Après un délai de 5-10 ans sans récurrence, la TSH pourra être maintenue entre 0,3 et 2 mU/l.
- pour les cancers de moins bon pronostic (T3 et T4, extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1), d'histologie défavorable (épithéliomas à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés) : la TSH doit être maintenue à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/l tant que persiste du tissu tumoral résiduel. Lorsque la rémission est obtenue, la TSH pourra être maintenue entre 0,1 et 0,5 mU/l pendant 5 à 10 ans. En cas de non-guérison, la TSH devra être maintenue en dessous de 0,1 mU/L au long cours.

Figure 1



SURVEILLANCE A LONG TERME ET TRAITEMENT DES RECIDIVES

Stéphane Bardet, Frédérique Brénac, Nicolas Aide

La persistance de maladie résiduelle ou l'existence d'une récurrence après traitement initial est relativement rare. Les « récurrences » locorégionales, essentiellement ganglionnaires, sont observées dans 15-20% des cas alors que les métastases à distance (essentiellement poumon et os) sont présentes dans 5% des cas.

MOYENS DE SURVEILLANCE

Le dosage de thyroglobuline

Le dosage de thyroglobuline (Tg) est un paramètre essentiel dans le suivi des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde chez les patients ayant eu une thyroïdectomie totale suivie d'une dose ablative d'iode 131.

Il s'agit d'un **marqueur sensible et spécifique** dont le taux reflète la masse de tissu thyroïdien, la différenciation du tissu tumoral, et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH. 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.

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 **présence d'AC anti-Tg** dans la circulation induit une minoration plus ou moins importante du taux de Tg. **La recherche systématique d'interférences par dosage d'AC anti-Tg est donc nécessaire.** Les AC anti-Tg diminuent et disparaissent chez les patients en rémission complète, généralement dans les 2-3 ans suivant la dose ablative d'iode 131. En revanche, la persistance ou la réapparition d'AC anti-Tg en regard d'une Tg indétectable est à considérer comme un « indicateur » de reprise évolutive de la maladie.

Pour les dosages de Tg et d'AC anti TG, la variabilité inter technique élevée implique que le suivi d'un patient se fasse dans le même laboratoire (avec les mêmes techniques de dosage).

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.** L'évaluation doit tenir compte à la fois du taux de Tg et de l'évolution de ce taux lors de déterminations consécutives.

Les rares faux négatifs de la Tg après stimulation par la TSH sont dus principalement à de petits ganglions métastatiques 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 sur les seuils de réponse à la rhTSH, c.a.d le taux au delà duquel une rechute peut être mise en évidence. La signification clinique d'élévations minimales de Tg sous rhTSH reste inconnue et doit être évaluée. **Comme seuil « institutionnel », on propose 2 ng/ml.**

Après traitement initial, la **Tg et les AC anti-Tg doivent être dosés tous les ans.**

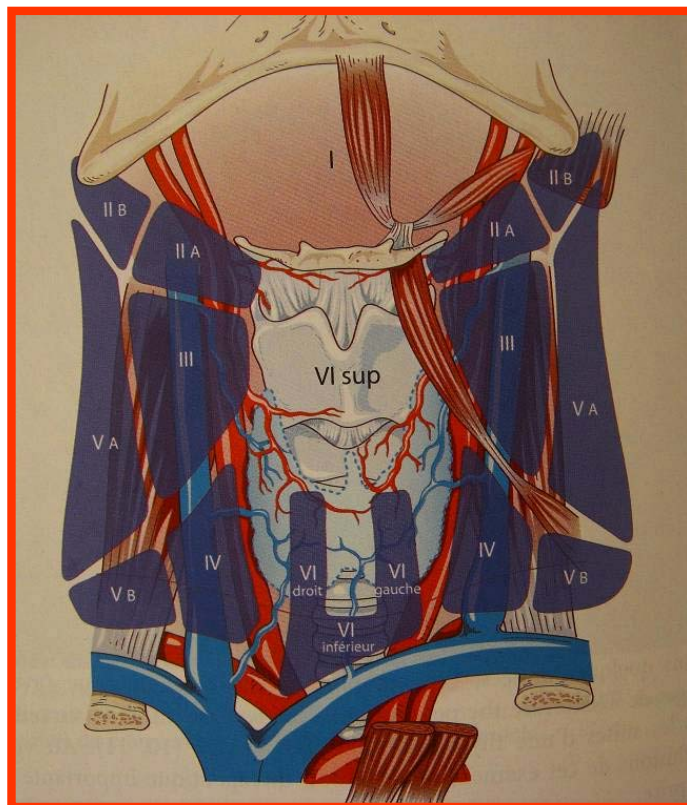
Echographie cervicale

L'échographie cervicale est un examen clef de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés.

La procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la subjectivité.

L'échographie cervicale nécessite un opérateur expérimenté dans ce type d'explorations.

Les compartiments du cou d'après Robbins (2001)



Elle peut détecter des ganglions aussi petits que 2-3 mm de diamètre. L'hyperplasie ganglionnaire bénigne est fréquente. Le ganglion normal est fusiforme, avec parfois un hile central visible.

Plusieurs caractéristiques relatives à la forme, la structure, la vascularisation et la taille du ganglion sont suspectes :

- forme ronde,
- perte de la vascularisation centrale qui peut devenir anarchique
- microcalcifications,
- zone kystique,
- petit diamètre supérieur à 7 mm.

En cas de ganglion jugé échographiquement suspect, la réalisation d'une ponction écho-guidée à l'aiguille fine est nécessaire. Il est recommandé d'associer un dosage de Tg sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde. Un taux de Tg > 10 ng/ml est suspect.

Scintigraphie à l'iode 131

On utilise des gélules d'iode 131 avec des activités diagnostiques (5 mCi) ou thérapeutique (100 mCi), soit après sevrage en hormones thyroïdiennes, soit après rhTSH avec néanmoins, dans ce dernier cas, une qualité d'images moins bonne. L'acquisition est réalisée 1 à 5 jours après au moyen d'une gammacamera équipée de collimateurs haute énergie, au mieux équipée d'un scanner de repérage (caméra SPECT/CT). L'examen consiste en un balayage corps entier complété au moins par des clichés statiques centrés sur les foyers suspects, et au mieux par une tomographie couplée au scanner sur une caméra hybride SPECT/CT. Ce type d'acquisitions permet de localiser les foyers scintigraphiques avec précision grâce aux images de fusion avec le scanner ; cette technique est très utile pour détecter et préciser la localisation d'un envahissement ganglionnaire cervical ou médiastinal, pour préciser le caractère pulmonaire ou costal d'un foyer thoracique, et pour préciser la localisation d'une métastase osseuse, et la présence éventuelle d'une extension aux tissus mous.

La scintigraphie après activité thérapeutique d'iode 131 a un intérêt chez les patients présentant un taux de Tg détectable, à plus forte raison augmentant à des dosages successifs.

La scintigraphie après activité diagnostique d'iode 131 a un intérêt en cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline.

Les limites de la scintigraphie sont liées au fait que seules 60% environ des lésions métastatiques fixent l'iode 131.

Tomographie par émission de positons (TEP scan)

L'examen est réalisé sur une caméra TEP couplée à un scanner X de repérage (Morpho TEP ou TEP/TDM). Le traceur utilisé est le 18-FDG, analogue du glucose marqué par un émetteur de positons, le Fluor 18. La fixation du FDG n'est pas spécifique du cancer. Des lésions inflammatoires ou infectieuses, ou dans le cadre de granulomatoses (sarcoïdose par ex.), captent également le FDG. La qualité de la détection dépend également de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées (qui ne fixent généralement pas l'iode 131) accumulent davantage le FDG que les tumeurs bien différenciées (qui fixent généralement bien l'iode 131).

La TEP-FDG est recommandée après traitement initial (chirurgie suivie d'une dose ablatrice d'iode 131) lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de Tg et lorsque la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131 est négative. La TEP FDG peut mettre en évidence des lésions cervicales ou extra cervicales, parfois opérables. Elle présente donc ici un intérêt diagnostique et pronostique. Elle est moins sensible que la tomодensitométrie thoracique pour les métastases pulmonaires de moins de 5 mm.

L'intérêt de la TEP-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 Tg quels que soient les résultats de la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131.

SURVEILLANCE

Objectif

L'objectif est le dépistage précoce du tissu tumoral résiduel ou des récives qui restent néanmoins peu fréquentes. 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 pour permettre un diagnostic précoce, et spécifiques pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

Déroulement du suivi

Patients traités par chirurgie seule :

Chez les patients à très faible risque, traités par thyroïdectomie totale et qui n'ont pas reçu d'iode radioactif, 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** d'autant qu'en l'absence de totalisation isotopique, l'interprétation des résultats est difficile.

Le suivi repose sur le dosage de la Tg sérique sous LT4 et sur l'échographie cervicale. Il en est de même pour les patients traités par lobectomie.

Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif :

Chez les patients sans évidence de maladie au contrôle à 9 mois, 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. L'échographie cervicale n'est pas systématique. **Il n'y a pas d'intérêt à refaire un test au Thyrogen® à 3 – 5 ans.** Le suivi doit être maintenu à vie.

Si le taux de Tg devient dosable sous LT4, il est nécessaire de le confirmer par un 2^{ème} dosage, des erreurs de laboratoire étant possibles. Si l'anomalie biologique est confirmée, on organise un bilan d'imagerie, principalement Echo cervicale, Scanner cervicothoracique, TEP scan. On discute également l'administration d'une nouvelle activité thérapeutique d'iode 131 suivie d'une scintigraphie post-thérapeutique. **Nécessité de discuter le dossier en RCP.**

TRAITEMENT DES RECIDIVES

Plusieurs facteurs prédisent la survie au stade de rechute : le volume tumoral, la différenciation histologique, la fixation du FDG, la fixation de l'iode 131 (qui permet le traitement radiométabolique), l'âge, la localisation tumorale (qui conditionne les possibilités d'exérèse chirurgicale). Des rémissions peuvent être obtenues dans environ 60% des cas de récidives cervicales et 30% des cas de métastases à distance.

Tous les dossiers doivent être discutés en RCP régionale. Dans certains cas difficiles, le dossier sera discuté en RCP nationale TUTHYREF (Web conférence mensuelle pilotée par l'IGR réunissant une dizaine de centres français).

Récidives locorégionales

La reprise évolutive du cancer au niveau locorégional se fait le plus souvent sur les chaînes ganglionnaires, plus rarement dans la loge thyroïdienne.

Les récidives ganglionnaires sont traitées par chirurgie. Pour les métastases ganglionnaires iodofixantes, la chirurgie est radioguidée quelques jours après une activité thérapeutique d'iode 131 et une tomoscintigraphie couplée à un scanner X, en utilisant une sonde de détection de la radioactivité en per-opératoire (DPO). La morbidité des reprises des curages latéraux est très faible, plus importante pour les curages centraux (récurrent, hypoparathyroïdie). La morbidité est également plus élevée pour les reprises des récidives de la loge thyroïdienne.

La chirurgie est d'autant plus indiquée que les lésions tumorales sont confinées au cou. D'où l'intérêt d'un bilan d'imagerie fonctionnelle et anatomique complet. Si la

chirurgie n'a pas pu être macroscopiquement complète, et si la masse tumorale restante ne fixe pas l'iode 131, une radiothérapie externe peut être envisagée.

L'envahissement de l'axe viscéral du cou est exceptionnel. L'indication chirurgicale dépend de l'analyse pondérée de la morbidité et de la mortalité associée à la chirurgie, de l'état général du patient, de l'évolutivité locale et à distance de la maladie, et de la possibilité d'utiliser des traitements anti-tumoraux systémiques. Cette chirurgie doit être pratiquée par une équipe expérimentée. Ces indications doivent être discutées en RCP.

Métastases à distance

Métastases pulmonaires

Si les métastases fixent l'iode 131, le traitement consiste en l'administration itérative d'iode 131 sous défreinage hypophysaire (la TSH recombinante n'a pas d'AMM dans cette indication). On administre des activités de 100 mCi (3,7 GBq) tous les 5-6 mois pendant les 2 premières années, puis à un rythme moins fréquent en fonction de la réponse au traitement. La scintigraphie post-thérapeutique et la thyroglobuline permettent de suivre l'efficacité du traitement.

Il n'y a pas d'activité cumulée maximale recommandée pour l'I131 en cas de persistance des métastases pulmonaires. L'administration d'une dose supérieure à 600 mCi (22 GBq) doit être évaluée au cas par cas, en prenant en compte les bénéfices et les effets secondaires éventuels.

Dans certains cas particuliers, d'autres thérapeutiques peuvent être prises en considération : métastastectomie, radiofréquence, laser ou curiethérapie endo-bronchique, 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.**

Chaque fois que possible, les métastases osseuses doivent d'abord être éradiquées ou réduites (et consolidées pour les zones porteuses) par un abord chirurgical ou au moyen d'autres actes locaux (injections de ciment, radiofréquence, embolisation). L'administration d'I131 sera effectuée après ces gestes locaux, si la métastase est fixante. La radiothérapie externe peut être indiquée à visée antalgique. Elle sera réalisée, dans la mesure du possible, après l'administration thérapeutique d'I131. A titre complémentaire, il peut être proposé un traitement par biphosphonates.

Cas des maladies évolutives agressives ne fixant pas l'iode 131

Ces cas difficiles, rares, nécessitent **une discussion en RCP régionale et en RCP TUTHYREF.**

Pour la chimiothérapie, 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. Ce type de traitement doit être envisagé uniquement en cas de développement incontrôlable après échec de toutes les autres possibilités de traitement.

Un certain nombre d'essais thérapeutiques par des molécules anti-angiogéniques et par des anti-tyrosine kinase sont en cours d'évaluation. Le sorafenib (Nexavar) a des résultats prometteurs, mais la tolérance est parfois médiocre.

Dans ce type de tumeurs, l'utilisation de la TEP-FDG est utile pour sélectionner les patients et pour évaluer précocement les traitements.

ESSAIS THERAPEUTIQUES EN COURS

(LISTE AU 01/07/2009)

Les essais cliniques ouverts aux patients de la région sont répertoriés en rubrique « recherche clinique », dans une base de données en accès libre sur le site Internet du réseau Ancelot (réseau régional de cancérologie de Basse-Normandie : www.ancelot.net)

Au 01/07/2009, les essais sont les suivants :

Pour les adénocarcinomes papillaires ou folliculaires de la Thyroïde :

Essai Ouvert :

ESTIMABL : Cancer de la thyroïde : ablation par l'iode 131, évaluation médico-économique de différentes stratégies. Tumeurs de Bon pronostic. Essai de Phase III

Objectif principal	Etudier l'équivalence des taux d'ablation thyroïdienne obtenus avec (plan factoriel 2x2) : - 2 méthodes de stimulation (rhTSH ou sevrage) - et 2 activités d'iode 131 (faible activité : 1,1GBq et activité élevée : 3,7GBq).
Type de traitement	Irathérapie
Critères d'inclusion	- Patients avec cancer papillaire ou folliculaire - Thyroïdectomie totale ou presque totale avec exérèse tumorale complète - Chirurgie effectuée entre 1 et 4 mois avant l'inclusion, dont un mois de traitement par hormone thyroïdienne. - Patients à faible risque de rechute : pT1 < 1 cm N1 ou pT1 > 1 cm N0 N1 Nx ou pT2 N0 - Age > 18 ans - Performance status 0 ou 1 - Patients ayant signé le consentement éclairé - Patients ayant rempli les questionnaires qualité de vie initiaux - patients pouvant être revus à 3 mois - Patientes en âge de procréer utilisant une méthode contraceptive efficace.
Critères d'exclusion	- Thyroïdectomie partielle - N'ayant pas été traité par hormone thyroïdienne pendant au moins un mois - Patients ayant une tumeur à cellules de Hurthle, ou une histologie agressive ou un cancer sclérosant diffus - Patients ayant une tumeur classée : pT1 < 1 cm, N0 (iode 131 inutile) ou T2, N1 ou T3, T4 ou M1 (risque élevé de rechute) - Patients chez qui l'utilisation de la rhTSH est impérative pour raison médicale - Patients ayant une autre affection grave - Patients ayant une affection ou prenant des médicaments susceptibles

	de perturber le métabolisme de l'iode - Patients ayant eu une scintigraphie du corps entier à l'iode 131 ou ayant déjà été traités par l'iode 131.
Etablissement où se déroule l'essai	Baclesse. Contact : Attachée de Recherche Clinique : Chantal RIEUX - Tél. : 02 31 45 50 02

Essai Fermé :

ZACTHYF : Etude de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du ZD6474 (Zactima™) chez des patients atteints d'un cancer papillaire ou folliculaire de la thyroïde, localement avancé ou métastatique, et pour lesquels un traitement par Iode radioactif a échoué ou n'est pas envisageable. Phase IIb

Objectif principal	Démontrer une amélioration de la survie sans progression avec le ZACTIMA™ (ZD6474) 300 mg comparé au placebo
Type de traitement	Inhibiteur de l'angiogénèse versus placebo
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme, âgé de plus de 18 ans ; Espérance de vie \geq 12 sem ; OMS= 0 à 2. - Cancer papillaire ou folliculaire de la thyroïde histologiquement confirmé, localement avancé ou métastatique, sans composante anaplasique. Un échantillon tumoral doit être disponible pour une analyse centralisée. - Présence d'au moins une lésion mesurable, d'au moins 1 cm dans son plus grand diamètre en scanner spiralé ou de 2 cm en imagerie conventionnelle. - Capable d'avaler les comprimés du traitement à l'étude. - En progression après I131 ou ne relevant pas d'un traitement par I131 après chirurgie. - TSH $<$ 0.5 mU/L - Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de métas cérébrales ou de compression médullaire (les patients préalablement traités pour ces lésions au moins 4 sem avant le début du traitement à l'étude et stables depuis au moins 10 jours en l'absence de traitement stéroïdien sont éligibles) - Traitement conco pouvant affecter le QTc ou tout inducteur du CYP3A4 et/ou tout traitement interdit listé en annexe du protocole - Chirurgie importante, chimio ou RTE (exceptée une RTE palliative) dans les 4 sem avant la rando - Traitement par I131 moins de 3 mois avant la rando, pour les patients qui fixent l'iode - Bilan biologique anormal : PN $<$ 1,5 x 10⁹/L ou PQ $<$ 100 x 10⁹/L ; Bili $>$ 1,5*LNS ; Créat $>$ 1,5*LNS ou clairance de la créat $<$ 50 ml / mn ; Potassium $<$ 4 mmol/l malgré une supplémentation; calcium sérique ou magnésium en dehors des limites de la normale malgré une supplémentation ; ALAT, ASAT, PA $>$ 2,5*LNS, ou $>$ 5*LNS si l'investigateur estime que cela est relié aux métas hépatiques. - Evénement cardiovasculaire significatif (ex : infarctus du myocarde), syndrome de la veine cave sup, de grade $>$ 2 dans les 12 sem avant la rando, ou présence d'une maladie cardiaque qui selon l'avis de l'investigateur accroît le risque d'arythmie ventriculaire - Antécédents d'arythmie symptomatique ou nécessitant un traitement, grade 3, (contractions pré-ventriculaires multifocales, bigéminisme, trigéminisme, tachycardie ventriculaire), fibrillation auriculaire symptomatique ou non

contrôlée malgré le traitement ou tachycardie ventriculaire asymptomatique prolongée. Une fibrillation auriculaire contrôlée sous traitement n'exclut pas le patient

- Syndrome congénital de QT long ou mort subite inexpliquée avant 40 ans d'un parent au 1er degré

- Antécédents d'allongement de l'intervalle QT sous traitement, ayant nécessité son arrêt

- Présence d'un bloc de branche gauche

- Intervalle QT corrigé (Bazett) non mesurable ou ≥ 480 msec sur l'ECG de la sélection. Si c'est le cas, l'ECG de sélection peut être répété 2 fois, à 24 heures d'intervalle minimum, et la moyenne des 3 mesures de QT doit être < 480 msec pour que le patient soit éligible

- HTA non contrôlée par des traitements médicaux

- Antécédent de FEVG $< 45\%$

- Tumeur maligne actuelle ou dans les cinq dernières années, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un épithéliome basocellulaire ou squameux, correctement traités

- Toute toxicité chronique non résolue de grade > 2 due à une thérapie anti-cancéreuse ant

Participation à une étude clinique et/ou prise d'un traitement expérimental dans les 30j avant la rando.

Présence d'une maladie systémique sévère ou non contrôlée (hépatite B ou infection par le VIH)

**Etablissement
où se déroule
l'essai**

Baclesse, Attaché de Recherche Clinique : Jean-Michel GRELLARD - Tél. : 02 31 45 50 02

Un essai de phase III, randomisé contre placebo en double aveugle utilisant le SORAFENIB (Nexavar) chez les patients métastatiques, progressifs, ne fixant pas l'iode 131 devrait débuter fin 2009-Début 2010

Pour toute information, contacter Stéphane Bardet, Médecine nucléaire, Centre François Baclesse

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Guidelines/Consensus

Américain ATA

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:109–142

Européen ETA

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803

Français SFE

Borson-Chasot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, D'Herbomez M, Henry JF, Leenhardt L, Peix JL, Schlumberger M, Wemeau JL; Expert Group for French Recommendations for the Management of Differentiated Thyroid Carcinomas of Vesicular Origin, Baudin E, Berger N, Bernard MH, Calzada-Nocaudie M, Caron P, Catargi B, Chabrier G, Charrie A, Franc B, Hartl D, Helal B, Kerlan V, Kraimps JL, Leboulleux S, Le Clech G, Menegaux F, Orgiazzi J, Perié S, Raingeard I, Rodien P, Rohmer V, Sadoul JL, Schwartz C, Tenenbaum F, Toubert ME, Tramalloni J, Travagli JP, Vaudrey C 2008 Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Ann Endocrinol (Paris)* 69:472–486

Classification TNM 2002

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M 2002 AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag

Chirurgie

Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, Michels JJ, Reznik Y, Henry-Amar M 2008 Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 158:551–560

Iode 131

Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E 2008 Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1941–1959

Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou

B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M 2006 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* 91:2892–2899

Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, Bardet S. Clinical Relevance of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography of the Neck and Thorax in Postablation ¹³¹I Scintigraphy for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2009, 94(6):2075–2084

Aide N, Lehembre E, Gervais R, Bardet S 2007 Unusual intratracheal metastasis of differentiated thyroid cancer accurately depicted by SPECT/CT acquisition after radioiodine ablation. *Thyroid* 17:1305–1306

Garsi JP, Schlumberger M, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henry-Amar M, Bardet S, Rubino C, de Vathaire F. Health outcomes of children fathered by patients treated with radioiodine for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2009 DOI 10.1111

Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri Amar M, Bardet S, de Vathaire F. Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008 May;49(5):845-52

Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Sallé F, Mahoudeau J, Bardet S. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2004;31(5):685-91

Thyroglobuline

Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussi re F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambaud F, Ricard M, Benhamou E. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ;92(7):2487-95

Histologie

Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Human Path* 2006; 38 (2): 212-219