



Prise en charge du **CANCER** bien différencié de la thyroïde

La prévalence des cancers de la thyroïde est en augmentation partout dans le monde, et la découverte d'un nodule thyroïdien devient une situation fréquente pour le clinicien. Nous résumons dans cet article la prise en charge des cancers bien différenciés de la thyroïde. L'examen diagnostique initial est un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) et un ultrason du cou associés à une ponction à l'aiguille fine, qui permet de préciser la nature du nodule et d'en diriger la prise en charge.

INTRODUCTION

La présence de nodules thyroïdiens est une situation clinique fréquente. Les études épidémiologiques montrent une prévalence de nodules thyroïdiens palpables de 5% chez les femmes et de 1% chez les hommes. Elle augmente avec l'âge. La prévalence lors d'autopsie ou d'échographie systématique monte à 76%.

La grande majorité des cancers de la thyroïde dérivent des cellules folliculaires. Ils sont dans 95% des cas bien différenciés, avec 85% de cancers thyroïdiens papillaires (CPT) et 15% de cancers folliculaires (CFT). La prise en charge des CPT et CFT

est globalement similaire, même s'ils ont un comportement différent à certains égards. Nous n'aborderons pas les carcinomes médullaires de la thyroïde qui proviennent des cellules C parafolliculaires et dont le comportement et la prise en charge sont différents.

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle des carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) est montée de 3,6/100 000 en 1973 à 8,7/100 000 en 2002, ce qui correspond à une hausse de 2,5 fois.¹ Ceci est attribué quasi exclusivement à une augmentation de l'incidence des CPT infracentimétriques, qui est essentiellement due à l'utilisation large d'examen radiologiques plus performants avec découverte fortuite de nodules.

Le CPT est souvent retrouvé chez la femme entre 30 et 50 ans. La survie globale des patients avec un CPT est excellente, bien au-delà de 90%. Les facteurs de risque pour développer un CPT sont la présence d'un antécédent d'exposition aux irradiations naturelles, accidentelles (bombe atomique, accidents nucléaires) ou médicales (radiothérapie), et une anamnèse familiale positive pour un cancer thyroïdien chez un membre de premier degré.^{2,3} Le tissu thyroïdien est particulièrement sensible aux irradiations pendant l'enfance. Le diagnostic du CPT se fait grâce à la cytologie, obtenue par une ponction à l'aiguille fine (PAF) qui montre classiquement des anomalies nucléaires telles qu'inclusions ou sillons nucléaires, associées ou non à la présence de papilles. Les caractéristiques cytopathologiques ne sont parfois pas toutes remplies et le pathologue conclura dans ces situations à des «cas suspects de CPT, Bethesda V» (cf. ci-après). Lors du diagnostic, les cas de CPT présentent fréquemment des métastases ganglionnaires régionales, d'où l'indication à un curage ganglionnaire prophylactique pour les CPT afin de diminuer le risque de récurrence.⁴

Le CFT a une survie inférieure de quelques pour cent par rapport aux CPT. Il représente environ 15% des cancers de la thyroïde et est plus fréquent chez la

Rev Med Suisse 2012; 8: 1321-5

S. M. Sadowski
B. Köhler Ballan
P. Meyer
M. Pusztaszeri
J. H. Robert
F. Triponez

Treatment of differentiated thyroid cancer

The prevalence of thyroid cancer is steadily rising and the fortuitous discovery of a thyroid nodule is a frequent situation for the clinician. The clinical importance is the need to exclude thyroid cancer. In this article we present the initial work up and treatment options for differentiated thyroid cancer. Initial diagnosis is done with a dosage of thyroid stimulating hormone and a fine needle aspiration guided by ultrasonography, which permits classification of the lesion and guides the choice of treatment.



personne âgée. Un point important pour la prise en charge des CFT, c'est qu'au contraire du CPT, les caractéristiques pathologiques pour faire la différence entre un adénome folliculaire et un carcinome folliculaire sont la présence d'invasion capsulaire et/ou d'invasion vasculaire et non les caractéristiques cytologiques (figures 1 et 2). La PAF ne permet donc pas le diagnostic de CFT, mais est un test de dépistage.⁵ Les CFT sont souvent unifocaux et la présence de métastases ganglionnaires régionales est rare (8-13%).

EXAMENS DIAGNOSTIQUES

Les examens diagnostiques sont importants pour faire un *staging* des cancers de la thyroïde et pour déterminer leurs prises en charge (figure 3). Après une anamnèse, mettant le poids sur l'anamnèse familiale et sur les antécédents d'exposition aux radiations, et un examen clinique du cou, un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) doit être fait en premier chez tout patient avec un nodule thyroïdien.⁴ Si la TSH est en dessous de la norme, une scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium est recommandée pour évaluer la

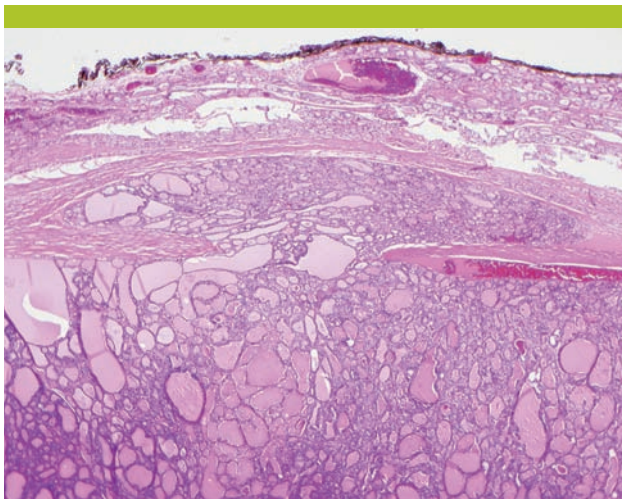


Figure 1. Carcinome folliculaire avec invasion capsulaire (gr. 40x)

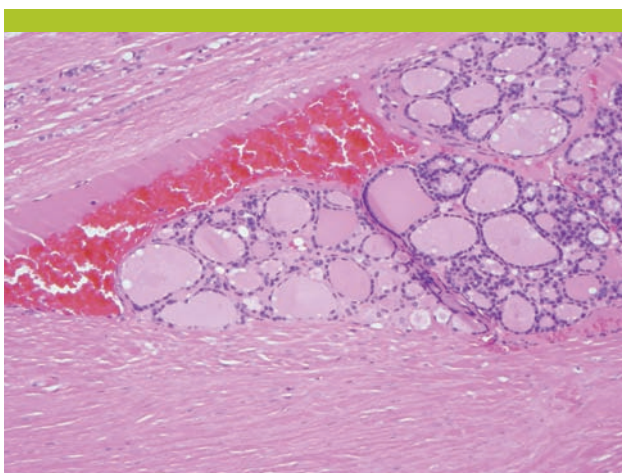


Figure 2. Carcinome folliculaire avec invasion vasculaire (gr. 100x)

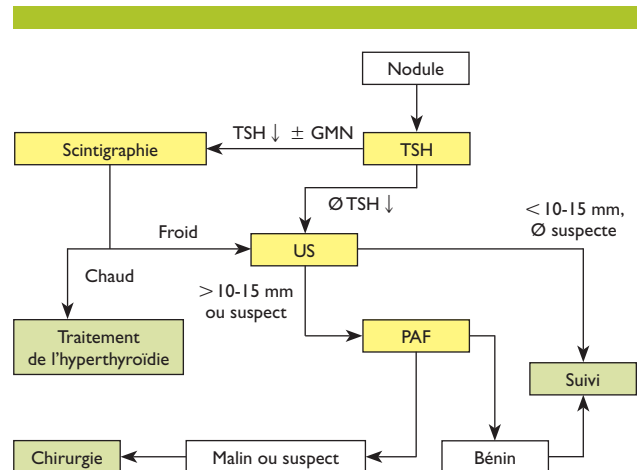


Figure 3. Nodules thyroïdiens – algorithme

TSH: thyroïdostimuline; GMN: goitre multinodulaire; US: ultrason; PAF: ponction à l'aiguille fine; ↓: bas; Ø: absence.

fonction du nodule. Un nodule chaud (hyperfonction) n'est que très exceptionnellement malin et ne nécessite pas d'investigation cytologique. Sa prise en charge sera dictée par le degré d'hyperthyroïdie. Toute autre situation nécessite une investigation par un ultrason du cou avec une PAF.⁴

Ponction à l'aiguille fine guidée par l'ultrason

La PAF est la méthode de référence pour évaluer un nodule thyroïdien,⁴ faite le plus souvent sous guidance ultrasonographique. Elle est recommandée pour les nodules non hypersécrétants de taille supérieure à 10-15 mm. Selon la classification Bethesda,^{6,7} les résultats de la PAF sont classés en six groupes selon leurs risques de malignité. A chaque groupe correspond une recommandation de prise en charge (tableau 1).⁴

Staging préopératoire

Le CPT présente fréquemment, au moment du diagnostic, des métastases ganglionnaires cervicales, raison pour laquelle un ultrason préopératoire cervical complet est recommandé pour investiguer le lobe controlatéral et les ganglions cervicaux de tous les patients ayant une cytologie maligne ou suspecte à la biopsie. Une PAF d'un ganglion suspect guidée par l'ultrason aide au diagnostic si le nodule n'est «que» suspect et clarifie la situation d'adénopathies dont les caractéristiques échographiques sont douteuses. Ceci guidera par la suite la prise en charge et surtout l'extension de la chirurgie.¹⁰ Des investigations par imagerie de type scanner/IRM/PET ne sont pas indiquées de routine.⁴ Il faut noter que les produits de contraste iodés utilisés pour le scanner empêcheront un traitement par iode radioactif pendant trois mois et sont donc à éviter.

PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES DIFFÉRENCIÉS DE LA THYROÏDE

Le but de la prise en charge des CDT est d'enlever la tumeur primaire et les ganglions envahis pour diminuer le risque de récurrence, en minimisant les complications post-



Tableau 1. Classification de Bethesda et recommandations des prises en charge

Classifications		Risque de malignité
I.	Non diagnostique	
II.	Bénin	0-3%
III.	Atypie ou lésion folliculaire de signification indéterminée	5-15%
IV.	Suspicion de néoplasie folliculaire	15-30%
V.	Suspicion de malignité	60-75%
VI.	Malin	97-99%

Recommandations des prises en charge	
I.	Biopsie non diagnostique (< 10% des cas): répéter la ponction à l'aiguille fine (PAF) sous guidance US. Si le pathologue est présent lors de la cytoponction, le taux de ponction non diagnostique est inférieur à 5%. ⁸
II.	Cytologie bénigne (65% des cas): pas d'investigation ultérieure nécessaire si le nodule reste stable. Une surveillance clinique ± échographique est recommandée et une nouvelle PAF est à discuter en cas de croissance significative du nodule.
III.	Cytologie indéterminée (atypie ou lésion folliculaire de signification indéterminée, 10% des cas): le risque de malignité est de 5-15%. ⁹ Ces cas sont à reponctionner dans trois à six mois ou à opérer selon la situation clinique.
IV.	Suspicion de néoplasie folliculaire (10% des cas): indication opératoire, en général sans examen extemporané. La distinction entre adénome et carcinome est impossible à la cytologie. Pour le diagnostic final, il faut analyser en totalité la capsule du nodule dans la pièce pathologique chirurgicale, à la recherche d'invasion(s) transcapsulaire(s) et/ou d'invasion(s) vasculaire(s).
V.	Suspect de malignité (3% des cas): indication opératoire, en général avec examen extemporané.
VI.	Cytologie maligne (7% des cas): indication opératoire, en général sans nécessité d'examen extemporané.

opératoires. L'exhaustivité de la chirurgie est un déterminant important pour le résultat final, surtout par le fait que les ganglions métastatiques résiduels représentent un risque élevé de récurrence ou de persistance de la maladie. Le *staging* préopératoire permet de décider de l'extension de la chirurgie initiale et donc également de réduire les complications opératoires en évitant des curages ganglionnaires non nécessaires. La prise en charge est globalement la même pour les CPT et les CFT. Les quelques différences seront mentionnées spécifiquement.

Investigation préopératoire

En cas d'antécédents de chirurgie cervicale (pas uniquement thyroïdienne) ou de dysphonie, une laryngoscopie préopératoire est obligatoire, ceci en raison du risque de lésion du nerf laryngé récurrent provoquant une paralysie de la corde vocale. Il faut donc s'assurer qu'il n'y ait pas de lésions préexistantes car les paralysies unilatérales peuvent passer inaperçues.

Prise en charge chirurgicale

Selon les recommandations de l'Association américaine pour la thyroïde (tableau 2).^{4,11}

Tableau 2. Prise en charge chirurgicale

Classifications	Recommandations
IV.	Suspicion de néoplasie folliculaire: indication chirurgicale. Pour un nodule isolé solitaire, une lobectomie est proposée. A cause d'un risque plus élevé de malignité, une thyroïdectomie totale peut être recommandée pour les nodules > 4 cm ou pour les cas avec une anamnèse familiale positive ou une histoire d'exposition aux radiations. Pour les nodules bilatéraux, une thyroïdectomie totale est recommandée. Les critères de malignité (invasion capsulaire et/ou vasculaire) sont rarement retrouvés lors d'examen extemporané, raison pour laquelle nous ne pratiquons pas d'examen extemporané dans cette indication.
V.	Suspect de malignité: indication chirurgicale. Pour un nodule isolé solitaire, une lobectomie est proposée. Dans cette situation, nous demandons systématiquement un examen extemporané qui permet souvent de conclure définitivement et donc de diriger l'extension de l'intervention et éventuellement le curage ganglionnaire.
VI.	Cancer thyroïdien: thyroïdectomie totale, avec éventuellement curage ganglionnaire, cf. texte.

Découverte postopératoire d'un cancer dans la pièce pathologique

Une chirurgie de totalisation est recommandée, sauf pour un cancer < 1 cm, unifocal et en l'absence de facteurs de risque et de ganglions métastatiques cliniques ou radiologiques. Lors de la totalisation, il n'est jamais indiqué de réviser le côté déjà opéré pour pratiquer un curage prophylactique (en l'absence d'adénopathies suspectes à l'échographie).

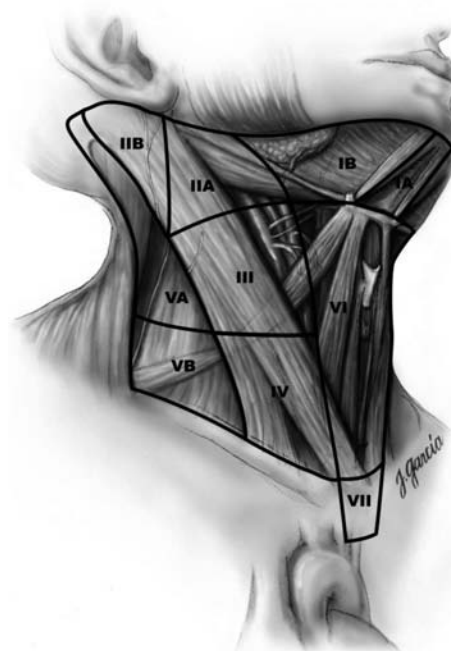


Figure 4. Vue antérieure oblique des compartiments ganglionnaires du cou (Selon réf.¹²).



Curage ganglionnaire peropératoire (figure 4)

Le curage ganglionnaire est thérapeutique en cas de ganglions métastatiques (pré ou peropératoire) ou prophylactique en l'absence de ganglions métastatiques identifiés en pré ou peropératoire (cN0).

En cas de ganglions cervicaux positifs dans le compartiment central, un *curage central thérapeutique* (niveau VI) est recommandé.⁴ Il diminue le risque de récurrence ganglionnaire et augmente potentiellement la survie, mais les avis divergent sur ce dernier point.

En cas de CPT, sans ganglions prouvés cliniquement (et surtout pour les cancers avancés, T3 ou T4), un *curage ganglionnaire central prophylactique* est recommandé. En cas de CPT de petite taille (T1-T2) et sans métastase ganglionnaire ou pour la plupart des CFT, un curage ganglionnaire central prophylactique accompagnant la thyroïdectomie totale n'est pas recommandé de routine mais une exploration soigneuse du compartiment central doit être effectuée en peropératoire (et un examen extemporané sur un ganglion suspect peut être demandé). Dans ces situations, certains, y compris nous-mêmes, pratiquent un curage central unilatéral (du côté de la tumeur) uniquement, ce qui permet d'avoir un *staging* pathologique en gardant le risque d'hypoparathyroïdie postopératoire au minimum.

En cas de ganglions métastatiques latéraux prouvés à la biopsie, un *curage ganglionnaire latéral thérapeutique* est recommandé. Un curage latéral n'est pas recommandé de routine (en l'absence d'adénopathies suspectes). Pour tout curage ganglionnaire, le *Berry picking*, qui implique d'enlever uniquement le(s) ganglion(s) positif(s) sans évacuer tout le compartiment, n'est pas recommandé.¹²

Complications postopératoires

L'hypoparathyroïdie transitoire est la complication la plus fréquente (jusqu'à 30% des cas). Elle est liée à un traumatisme peropératoire des parathyroïdes et/ou de leur vascularisation. De manière permanente, elle touche 0,8 à 3% des patients après thyroïdectomie totale.¹³ Elle est significativement plus fréquente après curage central.

La paralysie récurrentielle est rare mais représente une complication potentiellement mortelle s'il y a une atteinte bilatérale, avec un risque de stridor et de dyspnée pouvant nécessiter une réintubation ou une trachéostomie. La lésion permanente est rare, de l'ordre de 1% des cas depuis l'introduction de la technique de l'identification peropératoire de routine et du neuro-monitoring du nerf laryngé récurrent. Jusqu'à 6% des patients présentent une paralysie temporaire, qui régresse complètement dans la plupart des cas.¹⁴

Ablation postopératoire à l'iode 131 radioactif

L'iode 131 radioactif est utilisé pour éliminer le tissu thyroïdien résiduel. Il est cytotoxique et utilisé comme thérapie adjuvante postopératoire, de manière à diminuer le risque de récurrence en détruisant le tissu thyroïdien restant, y compris les micrométastases ganglionnaires. Il est suivi, après environ cinq jours, d'une scintigraphie du corps entier afin de vérifier l'absence de métastases à distance, essentiellement pulmonaires et, plus rarement, osseuses.

Le traitement ablatif à l'iode 131 est recommandé pour tous les patients avec des métastases distantes, une ex-

tension extrathyroïdienne de la tumeur, et en cas de cancers primaires >4 cm.⁴ Nous proposons également ce traitement pour tous les cancers >1 cm.

L'administration d'iode 131 se fait en milieu hospitalier. Elle doit être précédée d'un régime pauvre en iode et la TSH doit être élevée (>30 mUI/l) pour obtenir les meilleures chances d'ablation par le radio-iode. Pour ce faire, les patients bénéficient dans la plupart des cas d'une administration préalable de TSH recombinante sous traitement de lévothyroxine (LT₄) ou, dans certains cas (patients à haut risque), en hypothyroïdie (après arrêt de la LT₄).

Traitement de suppression de la thyroïdostimuline

Les CDT expriment le récepteur à la TSH et répondent à cette stimulation. Une suppression de la TSH, en administrant la LT₄ à doses supérieures à la dose substitutive, sert à diminuer le risque de récurrence de cancer en inhibant la croissance tumorale. Cette thérapie est recommandée dans les cas de cancer à haut risque, avec une suppression de la TSH <0,1 mUI/l tout en maintenant la T₄ libre dans les limites de la norme.⁴ Le degré de suppression de la TSH et sa durée sont dictés par le stade initial du CDT ainsi que par son évolution clinique. Plus le cancer est avancé, plus on cherchera à obtenir une suppression importante et de longue durée.

Suivi postopératoire à long terme

Le dépistage d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence est fondé sur la mesure de la thyroglobuline (Tg) et sur l'US cervical. La Tg n'étant produite que par les cellules folliculaires thyroïdiennes, sa concentration est normalement indétectable après thyroïdectomie totale et ablation par le radio-iode. Après le traitement chirurgical et ablatif, le suivi consiste en un dosage de la Tg basale à trois mois. Après neuf à douze mois, un dosage de la Tg est réalisé sous stimulation par la TSH recombinante, couplé à un US cervical.⁴ Si la Tg stimulée est indétectable et l'US cervical ne retrouve pas d'adénopathie suspecte, le patient est considéré en rémission et son risque de récurrence est très faible. En cas de rémission à un an, il est préconisé d'effectuer un examen clinique et biologique (Tg) annuel ainsi qu'un US cervical de manière plus espacée, afin de dépister une éventuelle récurrence.

CONCLUSION

Les CPT et CFT sont des cancers bien différenciés avec une excellente survie si une prise en charge appropriée et multidisciplinaire est garantie. En première instance, une PAF est effectuée, qui permet le plus souvent de poser le diagnostic. A ce moment-là, il est primordial de reconnaître les cytologies évoquant les suspicions de cancers et de bien classifier leur extension locorégionale, afin de déterminer l'étendue de la chirurgie. Une chirurgie appropriée, associée à un traitement ablatif à l'iode 131, aboutit à d'excellents résultats avec un risque de récurrence de <20% et une survie à dix ans de >90%.



Implications pratiques

- > L'examen diagnostique de choix pour les carcinomes différenciés de la thyroïde est la ponction à l'aiguille fine
- > Le diagnostic des cancers folliculaires se fait sur la pièce pathologique (postopératoire) et non avec la cytologie (ponction à l'aiguille fine)
- > La chirurgie est recommandée pour les cytologies avec une suspicion de néoplasie folliculaire (groupe IV), en raison d'un risque de malignité de l'ordre de 20 à 30%
- > Le traitement ablatif à l'iode ¹³¹I permet de détruire le tissu thyroïdien résiduel postopératoire en tant que traitement adjuvant et diminue le risque de récurrence

Adresse

Drs Frédéric Triponez et Samira Mercedes Sadowski
Pr John H. Robert
Service de chirurgie thoracique
Drs Bettina Köhler Ballan et Patrick Meyer
Service de diabétologie et endocrinologie
Dr Marc Pusztaszeri
Service de pathologie clinique
HUG, 1211 Genève 14
frederic.triponez@hcuge.ch
samira.sadowski@hcuge.ch
john.h.robert@hcuge.ch
bettina.kohler@hcuge.ch
patrick.meyer@hcuge.ch
marc.pusztaszeri@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164-7.
- 2 Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:82-91.
- 3 Pal T, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: A hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5307-12.
- 4 ** Cooper DS, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- 5 Baloch ZW, et al. Diagnosis of «follicular neoplasm»: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-4.
- 6 * Ali SZ, CE editors. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer, 2010.
- 7 ** Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65.
- 8 Pusztaszeri M, et al. Fine needle aspiration of the thyroid: The value of on-site evaluation. *Rev Med Suisse* 2011;7:1491-5.
- 9 Baloch ZW, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-37.
- 10 Kouvaraki MA, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54; discussion 954-5.
- 11 Bilimoria KY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375-81; discussion 381-4.
- 12 * Carty SE, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153-8.
- 13 Hundahl SA, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
- 14 Flynn MB, et al. Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1994;168:404-7.

* à lire

** à lire absolument