

## COMMUNICATION

### **Cancer papillaire de la thyroïde : vers une désescalade thérapeutique**

MOTS-CLÉS : TUMEURS DE LA THYROÏDE. THYROÏDECTOMIE. IODE. SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES FACTEURS DE RISQUES COMPORTEMENTAUX

#### *Papillary thyroid cancer*

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS): THYROID NEOPLASMS. THYROIDECTOMY. IODINE. BEHAVIORAL RISK FACTOR SURVEILLANCE SYSTEM

Martin SCHLUMBERGER \*

**L'auteur déclare des liens d'intérêt avec : Sanofi-Genzyme dans des activités de conseil et soutien à la recherche.**

#### **RÉSUMÉ**

*Les cancers à faible risque de décès et de rechute représentent la grande majorité de tous les cancers de la thyroïde. Leur traitement initial puis leur suivi doit être adapté avec une chirurgie limitée à la thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire prophylactique, l'administration post-opératoire d'iode 131 uniquement chez des patients sélectionnés et un traitement par l-thyroxine à dose substitutive.*

#### **SUMMARY**

*Cancers with a low risk of mortality and of recurrence currently represent the large majority of all thyroid cancers. Initial treatment and then follow-up strategies should be adapted with total thyroidectomy without prophylactic lymph node dissection, post-operative radioiodine administration restricted to few selected patients and then l-thyroxine replacement therapy.*

\* Institut Gustave Roussy, 114 rue Édouard Vaillant, 94800 Villejuif. France ;  
e-mail : martin.schlumberger@gustaveroussy.fr

Tirés à part : Professeur Martin SCHLUMBERGER, même adresse  
Article reçu le 10 avril 2017, accepté le 22 mai 2017

## **INTRODUCTION**

Depuis les années 70, la prise en charge du cancer de la thyroïde de souche folliculaire reposait sur la chirurgie (thyroïdectomie totale) et l'iode 131 puis sur un traitement à vie par l-thyroxine dont le but était de freiner la sécrétion de TSH. Ceci était justifié car les cancers de la thyroïde étaient souvent avancés lors du diagnostic et la même prise en charge était souvent appliquée à tous les patients [1]. En 1980, on a diagnostiqué en France 1300 cancers de la thyroïde et on a dénombré 500 décès par ce cancer.

La présentation de la maladie s'est depuis considérablement modifiée, du fait de la découverte de tumeurs le plus souvent papillaires, de petite taille et peu étendues et dont le pronostic à long terme est excellent. En 2012, on a diagnostiqué en France 8 211 cancers de la thyroïde, et on a recensé en 2014, 401 décès par cancer de la thyroïde. L'incidence du cancer de la thyroïde continue d'ailleurs d'augmenter régulièrement en raison de la découverte de cancers asymptomatiques, qui s'ils n'étaient pas traités ne provoqueraient ni symptômes ni décès.

La prise en charge des cancers de la thyroïde doit donc évoluer pour éviter de surtraiter les tumeurs dont le pronostic est de toute façon favorable et de diminuer ainsi le risque de morbidité. Cette mise au point détaille les principales avancées récentes dans ce domaine, est basée sur les recommandations de l'American Thyroid Association (ATA) [2], mais faute d'études prospectives ces recommandations s'appuient souvent sur des avis d'experts.

### **Définition du risque**

Le risque de décès par cancer est par définition faible chez ces patients et est apprécié par la classification TNM (Tableau 1) [3]. La majorité des patients (> 90 %) atteints de cancer thyroïdien de souche folliculaire sont classés stades 1 et 2, stades pour lesquels le risque de décès par cancer de la thyroïde à long terme est de moins de 2 %.

Le risque de rechute est plus important, notamment chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés et est apprécié par la classification de l'ATA (Tableau 2) [2]. Cette classification distingue les patients dont le risque de rechute est faible (< 5 %), intermédiaire (> 5 %-< 20 %) ou élevé (> 20 %). Il faut noter que l'âge lors du diagnostic n'est pas pris en compte et que le rôle pronostique de l'envahissement ganglionnaire dépend du nombre, de la taille, de l'existence d'un envahissement tumoral au-delà de la capsule du ganglion et du siège des ganglions.

Il n'est pas démontré, faute d'études prospectives randomisées que des traitements initiaux plus étendus et plus agressifs donc comportant un risque accru de morbidité puissent améliorer le pronostic à long-terme de ces patients à faible risque. La majorité des rechutes peuvent être traitées et guéries, et notamment chez les patients de stade TNM 1 et 2, pour lesquels le risque de décès par cancer de la thyroïde est faible.

TABLEAU 1. — La classification TNM-8<sup>e</sup> édition estime le risque de décès par cancer de la thyroïde de souche folliculaire (référence 3). Le risque de décès par cancer de la thyroïde est faible pour les stades 1 et 2.

• T : tumeur de la thyroïde

- T1:  $\leq 2$  cm, limitée à la thyroïde
  - T1a :  $\leq 1$ cm ;
  - T1b :  $>1$ cm -  $\leq 2$ cm
- T2 :  $>2$  -  $< 4$ cm
- T3 :
  - T3a :  $\geq 4$ cm
  - T3b : extension extra-thyroïdienne macroscopique limitée aux muscles pré-thyroïdiens
- T4 : extension extra-thyroïdienne macroscopique
  - T4a : tissus sous-cutanés, tissus mous, tractus aéro-digestif, nerf récurrent
  - T4b : muscles pré-vertébraux, englobement de la carotide ou des gros vaisseaux

• N : métastases ganglionnaires

- Nx : N régionaux non évalués ;
- N0 : absence
  - N0a : 1 ou plus N0 confirmés par cytologie ou histologie
  - N0b : pas d'évidence clinique ou radiologique de N1 ;
- N1 : présence
  - N1a : N1 compartiment VI-VII ;
  - N1b : autres compartiments.

• M : métastases à distance.

- M0 : absence ;
- M1 : présence

Stades :

•  $< 55$  ans :

- Stade I : M0
- Stade II : M1

•  $\geq 55$  ans :

- Stade I : T1-T2, N0-Nx, M0
- Stade II : T1-T2, N1, M0 et T3a-T3b, tout N, M0
- Stade III : T4a, tout N, M0
- Stade IVA : T4b, tout N, M0,
- Stade IVB : M1

TABLEAU 2. — la stratification de l'American Thyroid Association quantifie le risque de rechute du cancer de la thyroïde de souche folliculaire (référence 2). Le risque de rechute augmente avec certains facteurs de risque, ce qui permet de classer les patients en 3 catégories : risque faible ( $\leq 5\%$ ), intermédiaire ( $>5\%-\leq 20\%$ ) et élevé ( $>20\%$ )

Cancer folliculaire, invasion vasculaire extensive ( $\approx 30-55\%$ )  
pT4a extension extra-thyroïdienne importante ( $\approx 30-40\%$ )  
pN1 avec extension extra-N1,  $>3$  N1 (38%)  
pN1  $> 3$  cm ( $\approx 30\%$ )  
Mutation BRAF, extra-thyroïdien ( $\approx 10-40\%$ )  
Cancer papillaire, invasion vasculaire ( $\approx 15-30\%$ )  
N1 clinique ( $\approx 20\%$ )  
pN1,  $> 5$  N1 ( $\approx 20\%$ )  
Mutation BRAF, intra-thyroïdien,  $< 4$  cm ( $\approx 10\%$ )  
pT3 extension extra-thyroïdienne minimale ( $\approx 3-8\%$ )  
pN1  $< 0.2$  cm ( $\approx 5\%$ )  
pN1,  $< 5$  N1 ( $\approx 5\%$ )  
Cancer papillaire intrathyroïdien 2-4 cm ( $\approx 5\%$ )  
Microcancer papillaire multifocal ( $\approx 4-6\%$ )  
pN1 avec extension extra-ganglionnaire,  $\leq 3$  N1 (2%)  
Cancer folliculaire à invasion minimale ( $\approx 2-3\%$ )  
Cancer papillaire intra-thyroïdien BRAF sauvage,  $< 4$  cm (1-2%)  
Mutation BRAF, microcancer papillaire intrathyroïdien, unifocal (1-2%)  
Cancer papillaire-variant folliculaire, intrathyroïdien, encapsulé (1-2%)  
Microcancer papillaire unifocal (1-2%)

La détermination du statut mutationnel (par exemple *RAS*, *BRAF*, *TERT*) ne modifie pas la prise en charge de ces patients à faible risque et actuellement n'est réalisée que dans le cadre de protocoles de recherche [2].

### **Nodule de la thyroïde**

L'échographie permet la mise en évidence de nodules thyroïdiens chez près de la moitié de la population féminine adulte, environ 5% de ces nodules sont cancéreux et dont la majorité a une évolution très lente. Il faut limiter le surdiagnostic (découverte d'un cancer qui, s'il n'avait pas été découvert n'aurait provoqué ni symptômes, ni décès du patient) en évitant la pratique d'échographie cervicale chez les patients asymptomatiques et en cas de découverte d'un nodule thyroïdien sélectionner de manière rigoureuse les nodules pour qui la chirurgie est indiquée car pouvant apporter des bénéfices.

Les nodules de moins de 1 cm de diamètre et isolés sont simplement surveillés par échographie à intervalles réguliers de 12-24 mois. En cas de nodule solide de plus d'1 cm de diamètre, cette sélection repose sur la pratique de trois examens, le dosage de la TSH pour s'assurer de l'absence d'hyperthyroïdie, l'échographie cervicale et la cytoponction. Un examen cytologique rassurant permet d'éviter une chirurgie inutile chez environ les deux-tiers d'entre eux.

### **Le traitement initial**

En cas de cytologie maligne, la chirurgie est le premier geste thérapeutique. Elle est pratiquée après échographie de la thyroïde et des aires ganglionnaires cervicales. Elle consiste en une thyroïdectomie totale pour les nodules malins de plus de 1 cm de diamètre. Elle est associée à un curage ganglionnaire thérapeutique en cas de métastases ganglionnaires connues, mais la place du curage prophylactique (en l'absence de métastases ganglionnaires connues) en cas de cancer de faible risque reste discutée car aucune donnée n'en a montré de bénéfiques. En cas de cancer de 1 cm ou moins, lorsqu'il est unifocal et isolé sans effraction de la capsule de la thyroïde et sans métastase ganglionnaire, si le patient désire être opéré, une lobectomie est suffisante ; l'alternative qui doit être proposée au patient est la surveillance active avec contrôle échographique tous les 6 mois puis tous les ans et chirurgie en cas d'augmentation du volume du nodule ou apparition d'autres anomalies ; cette attitude ne diminue pas les chances de guérison. La lobectomie peut également être effectuée pour un nodule de 1 à 2 cm de diamètre lorsque le lobe controlatéral est normal en échographie, qu'il n'existe pas d'effraction de la capsule thyroïdienne ni de métastase ganglionnaire décelable et que le patient ne va pas recevoir d'iode 131 en post-opératoire. Une chirurgie plus limitée évite la morbidité grave (hypoparathyroïdie, paralysie des cordes vocales), ne diminue pas l'espérance de vie des patients mais augmente légèrement le risque de rechute dans le lobe restant [4].

Après l'intervention chirurgicale, les patients sont traités par l-thyroxine à la dose de 1,6-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel et par jour qui est prescrite avant la sortie de l'hôpital, et sont revus 4 à 6 semaines plus tard pour communication des résultats et pour envisager une suite thérapeutique éventuelle.

À la suite du traitement chirurgical, l'administration post-opératoire d'iode 131 n'est pas systématique et la sélection des patients à faible risque pour qui elle peut être justifiée repose sur l'échographie post-opératoire et sur le dosage de la thyroglobuline (Tg), soit après stimulation par rhTSH soit pendant le traitement par l-thyroxine si une méthode sensible de dosage de la Tg est utilisée. En effet, une étude prospective a montré que la maladie persiste chez 2,5 % des patients à faible risque, chez 1,5 % des patients dont le taux de Tg stimulée par TSH en post-opératoire et avant le traitement par iode 131 était inférieur à 5 ng/mL mais chez 11 % des rares patients dont ce taux était supérieur à 10 ng/mL [5]. D'autres études ont montré que les patients à faible risque dont le taux de Tg post-opératoire sous l-thyroxine était

faible ou indétectable avaient un risque de maladie persistante faible (de 1 % à 2,5 %) et que ce risque augmente avec le taux de Tg [6, 7].

La majorité des patients n'ont pas d'image suspecte sur l'échographie et leur taux de Tg est indétectable ou faible (inférieur à 5ng/mL après stimulation par la TSH ou inférieur à 0,3 ng/mL sous l-thyroxine) : ils n'ont pas d'évidence de maladie résiduelle et ils ne justifient pas d'une administration d'iode 131. Chez les autres patients, les bénéfices de l'iode 131 ne sont pas démontrés ni en termes de rechute ni en termes de survie, et dans ces cas l'administration d'iode 131 si elle est décidée doit consister en l'administration de la plus faible activité efficace possible d'iode 131 avec le protocole de stimulation par la TSH le mieux toléré. Les buts de l'administration d'iode 131 sont de détruire le tissu thyroïdien normal restant et de rechercher des foyers tumoraux éventuels par l'examen scintigraphique du corps entier pratiqué quelques jours après l'administration de l'iode 131. Deux études prospectives récentes ont montré que l'administration de 1100 MBq (30 mCi) après rhTSH est aussi efficace en termes d'ablation (destruction des reliquats post-opératoires du tissu thyroïdien normal) que l'administration d'une activité plus importante de 3700 MBq (100 mCi) après sevrage. Ce protocole (administration de 1100 MBq après stimulation par rhTSH) permet d'éviter l'hypothyroïdie et maintient donc la qualité de vie, diminue la dose d'irradiation à l'organisme et ainsi ses effets secondaires immédiats et retardés [5].

### **Surveillance**

La surveillance est basée sur les résultats de l'examen clinique, du dosage de la Tg et de l'échographie cervicale qui permettent 6-12 mois après le traitement initial d'en apprécier les résultats. L'examen scintigraphique du corps entier avec une activité diagnostique d'iode 131 n'est quasiment plus pratiqué. À chaque bilan, les résultats sont classés dans un des 4 groupes suivants [2] :

- Résultats excellents, observés chez > 90 % des patients à faible risque : examen clinique normal, échographie cervicale sans anomalie, taux de Tg indétectable en l'absence d'anticorps anti-Tg : le risque de rechute à long terme est alors < 1 %, la surveillance peut être allégée avec un dosage annuel de la TSH et de la Tg et le traitement par l-thyroxine a pour objectif de maintenir le taux de TSH à une valeur située dans la zone de la normalité. Il est inutile de refaire un examen échographique du cou à intervalle régulier. Etant donné leur très faible risque de rechute, ces patients peuvent être surveillés en dehors d'un centre hautement spécialisé.
- Persistance d'anomalies biologiques mais sans anomalie morphologique : la surveillance en l'absence de tout traitement complémentaire va montrer que le taux de Tg diminue avec le temps sous l-thyroxine puis devient indétectable chez les 2/3 d'entre eux, qui seront alors considérés comme « résultats excellents ». Chez les autres patients le taux de Tg va augmenter avec le temps, et cette augmentation annonce en général une rechute morphologique.

- Persistance d'anomalies morphologiques : ces rares patients sont les seuls à avoir un risque de décéder par cancer de la thyroïde et des traitements supplémentaires doivent être envisagés. Le traitement par l-thyroxine doit maintenir le taux de TSH à une valeur basse ou indétectable.
- Anomalies de signification inconnue : il peut s'agir d'anomalie échographique, par exemple d'un nodule de quelques millimètres dans la loge thyroïdienne ou d'un ganglion de petites dimensions et sans caractéristiques échographiques inquiétantes, de la persistance d'un taux de Tg décelable mais faible, ou de la présence d'anticorps anti-Tg. Ces patients doivent être surveillés et dans la majorité des cas, ces anomalies vont disparaître avec le temps et ils seront alors considérés comme « résultats excellents ».

Après thyroïdectomie totale et en l'absence d'administration post-opératoire d'iode 131, le taux de Tg mesuré sous l-thyroxine peut rester détectable à une valeur faible. En général, il va diminuer avec le temps et devenir indétectable après quelques années de suivi.

Après lobectomie, le taux de Tg mesuré sous l-thyroxine est plus souvent détectable mais à un niveau faible et surtout stable avec le temps. Son augmentation conduit à la pratique d'autres examens, notamment une échographie cervicale. La découverte d'anomalies dans le lobe restant doit conduire à d'autres explorations ou à une simple surveillance en se rappelant que ces patients sont par définition à faible risque de rechute cancéreuse.

### **Maladie persistante et rechute**

Les rechutes cervicales chez ces patients sont localisées au niveau de la loge thyroïdienne et le plus souvent au niveau des aires ganglionnaires. Les métastases à distance sont rares et surviennent chez moins de 1 % de ces patients.

Le dépistage d'une rechute est d'abord basé sur l'augmentation du taux sérique de la Tg avec le temps, ce qui doit conduire à un examen échographique du cou qui sera éventuellement complété par d'autres examens, notamment scanner avec injection voire une tomographie par émission de positons au fluoro-désoxyglucose.

Les ganglions de petite taille sont en général soumis à une surveillance active. Si le petit diamètre du ganglion suspect est supérieur à 8 mm, le diagnostic de rechute ganglionnaire est confirmé par la ponction à l'aiguille fine sous guidage échographique pour cytologie et dosage de la thyroglobuline dans le produit de ponction.

Le traitement est alors basé sur l'association de l'iode 131 et de la chirurgie. Il permet le plus souvent d'obtenir une « excellente réponse » selon la définition ci-dessus.

## CONCLUSION

La prise en charge des cancers de la thyroïde doit être personnalisée. L'évolution actuelle est en effet de ne plus effectuer le même traitement ni la même surveillance pour tous les patients, et ainsi de mieux sélectionner les nodules pour la chirurgie, de diminuer les indications de la thyroïdectomie totale et du curage prophylactique, celles de l'administration post-opératoire d'iode 131 et du traitement suppressif par l-thyroxine. Elle est devenue complexe et doit se faire dans le cadre de réunions de concertation multidisciplinaire ou tous les acteurs doivent être associés, notamment endocrinologues, médecins nucléaires et chirurgiens.

## RÉFÉRENCES

- [1] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
- [3] Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, Shah JP, Sosa JA, Rohren E, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, Chap.73: Thyroid-Differentiated and anaplastic carcinoma, pp 873-887. In American Joint Committee on Cancer 2017. Amin MB et al. (eds.).
- [4] Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260:601-5.
- [5] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in low-risk thyroid cancer patients. *N Engl J Med.* 2012; 366:1663-73. Correspondence 367: 672;author reply:673-5.
- [6] Matrone A, Gambale C, Piaggi P, Viola D, Giani C, Agate L, et al. Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk re-stratification and decision to perform <sup>131</sup>I ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016.
- [7] Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Long-term results of ablation with low radioiodine activity in patients with papillary thyroid carcinoma and predictive value of postoperative nonstimulated thyroglobulin. *Nucl Med Commun.* 2016;37:1024-9