

CONFERENCE DE CONSENSUS : PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROÏDIENS DIFFERENCIÉS DE SOUCHE VESICULAIRE

Pourquoi un consensus français sur la prise en charge des cancers thyroïdiens ?

La prise en charge des cancers thyroïdiens a longtemps été, partout dans le monde et notamment en France, affaire d'« école » se singularisant, de ce fait, par sa diversité, source de débats opposant « minimalistes » et « maximalistes ». L'absence de données scientifiques solides permettant de privilégier une stratégie diagnostique ou thérapeutique par rapport à une autre y était pour beaucoup, laissant libre cours aux traditions locales. Une autre particularité historique de la prise en charge des cancers thyroïdiens concerne la pluridisciplinarité des intervenants. A côté des endocrinologues et des chirurgiens, les médecins nucléaires ont depuis très longtemps un rôle central dans l'exploration, la surveillance et le traitement des patients. L'implication des oncologues longtemps limitée par la chimiorésistance de ces tumeurs est actuellement favorisée par l'essor de nouvelles thérapeutiques dites « ciblées ». La prise en charge des cancers thyroïdiens relève donc d'une véritable « chaîne de compétences ».

Depuis quelques années, le panorama du cancer thyroïdien s'est beaucoup modifié. Le cancer thyroïdien fait partie des tumeurs rares puisqu'il ne représente qu'environ 1% de l'ensemble des cancers. On assiste, cependant, depuis 30 ans, en partie sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques à une augmentation importante de l'incidence s'effectuant principalement aux dépens des petits cancers papillaires de bon pronostic. La survie des patients est très prolongée, peu différente en règle de celles de la population générale expliquant une prévalence élevée. La nécessité d'un suivi au long cours, en raison de la possibilité de récurrence même à très long terme, conduit souvent, au fil du temps, à l'implication de non spécialistes, dans le suivi.

Des avancées scientifiques importantes ont eu lieu. Si le nombre d'études prospectives, randomisées reste limité en raison même du pronostic globalement favorable de ce cancer, de grandes études de cohorte ont permis une évaluation des thérapeutiques conventionnelles et une détermination plus précise des facteurs pronostiques. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue du cancer commencent à être mieux connus. Surtout, on dispose maintenant de nouveaux outils bien évalués et performants pour le diagnostic et le traitement. La prise en compte de ces avancées a permis de faire évoluer la prise en charge traditionnelle vers une interdisciplinarité plus marquée, d'élaborer de nouvelles stratégies adaptées au niveau de risque des patients et de parvenir à des éléments de consensus. La publication récente des recommandations européennes et américaines en témoigne.

Cette conférence de consensus, à l'initiative de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et du Groupe Recherche sur la Thyroïde (GRT), a bénéficié de l'appui de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) et de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE). Elle répond à deux objectifs principaux :

- Proposer une stratégie rationnelle basée sur le niveau de risque des patients, tenant compte des avancées scientifiques récentes et de la nécessaire pluridisciplinarité de la prise en charge
- Adapter aux spécificités françaises les recommandations européennes et américaines et permettre ainsi aux cliniciens français de disposer d'un référentiel dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires d'oncologie (RCPO)

Problématique

Les cancers thyroïdiens différenciés sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Leur incidence s'est accrue au cours des dernières années sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques. On estime qu'à l'heure actuelle 4 à 5000 nouveaux cas de cancer sont découverts chaque année en France. Le pronostic d'ensemble est bon. Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer et 10 à 20% d'entre eux présenteront une récurrence, le plus souvent locorégionale, parfois tardive justifiant une surveillance très prolongée. De ce fait, la prévalence est élevée et on évalue à quelques centaines de milliers le nombre de patients régulièrement suivis pour un cancer thyroïdien.

La classification OMS identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules vésiculaires des cancers bien différenciés, papillaires et vésiculaires qui représentent la grande majorité et des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais

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

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

La prise en charge des cancers thyroïdiens doit être adaptée au niveau de risque du patient, il est en effet essentiel d'identifier les formes graves, de dépister précocement les récidives et de les traiter de manière appropriée. Parallèlement il faut éviter d'imposer aux patients, les plus nombreux, porteurs de formes de bon pronostic des traitements lourds susceptibles d'effets secondaires, d'inquiétude et de surcoût, alors même que le risque de récurrence est faible.

Les facteurs pronostiques bien identifiés sont la taille de la tumeur, son degré d'extension, la présence d'adénopathies. Ils sont pris en compte dans la classification UICC qui identifie 4 stades. Si la survie des patients des stades I et II est peu différente de celle de la population générale, il n'en est pas de même des stades III et IV dont le pronostic est sombre. Parmi les facteurs pronostiques clairement identifiés, il faut également citer l'âge. Les patients âgés de moins de 45 ans sont, de ce fait, classés dans les tumeurs de stade I quelque soit le T et le N du moment qu'ils ne présentent pas de métastase à distance, tandis que les patients âgés de plus de 45 ans sont classés en stade I à IV (Tableau 2).

Cette classification de même que la plupart des scores pronostiques (AGES, AMES, MACIS) ne prennent pas en compte le type histologique ni les facteurs comportementaux au premier rang desquels figurent la nécrose tumorale, le caractère infiltrant, l'angio-invasion manifeste des vaisseaux de moyen et grand calibre et les atypies nucléaires. Ces critères comportementaux constitueraient pourtant d'authentiques facteurs pronostiques.

Les dernières années ont vu se développer de nouveaux outils diagnostiques qui ont radicalement modifié la prise en charge et surtout les modalités de suivi. On peut citer notamment le développement de l'échographie qui occupe maintenant une place centrale, l'avènement de la TSH recombinante, le développement de nouvelles méthodes d'imagerie performante et notamment de la TEP. Ces méthodes facilitent le dépistage précoce des récidives qui surviennent le plus souvent dans les 5 premières années même si elles peuvent être beaucoup plus tardives. L'éventail des outils thérapeutiques s'élargit actuellement avec, en particulier, le développement de traitements locorégionaux performants et l'espoir suscité par les thérapeutiques ciblées

Il est essentiel dans ce contexte de faire le point sur les différentes approches diagnostiques et thérapeutiques de manière à proposer à tous les patients la stratégie la plus adaptée.

Ceci est dans la droite ligne du plan cancer national qui recommande qu'un protocole de traitement soit proposé à chaque patient en accord avec les référentiels locaux après examen ou enregistrement du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie (RCPO).

Méthode de travail

La base de réflexion a été logiquement les consensus européen et américain respectivement publiés en juin et février 2006 (1-2). Le travail s'est effectué au sein de 6 groupes multidisciplinaires impliquant des endocrinologues, des médecins nucléaires, des chirurgiens endocriniens et ORL, des anatomo-pathologistes, des biologistes, des oncologues, des radiologues, hospitaliers ou libéraux, travaillant sous l'égide de rapporteurs et chargés d'élaborer un texte préliminaire, répondant aux questions posées. La présentation et discussion des textes préliminaires ont eu lieu lors de deux réunions du groupe de travail lors du congrès de la SFE à Montpellier au mois de septembre 2006 et à Paris au siège de la SFE en décembre 2006. Elles ont permis, grâce à l'active participation de tous, de parvenir à un niveau de consensus autorisant la rédaction du document final constitué d'un texte synthétique de recommandations accompagné d'annexes techniques. Les recommandations proprement dites sont en bon accord avec celles du consensus européen. Il a été convenu de les diffuser, après harmonisation, par l'intermédiaire du site internet de la SFE, à l'ensemble des

membres de la société et aux autres sociétés concernées. L'objectif est que toutes les personnes intéressées puissent participer au débat avant « imprimatur » et présentation du référentiel au congrès de la SFE-ALFEDIAM, le 23 mars 2007, en début d'après-midi, à Marseille.

1- Furio Pacini, Martin Schlumberger, Henning Dralle, Rossella Elisei, Johannes WA Smit, Wilmar Wiersinga and the European Thyroid Task force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 787-803.

2- The American Thyroid Association Guidelines Taskforce* Members: David S. Cooper,(Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman and R. Michael Tuttle *Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid* 2006 ; 16 (2) : 1-32.

Composition des groupes de travail et questions posées

Coordination : F Borson-Chazot (Lyon)

Groupe 1: Chirurgie initiale :

Rapporteur : JL Peix (Lyon)

Participants : JL Kraimps (Poitiers), JP Travagli (IGR), MH Bernard (Lyon), F Menegaux (Paris), D Hartl (IGR)
Etendue de la chirurgie, quand réintervenir en cas de diagnostic différé, curage oui, non, lequel ?

Groupe 2 : Totalisation isotopique

Rapporteurs: C Bournaud (Lyon) et C Corone (St Cloud)

Participants : F Tenenbaum (Paris), C Schvartz (Reims), M Calzada-Nocaudie (Paris)

Pour quels patients, quelle activité, suivant quelle procédure, dans quel objectif et pour quel risque ?

Groupe 3 : Traitement freinateur

Rapporteur : JL Wémeau (Lille)

Participants : P Caron (Toulouse), G Chabrier (Strasbourg), V Kerlan (Brest)

Objectifs thérapeutiques. Balance risques-bénéfices du traitement. Quelle adaptation au cours du suivi pour quels patients ?

Groupe 4 : Outils de surveillance :

- Biologie

Rapporteur: M d'Herbomez (Lille)

Participants : A Charrie (Lyon), I Raingeard (Montpellier), P Rodien (Angers)

Méthodes de dosage de thyroglobuline recommandées, détection des interférences

Seuils de réponse à la rhTSH

- Echographie, Scintigraphie, TEP

Rapporteurs: L Leenhardt (Paris) et S Bardet (Caen)

Participants: S Leboulleux (IGR), B Helal (Paris), JL Sadoul (Nice), J Tramalloni (Paris)

Intérêt de l'échographie pour la surveillance, critères de suspicion des adénopathies, évaluation d'un résidu du lit thyroïdien. Scintigraphies diagnostiques et thérapeutiques, intérêt, méthode. Critères d'efficacité de la totalisation isotopique. Intérêt et place de la TEP

Groupe 5 : Modalités de surveillance en fonction des critères pronostiques cliniques et antomo-pathologiques:

Rapporteur : M Schlumberger (IGR)

Participants : B Franc (Paris), N Berger (Lyon), V Rohmer (Angers), J Orgiazzi (Lyon)

Quand contrôler l'efficacité du traitement initial, chez quels patients ? Par quelle méthode ?

Rythme et déroulement de la surveillance. Algorithme des explorations diagnostiques et suivi à long terme.

Groupe 6 : Traitement des récurrences

Rapporteurs : JF Henry (Marseille), B. Conte-Devolx (Marseille)

Participants : B Catargi (Bordeaux), ME Toubert (Paris), E Baudin (IGR), C Vaudrey (Reims)

Moyens thérapeutiques et indications (chirurgie, iode radioactif, radiothérapie, thérapeutiques ciblées et chimiothérapie)

RECOMMANDATIONS

I- CHIRURGIE INITIALE

1- Objectifs de la chirurgie

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

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

2- Evaluation pré-opératoire

La prise en charge chirurgicale d'un nodule considéré comme suspect ou malin après cyto-ponction nécessite une évaluation pré-opératoire systématique des aires ganglionnaires par une échographie cervicale réalisée par un spécialiste expérimenté (cf annexe III). Les performances de cet examen sont supérieures à celles de la simple palpation cervicale pour apprécier l'existence d'une atteinte des chaînes ganglionnaires latérales. Les autres examens d'imagerie, en dehors de cas particuliers ne sont pas indiqués. Le dosage pré-opératoire de thyroglobuline n'est pas recommandé.

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

3 – Etendue de la chirurgie.

Le diagnostic de malignité étant connu en pré ou per-opératoire, la chirurgie du cancer de la thyroïde sera une thyroïdectomie totale.

La lobo-isthmectomie ne peut être proposée de principe compte tenu des contraintes de surveillance du lobe restant, de la fréquence des micro-nodules controlatéraux qui pourraient pousser à réintervenir du fait de la précision de contrôles échographiques. De plus, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline et ne permet pas l'administration d'un complément isotopique.

4 – Quand réintervenir en cas de diagnostic différé ?

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

Il n'y a pas d'indication de réintervenir pour une tumeur infra centimétrique, unique, sans extension tumorale dans le tissu péri-thyroïdien (pT1), découverte sur une pièce opératoire de thyroïdectomie. Chez les sujets jeunes (moins de 45 ans), pour les tumeurs pT1 de 10 à 20 mm de diamètre, unifocales, l'absence de totalisation chirurgicale peut se discuter sous réserve de :

- l'absence d'anomalie thyroïdienne décelable dans le lobe controlatéral
- l'absence de suspicion d'atteinte ganglionnaire à l'échographie,
- la possibilité d'une surveillance prolongée

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

5 – Curages ganglionnaires.

La mise en évidence, en pré opératoire, d'adénopathies cervicales suspectes impose de réaliser un curage associé à la thyroïdectomie. Le curage comportera, au minimum, un curage central qui correspond au 1^{er} relais ganglionnaire, éventuellement complété par un curage latéral, homo-latéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire (cf annexe I).

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

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

En l'absence d'adénopathie suspecte pré opératoire et en cas de négativité de l'exploration per opératoire du compartiment central, le bénéfice du curage prophylactique du compartiment central est discuté. Son bénéfice n'est pas prouvé quant au risque de récurrence ou de mortalité mais il permet le staging précis de la maladie, utile pour guider les indications de traitement complémentaire (iode radio-actif) et préciser les modalités de surveillance. Compte tenu de la morbidité potentielle du curage central, la réalisation d'un simple curage récurrentiel homo-latéral sus et sous isthmique ou d'un héli-curage central peut être proposée, dans le but de classer les patients (N0 ou N1).

En cas de réintervention pour totalisation après lobo-isthmectomie, la réalisation d'un curage correspondant à l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée n'est pas indiquée, de principe, en raison de sa morbidité élevée.

II- TOTALISATION ISOTOPIQUE

1- Objectifs du traitement par l'iode 131

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

- détruire le tissu thyroïdien normal restant (ou reliquats thyroïdiens) pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie du corps entier diagnostique à l'iode 131 ;
- traiter d'éventuels foyers tumoraux post opératoires macro ou microscopiques ;
- compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique, examen de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions.

2- Indications.

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

Les indications de la totalisation isotopique sont fonction du niveau de risque du patient.

Trois groupes pronostiques (ou groupes de stratification du risque de récurrence et de mortalité) sont définis. Chez les patients à très faible risque évolutif, l'irathérapie n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiquée. Chez les patients à haut risque évolutif, le traitement par l'iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer.

Dans les autres cas les bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas démontrés, l'indication d'irathérapie n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en RCPO.

Indications de la totalisation isotopique
Consensus : pas de totalisation isotopique car pas de bénéfice démontré Patients à très faible risque évolutif : pT1 ≤ 10 mm, unifocal, N0-Nx, M0-Mx
Consensus : totalisation isotopique par au moins 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes Patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et 4), extension ganglionnaire (tout T,N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1).
Pas de consensus : nécessité de la totalisation isotopique ? quelle activité ? quelle stimulation ? Patients à risque intermédiaire: tous les autres cas

3- Contre indications.

Absolues

- Grossesse : si le carcinome thyroïdien est diagnostiqué au cours de la grossesse, il convient de reporter le traitement par l'iode radioactif au terme de la grossesse.
- Allaitement : si la décision de traitement par l'iode 131 est prise en cours d'allaitement celui-ci sera stoppé avant l'administration de l'iode et ne sera pas repris après (mais sera possible après les grossesses ultérieures)
- Urgence médicale justifiant un traitement spécifique avant le traitement à l'iode radioactif.

Relatives ou nécessitant des précautions

- Dysphagie
- Sténose oesophagienne
- Gastrite et/ou ulcère gastroduodéal évolutif
- Incontinence urinaire
- Surcharge iodée
- Insuffisance rénale
- Métastase cérébrale et compression médullaire non traitée, symptomatique
- Espérance de vie de moins de 6 mois.
- Perte d'autonomie.

4- Modalités

Les modalités du traitement par l'iode 131 en France ont fait l'objet d'un guide de procédure à l'usage des médecins nucléaires (publié en 2006 par la SFMN), inspiré du guide line européen de 2003 et prenant en compte la législation française en matière de radioprotection (intégrant les directives européennes) et de prise en charge des patients atteints de cancer (Plan Cancer).

En France, l'habilitation à effectuer une radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131 est délivrée par l'ASN (Autorité de Sécurité Nucléaire) et ses divisions locales (ex-DGSNR/DSNR) à des services ou unités disposant de l'agrément L1A.

Information du patient

L'information du patient ou de son représentant légal doit être faite par le médecin ayant proposé le traitement et par le médecin responsable de sa réalisation (arrêté du 21 janvier 2004, dite « Loi Kouchner », JO du 6 février 2004, page 2586). Cette information portera obligatoirement sur les buts, les modalités de l'examen, les bénéfices attendus, les effets secondaires possibles ainsi que sur les moyens de limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui lorsqu'il aura quitté l'unité de médecine nucléaire (Tableau 3).

Préparation au traitement par l'iode 131

Il est nécessaire d'éviter toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les deux semaines précédant l'administration d'iode radioactif. Le tableau 4 présente à titre indicatif les principales sources d'iode et la durée d'interruption recommandée. Si une surcharge iodée est suspectée, ou de manière systématique, l'iodurie est mesurée (sur une miction ou sur les urines des 24 heures).

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

- La préparation par sevrage doit assurer un taux de TSH > 30 mU /l (valeur empirique) et nécessite un arrêt de la T4 pendant au moins 3 semaines ou de 4 à 5 semaines avec possibilité de relais par la T3 et arrêt de la T3 pendant 2 semaines avec leurs conséquences en terme d'hypothyroïdie. Le traitement par hormone thyroïdienne est repris dans les 2 à 4 jours qui suivent la prise de l'iode.

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

Corticothérapie : Les phénomènes inflammatoires parfois observés lors du traitement de reliquats volumineux seront traités par corticothérapie.

Un prélèvement sanguin est effectué avant l'administration du traitement pour mesurer le taux de thyroglobuline (accompagné du taux de TSH et des anticorps anti-thyroglobuline) et réaliser un dosage de bêta HCG chez les femmes en âge de procréer.

Activité administrée d'iode 131.

Après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, l'activité à administrer en vue d'éliminer les reliquats de tissu thyroïdiens normaux est comprise entre 1 100 et 3 700 MBq (30 et 100 mCi) d'iode 131. Elle est appréciée pour un patient donné, en fonction de ses facteurs pronostiques initiaux.

- L'activité minimale nécessaire à l'obtention de la destruction des reliquats n'est pas encore définie de façon consensuelle
- Il n'y a pas de différence significative d'efficacité en termes d'ablation entre 100 et 30 mCi après préparation par sevrage
- Il n'y a pas de différence d'efficacité en termes d'ablation entre sevrage et rhTSH après administration de 100 mCi d'iode 131.
- Si des foyers tumoraux persistent, après exérèse incomplète connue ou présumée ou en cas de métastases à distance ils doivent être traités avec une activité d'au moins 100 mCi, administrée après sevrage.

Des tableaux indicatifs d'activité en fonction du poids sont proposés par les guidelines de l'EANM (environ 1 mCi ou 37 MBq / Kg).

Scintigraphies

- Scintigraphie pré thérapeutique.

Elle n'est pas recommandée car elle est peu sensible et susceptible de diminuer l'efficacité de l'irathérapie par effet de sidération des cellules thyroïdiennes (« stunning »). Pour les équipes souhaitant réaliser cet examen parce que l'importance des reliquats n'est pas accessible par le compte rendu opératoire ou l'échographie post opératoire, il est recommandé d'utiliser une activité d'iode 131 faible (< 1 mCi) ou l'iode 123, donnant une meilleure qualité d'image, et de quantification plus standardisée.

- Scintigraphie post-thérapeutique.

Elle est réalisée 1 à 8 jours après le traitement par l'iode 131. Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie chirurgicale et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra cervicaux. L'examen est informatif si la fixation des reliquats thyroïdiens est faible (<2 % de l'activité administrée) et sous réserve des artefacts et pièges diagnostiques (Tableau 5). En cas d'examen informatif et sans anomalie, une scintigraphie corporelle totale diagnostique ultérieure est alors inutile. Une mesure de l'activité résiduelle et/ou du débit de dose est réalisée avant la sortie.

III- HORMONOTHERAPIE THYROIDIENNE APRES CHIRURGIE

1- Pour quels patients ?

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

2- Avec quelle finalité ?

Le traitement hormonal a pour intention :

- d'assurer les besoins en hormone thyroïdienne,
- d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, persistant en dépit de la chirurgie et de l'administration d'iode 131. Même peu différenciées, les cellules thyroïdiennes malignes possèdent des récepteurs pour la TSH. Il importe alors de réduire la concentration de TSH qui constitue le principal facteur de multiplication des thyrocytes. Les modèles expérimentaux et les évaluations cliniques ont bien établi l'hormono-dépendance du cancer thyroïdien, et l'amélioration du pronostic des cancers soumis à l'hormonothérapie frénatrice ($TSH \leq 0,1$ mU/l). Le rôle de l'hormonothérapie thyroïdienne à doses suppressives de TSH dans la prévention d'événements cliniques majeurs indésirables est confirmé par une méta analyse récente (RR = 0,73 ; intervalle de confiance = 0,60-0,88 ; $p < 0,05$). Cependant il n'y a pas d'évidence que le traitement hormonal soit à prescrire à dose frénatrice dans les cancers de bon pronostic, lorsque l'état de rémission a été obtenu. Recommandation est faite alors de donner l'hormonothérapie à posologie substitutive.

3- Sous quelle forme ?

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement le plus commun, le plus commode et le plus logique. Son action est douce, sa longue demi-vie (6 à 8 jours) assure une grande stabilité des concentrations de T_4 et de TSH, autorisant la prise unique quotidienne. Les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse ne possèdent que des récepteurs à la T_3 , mais celle-ci est produite in situ par désiodation de la T_4 circulante. De ce fait, in vivo les taux de TSH sont mieux corrélés avec ceux de la T_4 circulante qu'avec ceux de T_3 .

La triiiothyronine (LT3) n'a que des indications marginales, par exemple durant la phase d'interruption de la levothyroxine avant contrôle radio isotopique pour réduire la phase de carence hormonale, ou à son décours pour la correction rapide de l'hypothyroïdie. La supplémentation par l'acide triiodothyroacétique n'a pas été parfaitement évaluée. L'utilisation des analogues des hormones thyroïdiennes (GC1) respectant relativement les récepteurs cardiaque et osseux pourrait à l'avenir s'avérer prometteuse, dans les situations de mauvais pronostic.

4- Avec quelle posologie ?

Les doses utilisées pour la lévothyroxine sont de l'ordre de 2 à 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en traitement frénateur, de 1,6 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en traitement substitutif. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en effet proportionnels au poids (et plus précisément à la masse maigre), un peu plus faibles chez la femme et les sujets âgés. La médication est à prendre quotidiennement, toujours dans les mêmes conditions. Il faut connaître les facteurs susceptibles de majorer ou de minorer les besoins hormonaux (tableau 6).

5- Selon quelle adaptation ?

L'adaptation se fonde sur le taux de TSH mesuré six semaines à deux mois après l'initiation de la posologie. La mesure de T_4 est moins informative que celle de la TSH, et sa détermination n'a d'intérêt que s'il existe un doute sur la qualité de l'observance thérapeutique. L'accroissement du taux de la T_3 signe en principe le surdosage thérapeutique. L'adaptation thérapeutique s'effectue par paliers de 12,5 à 25 μg de LT4. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante.

6- Avec quelle tolérance ?

Elle s'apprécie par les données de l'interrogatoire, et l'examen clinique. Les risques cardiaques et osseux sont manifestes surtout pour les traitements puissamment frénateurs ou inadaptés, et chez les sujets âgés. Ils doivent être prévenus par l'utilisation de bêtabloqueurs, de diphosphonates. La surveillance de l'état osseux est particulièrement recommandée chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause soumise au traitement frénateur. Une surveillance spécifique de l'état cardiaque s'impose chez les sujets fragiles ou âgés.

EN CONCLUSION, la posologie du traitement hormonal et le degré de freinage de la TSH sont à adapter au pronostic du cancer

Les recommandations sont les suivantes :

- Lors du traitement initial et chez les patients non guéris, la TSH doit être maintenue en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/L, en l'absence de contre-indication.
- Chez les patients en rémission, mais ayant un cancer à haut risque, la recommandation est de maintenir une hormonothérapie frénatrice de 0,1 à 0,5 mU/L, durant 5 à 10 ans
- Chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes (0,3 à 2 mU/L).

IV - MOYENS DE SURVEILLANCE AU COURS DU SUIVI

IV-1- Surveillance biologique : 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 papillaire et/ou vésiculaire. Il s'agit d'un marqueur sensible et spécifique dont le taux mesuré reflète principalement la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH. La Tg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique (IMA) utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard Européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/ml (ou µg/L). La variabilité inter technique reste notablement élevée (estimée récemment à 37%) et implique que le suivi d'un patient se fasse avec le même réactif de dosage de Tg. La majorité des dosages actuellement commercialisés ont une sensibilité fonctionnelle comprise entre 0.5 et 1 ng/ml. Certains nouveaux réactifs offrent une sensibilité fonctionnelle proche de 0.2 ng /ml qui permet une mesure précise des basses concentrations de Tg. Les dosages de sensibilité fonctionnelle < 0.1 ng/ml ont une spécificité moindre qui induit des résultats faussement positifs. Selon le dosage de Tg utilisé, la présence d'anticorps anti-Tg dans la circulation induit une minoration plus ou moins importante. La recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-Tg est donc nécessaire. Il n'y a pas de contrainte quant à la méthodologie utilisée si l'on utilise une méthode quantitative. Les anticorps anti-Tg vont diminuer et disparaître chez les patients en rémission complète, mais le temps entre la disparition de l'antigène et celle de l'anticorps peut être de 2-3 ans. Ainsi, la persistance ou la réapparition des anticorps anti-Tg circulants en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un « indicateur » de persistance de la maladie. La Tg est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et cancéreuses et sa production est sous contrôle de la TSH. La TSH sérique doit toujours être mesurée lors du dosage de la Tg.

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

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

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

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

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

Peu de données existent dans la littérature sur les seuils de réponse à la rh TSH, c'est à dire le taux au delà duquel une rechute peut être mise en évidence. Un seuil « institutionnel » est à déterminer par chaque centre en fonction de la méthode utilisée. La signification clinique d'élévations minimales de Tg sous rhTSH reste inconnue et doit être évaluée. En présence d'Ac anti-Tg, l'absence de réponse de Tg sous rhTSH doit être interprétée avec prudence

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

IV-2 Echographie cervicale

L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. La procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la subjectivité (cf annexe III)

L'échographie cervicale est un examen opérateur dépendant, et une période d'apprentissage peut améliorer les performances individuelles. Elle est plus sensible que la palpation et est utilisée en routine pour vérifier les chaînes ganglionnaires et le lit thyroïdien. Elle peut détecter des ganglions aussi petits que 2-3 mm de diamètre. L'hyperplasie ganglionnaire bénigne est fréquente. Pour un ganglion persistant au delà de plusieurs mois, la spécificité de l'échographie cervicale est améliorée par l'étude des caractéristiques échographiques (forme, structure, vascularisation, taille) (cf annexe III). Les ganglions n'ayant pas de caractéristiques inquiétantes, ne justifient qu'une description détaillée, un contrôle périodique par échographie et de rassurer le patient. En cas de ganglion jugé échographiquement suspect, dont dépend une décision thérapeutique (reprise chirurgicale notamment), les caractéristiques échographiques ne sont pas suffisamment discriminantes et la réalisation d'une ponction écho guidée à l'aiguille fine est nécessaire. Lorsque, dans un même territoire, plusieurs ganglions sont jugés échographiquement suspects, la ponction d'un seul de ces ganglions suffit. Il est recommandé d'associer un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde.

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

Chez les patients à faible risque, le renouvellement annuel de l'échographie après le premier contrôle à 6-12 mois n'est pas justifié. En cas d'échographie normale, lorsque le taux de thyroglobuline est indétectable après stimulation par la TSH, le risque de rechute est inférieur à 1% à 10 ans.

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

Chez les patients à haut risque, la surveillance échographique est conseillée mais la fréquence des contrôles n'est pas consensuelle (1, 3 et 7 ans ?).

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

IV-3- Scintigraphie à l'iode 131

On utilise l'iode 131 sous forme d'iodure de sodium. L'acquisition est réalisée au moyen d'une caméra équipée d'un collimateur parallèle haute énergie. L'examen consiste en un balayage corps entier avec des clichés statiques centrés sur la région cervicale et le thorax ou toute autre région ayant montré un foyer pathologique, en incidence antérieure et postérieure, si nécessaire des profils, avec repérage anatomique si possible. Les caméras équipées d'un tomodynamomètre ou SPECT/CT peuvent être utilisées ; elles permettent grâce aux images de fusion de localiser les sites pathologiques avec précision.

L'interprétation est visuelle. Les foyers de fixation anormale sont définis par le fait qu'il ne s'agit pas de foyers de fixation physiologique ou d'artéfacts. Un calcul du taux de fixation peut être effectué

Les foyers de fixation physiologique correspondent à des tissus capables de capter et d'excréter l'iodure. C'est le cas des glandes salivaires, de la bouche et du nez, de l'estomac, de la vessie, du thymus et pour certaines femmes jeunes des glandes mammaires. Des artéfacts peuvent provenir des conditions de l'examen ou de situations pathologiques (Tableau 5).

La fixation de l'iode 131 est faible ou absente pendant la suppression de la TSH, et la stimulation par la TSH doit être réalisée avant chaque administration d'iode 131 à visée diagnostique ou

thérapeutique. Elle peut être obtenue soit lors d'un sevrage en hormones thyroïdiennes soit après stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (rhTSH).

La scintigraphie à l'iode¹³¹ a été pendant longtemps, avec le taux de thyroglobuline, l'un des piliers de la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde. Ces dernières années, plusieurs études ont montré que sa sensibilité était mauvaise, de l'ordre de 20% pour le diagnostic des récives, très inférieure à celles de la Tg sous stimulation et de l'échographie cervicale. De plus, pratiquement tous les patients chez qui la scintigraphie du corps entier est anormale ont un taux de Tg détectable après stimulation par la TSH. Actuellement, la meilleure définition de l'ablation réussie est un taux sérique de Tg indétectable après stimulation par la TSH et une échographie du cou normale. La scintigraphie conserve de l'intérêt chez les patients à haut risque (tumeur pT4, métastases d'emblée) et en cas de taux de Tg détectable et augmentant à des dosages successifs. Dans ces cas, l'examen est réalisé après administration d'une forte activité d'iode 131. En cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline à des taux significatifs, la surveillance repose sur un examen scintigraphique avec une activité diagnostique et sur l'échographie.

La scintigraphie diagnostique corps entier n'est donc pas indiquée pour la surveillance des patients à faible risque avec un taux de thyroglobuline indétectable sous stimulation et une échographie cervicale normale mais peut être envisagée chez les patients à risque élevé de maladie résiduelle.

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

L'examen est réalisé sur une caméra TEP dédiée au mieux couplée à un scanner X de repérage (Morpho TEP ou TEP-TDM). Le traceur actuellement 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 de façon intense.

La résolution spatiale de la TEP étant de 5 mm environ, on ne peut pas visualiser des tumeurs inférieures à cette taille. Ainsi, la TEP est moins performante que le scanner en inspiration forcée ou la scintigraphie post thérapeutique à l'iode 131 dans les métastases pulmonaires micronodulaires ou de type miliaire. La qualité de la détection dépend également de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées fixent généralement davantage que les tumeurs bien différenciées.

L'interprétation de la TEP-FDG est avant tout visuelle et qualitative. Un examen FDG est considéré normal s'il n'existe pas de foyer hypermétabolique jugé significatif, en particulier sur les régions à risque de récive locale (cou) ou à distance (poumons, squelette). La quantification par le calcul d'un index de fixation appelé SUV (Standard Uptake Value) peut avoir un intérêt à titre pronostique ou dans le suivi thérapeutique.

La TEP-FDG est recommandée après traitement initial d'un cancer thyroïdien différencié (chirurgie suivie d'une dose ablative d'iode 131) lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de thyroglobuline 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 complète utilement les autres examens d'imagerie, principalement échographie cervicale, tomодensitométrie cervico-thoracique, imagerie par résonance magnétique des os et du cerveau. La scintigraphie osseuse est peu sensible.

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 thyroglobuline quelle que soit les résultats de la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131.

V- SURVEILLANCE

1- Objectif

Son objectif est le dépistage précoce des récives. Après rechute, la rémission complète est obtenue chez 2/3 des patients N1 et 1/3 des patients M1 et les résultats dépendent de l'étendue de la rechute. Il est nécessaire de disposer de tests sensibles qui permettent leur découverte précoce. Les rechutes

étant peu fréquentes, les tests doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

2- Déroulement du suivi

2-1 Suivi à court terme

Patients traités par chirurgie seule

Chez les patients à très faible risque, qui n'ont pas reçu de traitement par l'iode radioactif, le risque de maladie persistante ou de rechute est par définition très faible, et la stimulation par la TSH, soit par sevrage en hormone thyroïdienne soit par administration de rhTSH, n'est pas recommandée. Le suivi repose sur le dosage de la Tg sérique pendant le traitement par LT4 et sur l'échographie cervicale. Il en est de même pour les patients traités par lobectomie.

Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif:

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

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

A 6-12 mois, l'état de la maladie est vérifié par un examen clinique, une échographie cervicale, et un dosage de Tg sérique obtenu après stimulation par rhTSH (réalisé 3 jours après la deuxième injection de rhTSH).

La scintigraphie diagnostique à l'iode radioactif après administration de rhTSH n'est réalisée que dans des cas bien particuliers :

- patients à risque élevé
- scintigraphie corporelle totale post-ablation peu informative (du fait d'une fixation élevée dans les reliquats thyroïdiens) ou ayant montré des foyers de fixation suspects
- persistance d'AC anti-thyroglobuline.

Une activité de 150-185 MBq (4-5mCi) d'Iode131 est administrée, et la scintigraphie est pratiquée 2 jours plus tard. Il est préférable d'utiliser une gamma caméra double tête, équipée avec des collimateurs haute-énergie et des cristaux épais. Le balayage doit être effectué à vitesse lente (6-8 cm/min, pendant au moins 30 min ou 140 000 coups), avec des images centrées sur chaque foyer de fixation. Le sevrage en hormone thyroïdienne n'est réalisé que si la rhTSH n'est pas disponible ou ne peut être achetée.

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

Lorsque l'échographie cervicale met en évidence des anomalies, d'autres examens sont nécessaires, en fonction des caractéristiques échographiques : soit répéter l'échographie quelques mois plus tard, soit ponction écho-guidée à l'aiguille fine avec aspiration pour cytologie et dosage de la Tg dans le produit de ponction.

Les patients avec Tg sérique détectable après stimulation par la rhTSH mais inférieure au seuil institutionnel (généralement compris entre 5 et 7 ng/mL) doivent être soumis à un autre test de stimulation par la rhTSH 6 à 12 mois plus tard. Si la Tg sérique devient indétectable, le patient est considéré comme guéri. Si la Tg sérique augmente au delà de son taux précédent, une rechute de la maladie doit être recherchée (cf infra).

Patients avec Tg positive.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après le traitement initial, et une forte activité d'Iode131 ne doit être administrée que chez les patients dont le taux de Tg est supérieur à un certain seuil et avec tendance à l'augmentation.

Chez les patients avec taux de Tg élevés après stimulation par la TSH endogène ou exogène ou en cas de taux de Tg augmentant à des dosages consécutifs dans la même condition métabolique (pendant le traitement par LT4 ou après stimulation par la TSH) et en l'absence d'autre évidence de maladie, on réalise une échographie cervicale, un TDM du cou et du thorax et on administre une activité thérapeutique d'Iode131. La scintigraphie corporelle totale pratiquée 3-5 jours après

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

Chez les patients avec scintigraphie corporelle post-thérapeutique négative, l'administration d'une activité élevée d'Iode131 ne doit pas être répétée. D'autres modalités d'imagerie diagnostique doivent être réalisées, notamment la scanographie du cou et du thorax, l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial, et la TEP avec le fluoro deoxy-D-glucose (FDG).

Patients avec anticorps anti-Tg :

Chez les patients avec des taux décelables d'anticorps anti-Tg, des taux indétectables de Tg sérique ne peuvent être interprétés comme une preuve de rémission. Ces patients doivent être surveillés périodiquement par scintigraphie diagnostique à l'Iode131 et par échographie cervicale. Chaque fois qu'il y a suspicion de maladie à distance, les patients doivent être explorés par des techniques d'imagerie telles que la scanographie du cou et du thorax, l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial, et la TEP-FDG. La disparition des anticorps anti-Tg pendant le suivi peut, par elle-même, être considérée comme une preuve de rémission.

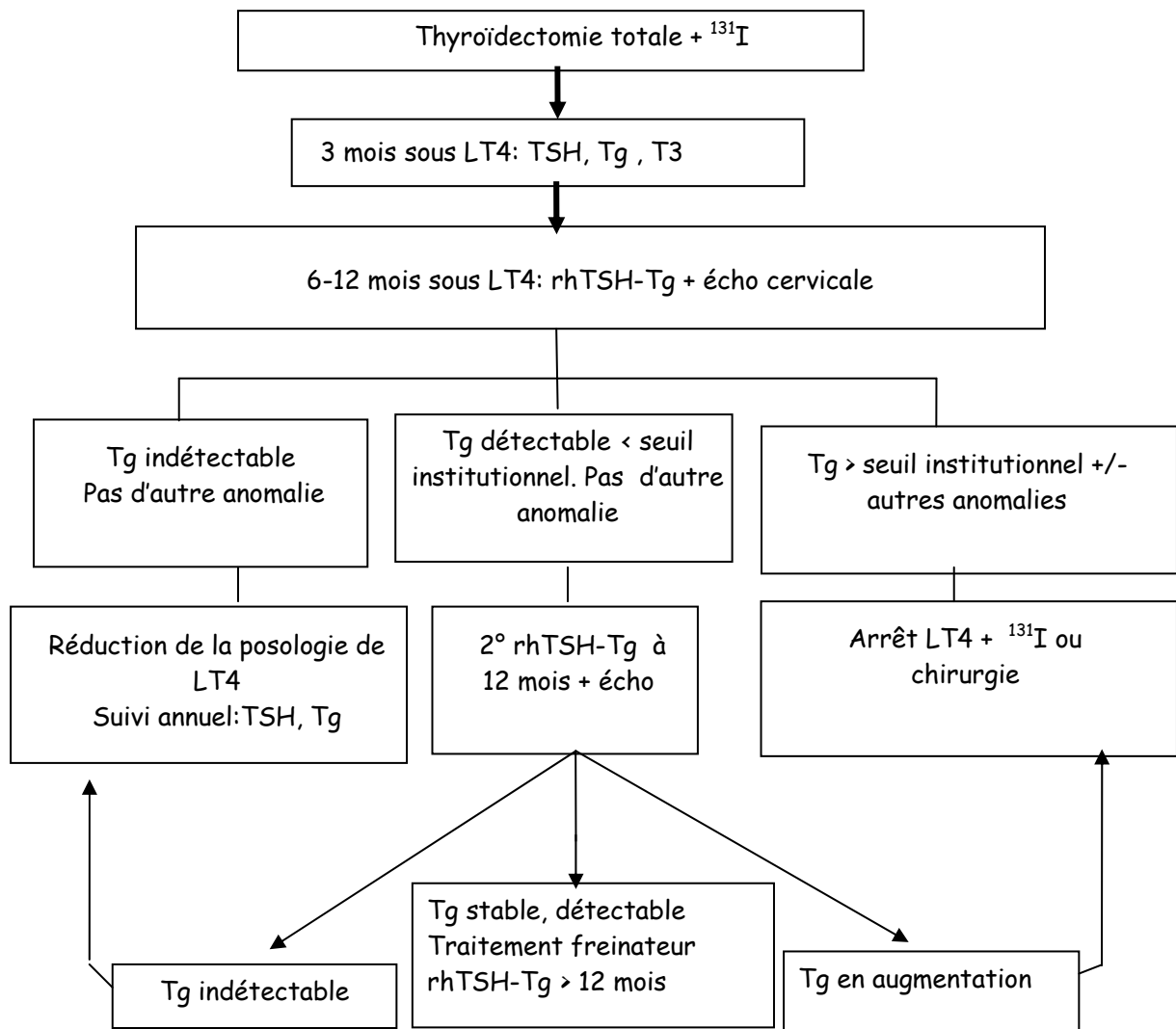
2-2 Suivi à long-terme

Chez les patients à faible risque sans évidence de maladie au contrôle à 9-12 mois, la dose de LT4 est diminuée (cf chapitre 3). Chez les patients considérés initialement à risque élevé, il semble plus prudent de maintenir la TSH sérique à un niveau bas pendant quelques années. Même chez ces patients, le risque de rechute est faible lorsqu'il n'y a pas d'évidence de maladie après quelques années, et ils peuvent être alors reclassés comme étant à faible risque.

Le suivi comprend les déterminations de la TSH et de la Tg sériques pendant le traitement par LT4 avec un examen clinique, à un rythme annuel, à condition qu'il n'y ait pas d'évidence de maladie. L'échographie cervicale n'est pas systématique chez les patients ne présentant pas d'anomalies suspectes.

L'utilité du contrôle de la Tg après stimulation par la rhTSH et de l'échographie cervicale à 3-5 ans nécessite confirmation. Le suivi doit être maintenu à vie. Ceci est réalisé soit dans un centre spécialisé soit par un spécialiste extérieur, en fonction du réseau collaboratif local.

Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif



VI- TRAITEMENT DES RECIDIVES

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

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

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

1- Récurrences loco-régionales

La reprise évolutive du cancer au niveau loco-régional peut se faire au niveau des chaînes ganglionnaires ou dans la loge thyroïdienne. Les récurrences ganglionnaires latérocervicales peuvent être abordées chirurgicalement avec une faible morbidité, ce qui n'est pas le cas des reprises chirurgicales dans la loge thyroïdienne. La localisation des masses tumorales est réalisée par les techniques d'imageries (essentiellement échographie, activité thérapeutique d'Iode 131, Tomodensitométrie et TEP-FDG). Le traitement est basé sur la reprise chirurgicale dont l'indication dépend du risque de morbidité lié à l'intervention et du bénéfice attendu (éradication ou réduction du volume tumoral). Le geste chirurgical peut être amélioré, dans certains cas par l'utilisation de sonde de détection per-opératoire (après administration d'Iode 131). Une dose thérapeutique d'Iode 131 est indiquée après la chirurgie tant que persiste une fixation, ou si la reprise chirurgicale n'a pas été retenue soit en raison de la petite taille du volume tumoral, soit des caractéristiques de la localisation qui ne permettent pas d'espérer une exérèse satisfaisante sans complication. Si la chirurgie n'a pas pu être macroscopiquement complète, et si la masse tumorale restante ne fixe pas l'Iode 131, une radiothérapie externe peut être envisagée.

2- Métastases à distance

Métastases pulmonaires

Si les métastases fixent l'Iode 131, le traitement conventionnel est l'administration itérative après sevrage (la TSH recombinante n'a pas d'AMM pour cette indication) d'activités d'Iode 131 comprises entre 3,7 et 7,4 GBq (100-200 mCi) tous les 4 à 12 mois pendant les 2 premières années, puis avec un intervalle plus long en fonction de la réponse au traitement.

La scintigraphie totocorporelle post-thérapeutique réalisée 2 et 5 jours après chaque administration d'Iode 131 et les valeurs de la thyroglobuline sous stimulation par la TSH et pendant le freinage par la LT4 permettent de suivre l'efficacité du traitement.

Il n'y a pas d'activité cumulée maximale recommandée pour l'Iode 131. Cependant, les rémissions sont obtenues dans la majorité des cas avec des activités cumulées inférieures ou égales à 22 GBq (600 mCi). L'administration d'une activité supérieure doit être évaluée au cas par cas en fonction du contexte (âge, taille des métastases, existence d'autres métastases associées, vitesse de progression...), et en particulier de l'existence d'une fibrose pulmonaire limitant les possibilités de l'utilisation de l'Iode 131 mais très rarement observée.

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

Métastases osseuses

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

Chaque fois que possible, les métastases osseuses doivent d'abord être éradiquées ou réduites et consolidées par un abord chirurgical ou au moyen d'autres actes locaux (injections de ciment, radiofréquence, embolisation). L'administration d'Iode 131 (3,7 GBq ou plus) sera effectuée après ces gestes locaux, si la métastase est fixante. L'utilisation de corticoïdes au moment du traitement par l'Iode 131 doit être prise en considération, notamment en cas de localisation douloureuse ou à risque

neurologique. La radiothérapie externe est indiquée en cas de non fixation et à visée antalgique. Elle est également indiquée en cas de fixation s'il existe des anomalies radiologiques et sera alors réalisée, dans la mesure du possible, après l'administration thérapeutique d'Iode131. A titre complémentaire il peut être proposé un traitement par biphosphonates.

Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale lorsqu'elle est envisageable. Si la chirurgie est impossible et si la lésion cible est bien limitée, la radiochirurgie (γ Unit) peut être entreprise. Si les métastases fixent l'Iode131, une administration thérapeutique peut être entreprise après la chirurgie, ou isolément si la chirurgie est impossible. L'administration d'Iode131 doit se faire sous corticothérapie dans le but de diminuer le risque neurologique. Dans les autres cas, un traitement par radiothérapie externe conventionnelle peut être entrepris.

3- Limites à l'utilisation thérapeutique de l'Iode131

Il est inutile de poursuivre (ou de faire) des administrations d'Iode131 si les récurrences locorégionales et les métastases à distance ne fixent pas l'Iode131.

4- Radiothérapie

La radiothérapie externe n'est pas un traitement de première intention puisque les cancers différenciés de la thyroïde sont peu radiosensibles. Son indication doit être appréciée en fonction du contexte (âge, douleur, taille des métastases et évolutivité). Elle ne peut être proposée qu'à titre complémentaire et palliatif sur des lésions résiduelles ou récurrences loco-régionales et métastases non accessibles à la chirurgie et/ou ne fixant pas l'Iode131. Elle s'effectue sur 25 à 30 cures à raison de 5 séances par semaine pour une dose totale de 50 à 60 Gy.

5- Chimiothérapies et traitements systémiques

Les chimiothérapies n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés et leur bénéfice sur la survie n'est pas démontré. Ce type de traitement doit être envisagé uniquement en cas de développement incontrôlable après échec de toutes les autres possibilités de traitement. 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.

Un certain nombre d'essais thérapeutiques par des molécules par des anti-tyrosine kinase avec effets anti-angiogéniques, sont en cours d'évaluation dans cette indication.

La mise en œuvre de la radiothérapie externe et/ou d'une chimiothérapie et/ou d'un protocole doit être discutée cas par cas, sur des lésions évolutives non accessibles à la chirurgie et à l'Iode131. Dans ce type de tumeurs, l'utilisation du PETscan 18FDG est utile pour sélectionner les patients à qui pourraient être proposé ces thérapies car les masses tumorales fixant le 18FDG sont considérées plus agressives que les celles négatives au 18FDG.

Tableau 1

Classification pTNM 2002

T	pT1	Tumeur: < 2 cm
	pT2	Tumeur: 2- 4 cm
	pT3	Tumeur > 4 cm ou invasion extra-thyroïdienne minime (muscle et tissu adipeux périthyroïdien)
	pT4	pT4a : Invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé pT4b : Invasion du fascia prévertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
N	pN1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions prétrachéaux, paratrachéaux, préaryngés)
	pN1b	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et/ou médiastin)
M	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Présence de métastase à distance
R	Rx	Résidu tumoral inconnu
	R0	Pas de résidu tumoral
	R1	Résidu tumoral microscopique
	R2	Résidu tumoral macroscopique

Tableau 2

Les stades selon la classification UJCC

	< 45 ans	≥45 ans
Stade I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
Stade II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
Stade III	NA	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stade IV	NA	T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1, M0-1

Tableau 3

Proposition de Fiche Information Patient (cf guide de procédure SFMN)

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier d'un traitement par iode radioactif pour votre maladie thyroïdienne. Ce traitement est simple, indolore et nécessaire pour soigner au mieux votre maladie. Ses avantages sont considérables par rapport aux précautions décrites ci-dessous.

Ce traitement est formellement contre indiqué en cas de grossesse, de suspicion de grossesse et d'allaitement.

Pendant quelques jours, votre organisme gardera une partie de l'iode radioactif nécessaire à ce traitement. L'iode non fixé va s'éliminer naturellement de façon progressive dans les selles, la salive et surtout les urines.

En raison de la présence de l'iode radioactif, vous risquez de soumettre votre entourage à une irradiation faible qui ne présente pas de réel danger, mais qui est inutile et qu'il vaut donc mieux éviter. Les principes très généraux pour limiter cette irradiation sont de limiter autant que possible la durée des contacts avec les autres personnes et de vous tenir à distance d'eux à 1 ou 2 mètres. Nous vous conseillons quelques précautions à observer :

Vis à vis de votre entourage :

- De limiter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pour une durée dejours
- De limiter le contact avec votre conjoint et de dormir seul si possible pour une durée dejours

Pour vous même :

- Boire abondamment si possible de l'eau citronnée,
- Prendre une douche et changer de sous vêtements chaque jour
- Uriner fréquemment, en position assise, et tirer deux fois la chasse d'eau
- Bien vous laver les mains après être passé aux toilettes ou avant de préparer un repas
- Utiliser les mouchoirs en papier jetable

Il est recommandé pour les femmes comme pour les hommes de ne pas concevoir d'enfant dans l'année qui suit le traitement.

Tableau 4

MEDICAMENTS A INTERROMPRE AVANT L'IRATHERAPIE

MEDICAMENTS

Hormones thyroïdiennes

DELAI DE SEVRAGE RECOMMANDE

2 semaines pour L-T3 (tri-iodothyronine)
3 à 6 semaines pour L-T4 (tétra-iodo-thyronine)

Sirop, vitamines, préparations nutritives contenant de l'iodure de sodium, fruits de mer

1 à 2 semaines selon l'abondance en iode.

Médicaments contenant de l'iode (amiodarone)

Plusieurs mois voire quelques années

Topiques iodés (bétadine, collyres...)

1 à 2 semaines

PRODUITS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES

Hydrosolubles

3-4 semaines

Liposolubles per os (cholécystographie)

3 mois

Produits huileux (ex. bronchographie)

6 -12 mois

Myélographie

2 - 10 ans

Tableau 5

Artefacts et sources d'erreur de la scintigraphie post thérapeutique à l'iode 131

- Reliquats thyroïdiens intensément fixant masquant des foyers ganglionnaires de voisinage.
- Glandes salivaires proches des ganglions métastatiques.
- Kyste alvéolo-dentaire et autres kystes (pleuro péricardique, rénal), ayant piégé l'iodure radioactif
- Contamination par les vomissements, l'urine, les sécrétions nasales, la salive, la transpiration au niveau de la peau, des cheveux, des vêtements.
- Fixation pulmonaire due à une pneumopathie infectieuse ou à des pathologies inflammatoires chroniques.
- Fixation thymique.
- Fixation mammaire.
- Reflux gastro-oesophagien, stagnation de la salive radioactive dans l'oesophage.
- Métaplasie oesophagienne.
- Diverticule oesophagien.

TABLEAU 6

Facteurs modifiant les besoins en hormones thyroïdiennes

AUGMENTATION DES BESOINS

- Par réduction de l'absorption intestinale
 - malabsorption intestinale : maladie coeliaque
 - médicaments : colestestyramine
 - pansements digestifs**
 - sels de fer, de calcium, de magnésium**
 - acide ursodesoxycholique, inhibiteurs de la pompe à protons
- Par augmentation de la clairance métabolique
 - **inducteurs enzymatiques** : phénobarbital, phénytoïnes, rifampicine, imatimib
 - 3^{ème} trimestre de grossesse (désiodase placentaire
 - tumeurs productrices de désiodase (hémangiomes)
- Par augmentation de l'espace de diffusion
 - **prise de poids**
 - **grossesse**
- Par déperdition hormonale
 - syndrome néphrotique
 - hémodialyse
- Par résistance acquise aux hormones thyroïdiennes
 - amiodarone

DIMINUTION DES BESOINS

- **sujet âgé**
- **perte de poids**
- prise d'androgènes
- développement d'une production endogène : **métastases fonctionnelles**