

# Les avancées dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire

## Advances in the management of differentiated thyroid cancer with follicular cell strain

Faouzi Ben Slimène<sup>1</sup>, Aida Mhiri<sup>1</sup>, Moez Ben Ali<sup>2</sup>, Hédia Slimène<sup>3</sup>, Nouzha Ben Raies<sup>4</sup>, Esma Karboua<sup>5</sup>, Martin Schlumberger<sup>6</sup>.

*1- Service médecine nucléaire. Institut Salah Azaiez / université Tunis el Manar/faculté de Médecine de Tunis*

*2-Oncologues sans frontière, France / université Paris sud. France*

*3- Service endocrinologie. La Rabta / université Tunis el Manar/faculté médecine de Tunis*

*4-Service de médecine nucléaire, Hôpital de Rabat, Maroc*

*5-Service d'oncologie, Institut Pierre et Marie Curie Alger, Algérie / université d'Alger*

*6- service médecine nucléaire. Institut Gustave Roussy, Villejuif, France / université Paris sud. France*

### RÉSUMÉ

La prise en charge des nodules et des cancers de la thyroïde évolue. L'objectif général est d'individualiser la prise en charge, en diminuant son agressivité dans les formes à faible risque et au contraire en cherchant de nouvelles voies thérapeutiques en cas de maladie avancée. Cette mise au point détaille les principales avancées récentes dans ce domaine.

### SUMMARY

The management of nodules and thyroid cancer is evolving. The aim is to individualize the treatment, decreasing aggression in the forms low risk and instead seeking new therapeutic options in advanced disease. This update shows the main recent advances in this field.

### Mots-clés

Cancer Différencié Thyroïdien- Folliculaire-Traitement

### Key- words

Differentiated Thyroid Cancer – Follicular - Management

La prise en charge des nodules et des cancers de la thyroïde évolue (1). Cette mise au point détaille les principales avancées récentes dans ce domaine. L'objectif général est d'individualiser la prise en charge, en diminuant son agressivité dans les formes à faible risque et au contraire en cherchant de nouvelles voies thérapeutiques en cas de maladie avancée.

### **Nodule de la thyroïde**

L'échographie permet la mise en évidence de nodules thyroïdiens chez près de la moitié de la population féminine adulte, or environ 5% de ces nodules sont cancéreux et la majorité des cancers de la thyroïde a une évolution très lente (1,2). Il faut donc sélectionner de manière rigoureuse les nodules pour qui la chirurgie peut apporter des bénéfices, et est donc indiquée. 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. La cytoponction doit être effectuée pour tout nodule devant être opéré.

Les nodules de moins de 1cm de diamètre et isolés (sans effraction de la capsule de la thyroïde et sans métastases ganglionnaires) doivent être surveillés par échographie à intervalle de 12-18 mois. La ponction cytologique n'est pas indiquée pour ces nodules <1cm.

Les nodules de plus de 1 cm de diamètre lorsqu'ils sont solides doivent être soumis à une cytoponction à l'aiguille fine, ce qui permet de sélectionner les patients pour la chirurgie et surtout d'éviter une chirurgie inutile chez environ les deux-tiers d'entre eux. Les caractéristiques échographiques d'un nodule solide permettent de préciser les indications de la cytoponction et en cas de nodules multiples de déterminer quels nodules doivent être ponctionnés en priorité : ils comprennent l'existence d'une adénopathie homolatérale suspecte, une taille plus haute que large, une hypoéchogénéité marquée, des contours flous et irréguliers, l'existence de microcalcifications et une vascularisation centrale importante. A l'inverse, une composante kystique importante, l'absence d'hypoéchogénéité et des contours réguliers avec un halo hypoéchogène sont rassurants et dans ces cas seuls les nodules de plus de 2cm peuvent être soumis à une cytoponction. Les nodules spongiformes, l'hyperplasie nodulaire et les nodules totalement kystiques sont bénins (3). Par contre, lorsqu'une décision d'intervention chirurgicale est prise en raison de la taille du nodule (>3-4cm), il est préférable d'effectuer une cytoponction, même si la cytologie est moins fiable, car les résultats de celle-ci vont déterminer le protocole opératoire. La cytoponction est de préférence pratiquée sous guidage échographique par le cytologiste lui-même avec une lecture immédiate, ce qui permet d'assurer un taux de prélèvements insuffisants de moins de 1%. La classification de Bethesda est utilisée pour le

compte-rendu des résultats (4).

Les nodules bénins sont surveillés avec un contrôle échographique tous les 12-18 mois ; un traitement par thyroxine est inutile en l'absence d'hypothyroïdie ; l'augmentation du volume du nodule doit conduire à une nouvelle cytoponction. Les nodules malins et les nodules suspects sont opérés. Les nodules dont la cytologie est indéterminée sont souvent soumis à une deuxième cytoponction quelques mois plus tard, la décision d'opérer ou non devant alors prendre en considération les résultats de la cytologie mais aussi les données de l'échographie, la taille du nodule et l'âge du patient ; dans ces cas, l'intérêt diagnostique d'une signature transcriptomique ou de la recherche de mutations dans le produit de ponction est à l'étude.

### **Le traitement initial**

La chirurgie est le premier geste thérapeutique (1). Elle est pratiquée après cytoponction du nodule et échographie cervicale, et consiste en une thyroïdectomie totale pour tous les nodules malins de plus de 1cm de diamètre. Elle est associée à un curage ganglionnaire thérapeutique en cas de métastases ganglionnaires connues, mais la place du curage prophylactique reste discutée car aucune donnée n'en a montré de bénéfices en cas de cancer de faible risque. En cas de cancer de 1cm ou moins, lorsqu'il est unifocal et isolé sans effraction de la capsule de la thyroïde et sans métastase ganglionnaire, une lobectomie est suffisante.

Après l'intervention chirurgicale, les patients sont traités par l-thyroxine à la dose de 1,6- 2µg/kg de poids et par jour qui doit être 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.

A la suite du traitement chirurgical, le patient est classé dans un des trois groupes pronostiques de risque de décès et de rechute (1,5,6) :

Très faible risque : microcancer de 1cm ou moins sans effraction de la capsule de la thyroïde et sans métastases ganglionnaires (ou avec quelques localisations ganglionnaires péri-thyroïdiennes de moins de 5 mm de diamètre) : le risque de rechute est faible et l'iode 131 n'a pas de bénéfice et ne doit pas être administré

Risque élevé : tumeur thyroïdienne volumineuse ou avec effraction de la capsule de la thyroïde (T3-T4), métastases ganglionnaires multiples et volumineuses ou avec effraction de la capsule ganglionnaire ou siégeant dans les compartiments latéraux ou dans le médiastin, métastases à distance connues, chirurgie incomplète car impossible, ou histologie défavorable : administration d'une activité élevée d'iode 131 (100mCi) après stimulation par rhTSH ou par sevrage prolongé en cas de métastases connues

Risque faible : tous 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 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 le mieux toléré. Deux études prospectives récentes ont montré que l'administration de 30mCi après rhTSH est aussi efficace en termes d'ablation que l'administration d'une activité plus importante (100mCi) après sevrage. Ce protocole permet d'éviter l'hypothyroïdie et maintient donc la qualité de vie, diminue la dose d'irradiation à l'organisme et ainsi diminue le risque d'effets secondaires immédiats et retardés et n'est pas plus cher d'un point de vue sociétal que le sevrage (7,8).

La sélection des patients à faible risque pour l'administration post-opératoire d'iode 131 peut reposer sur l'échographie post-opératoire et sur le dosage de la thyroglobuline, soit après stimulation par rhTSH soit pendant le traitement par L-thyroxine une méthode sensible est utilisée. Les patients qui n'ont pas d'image suspecte sur l'échographie, dont le taux de Tg est indétectable et notamment ceux pour qui le curage ganglionnaire a montré l'absence de métastases ne justifient pas une administration d'iode 131. Chez les autres patients, lorsqu'elle décidée elle doit consister en l'administration de 30mCi après stimulation par la rhTSH.

### Surveillance

La surveillance est basée sur les résultats de l'examen clinique, du dosage de la Tg en utilisant de préférence une technique sensible (9) et de l'échographie cervicale. Le premier bilan significatif permettant d'apprécier les résultats du traitement initial est réalisé 6-12 mois après le traitement initial. A chaque étape, les résultats sont classés dans un des 4 groupes suivants

-Résultats excellents : examen clinique normal, échographie cervicale sans anomalie, taux de Tg indétectable en l'absence d'anticorps anti-Tg : le taux de rechute à long terme est alors <2%, la surveillance peut être allégée avec un dosage annuel du taux de TSH et de Tg et le traitement par l-thyroxine maintient le taux de TSH à une valeur normale entre 0,5-2,5mUI/L. Ces patients peuvent être surveillés en dehors d'un centre hautement spécialisé.

-Persistance d'anomalies biologiques mais sans anomalie morphologique : la surveillance ultérieure va montrer la diminution avec le temps puis la négativation du taux de Tg chez les 2/3 de ces patients qui seront alors considérés comme « résultats excellents ». Chez les autres patients le taux de Tg va augmenter, ce qui annonce en général une rechute morphologique

-Persistance d'anomalies morphologiques : chez ces patients des traitements supplémentaires doivent être envisagés. Ce sont les seuls patients qui ont un risque de décéder par cancer de la thyroïde. 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 dans la loge thyroïdienne, de la persistance d'un taux de Tg décelable mais faible, de la présence d'anticorps anti-Tg. Ces patients doivent être surveillés et ces anomalies vont disparaître avec le temps dans la majorité des patients qui seront alors considérés comme « résultats excellents ».

### Traitement des formes avancées

#### En cas de rechute cervicale

Les patients atteints de rechute cervicale doivent d'abord bénéficier d'un bilan d'extension locale et de la recherche de métastases à distance. Les rechutes ganglionnaires sont souvent diagnostiquées par l'échographie et leur traitement fait appel à l'iode 131 qui est associée à la chirurgie en cas de lésions centimétriques. Le pronostic dépend des facteurs pronostiques initiaux et de l'étendue de la rechute (10,11).

Les rechutes au niveau de la loge thyroïdienne ou avec envahissement de l'axe aéro-digestif sont plus graves. Elles nécessitent un bilan d'extension complet avec imagerie par PET scan au FDG, scannographie avec injection de produit de contraste et IRM, et endoscopie trachéo - bronchique et œsophagienne (avec éventuellement écho-endoscopie) et peuvent justifier un acte chirurgical étendu et parfois délabrant (12). L'irradiation externe peut être indiquée en fonction des résultats de la chirurgie et de l'existence ou non de métastases à distance.

#### En cas de métastases à distance

Un bilan complet est pratiqué pour visualiser toutes les métastases et envisager éventuellement des traitements locaux, et pour prédire le pronostic et la réponse au traitement (13) : ce bilan doit comprendre un examen scannographique du cou et du thorax avec injection de produit de contraste pour visualiser les métastases ganglionnaires au niveau du cou et du médiastin ; le scanner est l'examen le plus sensible pour la mise en évidence de métastases pulmonaires micronodulaires ; un PET scan avec le FDG et en fonction du contexte une imagerie de l'encéphale et du squelette. L'administration d'iode 131 est possible 6 semaines après injection de produit de contraste iodé (12).

Le traitement par L-thyroxine doit maintenir le taux de TSH à une valeur basse ou indétectable ; des gestes

locaux sont envisagés en fonction des symptômes, de la taille des lésions et de leur siège, chirurgie d'exérèse, radiothérapie externe et surtout thermo-ablation par radiofréquence et cryo-ablation qui peut être suivie par l'injection de ciment (14). La thermo-ablation permet souvent le contrôle local de la maladie.

L'iode 131 constitue le traitement systémique le plus utilisé : il consiste en l'administration de 100mCi après stimulation par sevrage prolongé et en l'absence de surcharge en iode. Ce traitement est répété tous les 6 mois pendant deux ans puis tous les ans. Le contrôle de son efficacité repose sur le taux de la Tg, la fixation de l'iode 131 au niveau des lésions métastatiques et sur l'imagerie morphologique par scanner ou IRM. Le traitement est répété en cas de diminution du taux de Tg et des fixations au niveau des métastases et de leur taille selon les critères RECIST. La progression morphologique doit faire considérer le patient comme réfractaire, même en cas de diminution du taux de Tg et de la fixation de l'iode 131.

La fixation d'iode 131 est mise en évidence au niveau des 2/3 des patients. Une rémission complète est observée chez environ 40% des patients dont les métastases fixent l'iode 131, et dans la majorité des cas avec une activité cumulée administrée de 600mCi ou moins. Elle est observée chez les patients jeunes (<40 ans) dont la tumeur thyroïdienne est bien différenciée, ayant des métastases de petite taille et qui fixent l'iode 131 de manière intense mais qui ne fixent pas ou peu le FDG. A l'inverse les patients âgés, ayant une tumeur peu différenciée, des métastases volumineuses et une fixation du FDG importante répondent rarement à l'iode 131 et sont alors considérés réfractaires (12,15).

Les patients réfractaires sont les patients dont les lésions ne fixent pas l'iode 131, soit initialement soit après un ou plusieurs traitements, les patients dont certaines lésions seulement fixent l'iode 131 alors que les autres ne fixent pas, les patients dont les lésions progressent malgré une fixation significative de l'iode 131 à leur niveau. Chez les patients considérés réfractaires, le traitement par iode 131 doit être abandonné (15).

En cas de maladie réfractaire, le traitement par l-thyroxine maintient le taux de TSH à une valeur basse ou indétectable ; en cas de métastases osseuses, un traitement par biphosphonates ou denosumab peut être utile ; des traitements focaux des métastases peuvent être indiqués par leur siège, l'existence de symptômes ou le risque de complication. Des bilans morphologiques sont effectués à intervalles réguliers (en général tous les 4 à 6 mois). Cette surveillance est maintenue en cas de stabilité de la maladie, mais en cas de progression en moins de 12 mois chez des patients dont les lésions sont

>1-2cm, un traitement systémique est envisagé de préférence avant l'apparition de signes et symptômes d'envahissement de l'appareil respiratoire ou digestif (16-18).

Les études récentes ont montré que les inhibiteurs de kinases ont une efficacité dans cette pathologie supérieure à celle de la chimiothérapie cytotoxique et doivent ainsi être utilisés en première ligne. Deux essais de phase 3 ont été réalisés, l'un avec SORAFENIB contre placebo et l'autre avec LENVATINIB contre placebo et ont tous les deux montré un bénéfice significatif sur le taux de survie sans progression. Ces traitements induisent des toxicités et doivent être prolongés aussi longtemps qu'ils apparaissent bénéfiques et que les toxicités demeurent supportables, et ceci est la raison pour réserver leur utilisation aux patients susceptibles d'en bénéficier, et en l'absence de marqueurs prédictifs de réponse de les réserver aux patients dont la maladie est progressive et dont les lésions sont multiples et/ou volumineuses (19,20).

---

## CONCLUSION

---

La prise en charge des cancers de la thyroïde doit être personnalisée, avec deux objectifs : chez les patients à faible risque, l'objectif est d'obtenir d'aussi bons résultats avec des traitements plus limités et moins agressifs ; et à l'inverse chez les patients à risque élevé d'effectuer des traitements initiaux aussi complet que possible, d'intensifier la surveillance et d'améliorer la prise en charge des formes réfractaires. La détermination du statut mutationnel a peu d'intérêt en pratique et actuellement n'est réalisé que dans le cadre de protocoles de recherche. 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, celles de l'administration post-opératoire de l'iode 131 et du traitement supprimeur 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, endocrinologues, médecins nucléaires, chirurgiens et oncologues. La participation des oncologues est indispensable au stade de maladie avancée. Le travail en réseau est la meilleure manière de progresser dans la prise en charge des formes avancées, et ceci est devenu une réalité en France grâce au réseau TUTHYREF (Tumeurs de la Thyroïde Réfractaires) qui est soutenu par l'INCA.

## Références

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 2006; 295: 2164-2167.
3. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 649-55.
4. Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL, 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.
5. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20:1341-9.
6. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013; 23:1401-7.
7. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin-releasing hormone in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1674-85.
8. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Tumeurs de la thyroïde réfractaires 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.
9. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1352-9.
10. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, et al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197: 182-190.
11. Gimm, O, Rath FN, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 252-254.
12. Goshen E, Cohen O, Rotenberg G et al. The clinical impact of 18F-FDG gamma PET in patients with recurrent well differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 959-61.
13. Xing MM, Haugen B, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381: 1058-69.
14. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994;74:1348-54.
15. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Recommendations by an International Expert Panel. *Lancet Diabetes & Endocrinol* 2014; 2: 356-8.
16. Schlumberger M. Prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde. *Annales d'endocrinologie* 2011; 72 (2) : 149-157.
17. Schlumberger M, Elisei R, Elisei R, et al. For the motesanib thyroid cancer study group. Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3794-3801.
18. Hofstijzer H, Heemstra K, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 923-931.
19. Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al. Endocrine malignancies disease oriented group; mayo clinic cancer center; mayo phase 2 consortium. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 962-972.
20. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive, differentiated thyroid cancer *N Engl J Med* 2008; 359: 31-42.