

Les cancers thyroïdiens

Thyroid cancers

G. Andry¹, E. Willemse¹, A. Digonnet¹, C. De Keyser¹, L. Vandeveldel¹, L. Plat², D. Larsimont³, K. Muylle⁴ et M. Lemort⁵

¹Département de Chirurgie, ²Service de Médecine Interne, ³Service d'Anatomo-Pathologie, ⁴Département de Médecine Nucléaire et ⁵Service d'Imagerie Médicale, Institut Jules Bordet

RESUME

Le doublement d'incidence des cancers thyroïdiens, depuis 20 ans est dû à l'accroissement de détection précoce des petites tumeurs papillaires. La mortalité est restée stable (0,05/100.000). Les cancers bien différenciés (papillaire et folliculaire) ont un excellent pronostic de survie à 30 ans (95 % pour la majorité des patients) ; les facteurs qui l'influencent : l'âge, la taille de la tumeur, la présence ou non de métastases à distance, l'envahissement ganglionnaire après l'âge de 45 ans. La chirurgie doit être à visée curative, d'où l'importance de la mise au point pré-opératoire : échographie, cytoponction et IRM des aires cervico-médiastinales pour les grosses tumeurs et/ou suspicion d'adénopathies médiastinales et cervicales. La thyroïdectomie totale est la règle sauf pour une sélection de patients de < 45 ans avec petite tumeur pT1 (lobectomie unilatérale). Le curage ganglionnaire du compartiment central est conseillé (pas d'argument basé sur la médecine factuelle) avec préservation des nerfs récurrents et des glandes parathyroïdes in situ. L'administration d'un traitement ablatif (dose d'Iode 131) doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire pour les patients à risque de récurrence. Le suivi illimité doit être assuré : le dosage de la thyroglobuline après thyroïdectomie totale et dose d'Iode ablatif est la règle, l'avènement de recombinant rhTSH a permis d'éviter les longues périodes de sevrage en hormones thyroïdiennes. Les cancers anaplasiques sont extrêmement agressifs : aucune solution thérapeutique sauf la chirurgie des cas résécables, reconstruction par lambeaux, suivi de chimioradiothérapie. La calcitoninémie dépiste et permet le suivi des cancers médullaires après thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 279-86

ABSTRACT

During the last two decades, the incidence of thyroid cancer has doubled, mainly due to the early detection of small papillary tumors. However, mortality stayed stable (0,05/100.000). Well differentiated cancers (papillary and follicular) demonstrated an excellent survival prognosis (95 % at 30 years for the majority of the patients), factors of prognosis : age, size of the initial tumor, presence (or not) of distant metastases, lymph node involvement (only in patients 45 year or older). Surgery is the main treatment and should be with curative intent, hence the importance of a thorough preoperative work-up : sonography, needle aspiration cytology and MRI of cervicomediatinum for large tumors and/or suspected lymph nodes. Total thyroidectomy is mandatory, excepted for well selected patients with small (pT1) unilateral tumors under the age of 45. Central compartment lymph node clearance is advocated (but not evidence based) with presentation of the recurrent laryngeal nerves and of the parathyroids. Ablation of residual thyroid tissue (Iode 131) should be advocated for patients at high (or intermediary) risk of recurrence, only after multidisciplinary concertation. Unlimited follow-up checking the thyroglobulin serum local after the total thyroidectomy and radioactive ablation, the availability of recombinant rhTSH avoids the withdrawal of thyroid hormones (hypothyroid period). Anaplastic carcinomas are very aggressive, no therapeutic solution, excepted in some selected case for when radical surgery is possible (flap reconstruction) followed by chemoradiation. Calcitoninemia to detect and to follow medullary thyroid cancer after total thyroidectomy and lymph node clearance.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 279-86

Key words : thyroid cancer, surgery, radioactive iodine, imaging

CANCERS BIEN DIFFERENCIÉS : PAPILLAIRES, FOLLICULAIRES

Incidence, mortalité

De 1973 à 2002, l'incidence des cancers thyroïdiens est passée de 3,6/100.000 à 8,7 ($p < 0,001$) et ceci essentiellement par l'accroissement de cancers papillaires qui sont passés respectivement pour ces deux années de 2,7 à 7,7/100.000 ($p < 0,001$). Il est notable que 50 % de cet accroissement est dû à des petites tumeurs inférieures à 1 cm et que 87 % de cet accroissement est dû à des tumeurs allant jusqu'à 2 cm. Ce qui est remarquable, c'est que la mortalité est restée stable à 0,05/100.000 malgré cette augmentation¹. Ceci s'explique par une plus grande fréquence d'exams d'échographies ou de scanners tête et cou pour la mise au point de pathologies diverses comme des traumatismes, des troubles cardiovasculaires, de l'arthrose, etc. Les exams ont pu mettre en évidence des incidentalomes au niveau thyroïdien. Ceux-ci font l'objet d'investigations exhaustives, ce qui entraîne un plus grand nombre d'interventions chirurgicales de la glande thyroïde pour des nodules qui ne révéleront une tumeur maligne qu'environ une fois sur dix. Les petits cancers occultes de la thyroïde qui n'auraient pas été détectés sans ces exams incidents sont révélés par analyse anatomo-pathologique systématique du spécimen de thyroïdectomie et obligent le thérapeute à pratiquer les exams subséquents. Il y a donc une tendance à une survie relative à cinq ans qui est passée successivement de 93 à 94, puis à 97 %, ($p < 0,05$) pour les années 1975-1977, puis 1984-1986 et enfin 1996-2003 respectivement, tandis que la mortalité spécifique est restée stable, passant pour les mêmes périodes de 0,57/100.000 à 0,48, puis à 0,47².

Facteurs de pronostic

L'évolution très lente des tumeurs bien différenciées de la glande thyroïde en dessous de l'âge de 45 ans n'a jamais permis la réalisation des projets d'études prospectives randomisées en raison du nombre important d'individus à y inclure et le nombre de décennies à attendre pour observer les événements (récidives ou décès) lors du suivi³. Pour ces tumeurs, le monde scientifique a donc été contraint de se contenter d'études rétrospectives qui ont dû porter sur de grandes cohortes d'individus avec des délais de suivi allant jusqu'à cinq décennies, et, si possible, des contrôles appariés (" *pair matched* " *analysis*)⁴. Les analyses multifactorielles réalisées sur ces séries ont permis d'établir les facteurs de pronostic dès le diagnostic initial : l'âge, le genre, l'extension tumorale en dehors de la capsule de la glande (ETE : " *Extra Thyroidal Extension* "), la présence éventuelle de métastases à distance, le degré de différenciation histopathologique, ce dernier critère étant assez subjectif puisqu'il dépend de l'expérience du pathologiste qui a fait l'analyse au microscope et

détermine de manière plus ou moins subjective le " *grading* " de la tumeur (degré de différenciation tumorale).

La reproductibilité de la détermination de ce grade soumise à plusieurs pathologistes, pour une même lame histologique, est variable, ce qui rend la validité de ce critère relativement peu fiable⁵. Il va de soi que toutes ces limitations dans l'analyse des faits nous rapportent à une médecine factuelle de degré 4 (" *Evidence based medicine* " : C) et qui ont mené à plusieurs controverses dans le domaine de la thérapeutique vis-à-vis des cancers thyroïdiens différenciés aux différents stades au moment du diagnostic de la maladie. Ces tumeurs ont un bon pronostic en général, en particulier pour les patients d'un âge inférieur ou égal à 45 ans, raison pour laquelle le traitement par stade défini par l'UICC considère qu'aucun patient en dessous de l'âge de 45 ans n'excède le stade II, et encore ce stade II est-il réservé aux patients ayant des métastases à distance lors du diagnostic initial (tableau 1).

Nous reviendrons ultérieurement sur les controverses, en nous concentrant tout d'abord sur ce qu'il y a lieu de faire pour donner au patient un traitement optimal.

Il faut noter qu'un âge inférieur à 18 ans est généralement considéré comme un facteur de moins bon pronostic et devrait être traité à part.

Tableau 1 : Stage grouping TNM – Classification UICC. Cancer thyroïdien papillaire et folliculaire.

< 45 ans			
Stade I	Aucun T	Aucun N	M0
Stade II			M1
≥ 45 ans			
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1-3	N1a	M0
Stade IVA	T1-3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stade IVB	T4b	Aucun N	M0
Stade IVC	Aucun T	Aucun N	M1

Chirurgie

La chirurgie étant le seul traitement de base à visée curative, il est essentiel que cet acte soit réalisé de manière optimale, c'est-à-dire dans un centre de référence où une équipe entraînée est capable de faire face à toutes les situations potentielles.

Evaluation préopératoire

La mise au point d'un nodule thyroïdien suppose en général une échographie préalable avec une cytoponction sous échographie permettant d'orienter le diagnostic. Si la cytologie est suspecte ou douteuse, il est nécessaire d'explorer les aires ganglionnaires à l'échographie afin de pouvoir procéder à l'ablation chirurgicale de ces ganglions suspects, s'il y en a, dans le même temps opératoire initial.

Le dosage préopératoire de la thyroglobuline et de la calcitonine est conseillé afin d'avoir des éléments de référence. La calcitonine sert à dépister les cancers médullaires de la thyroïde (cf. chapitre *infra*).

La chirurgie initiale

Si le diagnostic de malignité est connu ou suspecté par la cytologie, la chirurgie du cancer de la thyroïde est en général une thyroïdectomie totale, sauf dans des cas précis où les patients ont moins de 45 ans et les tumeurs pT1, c'est-à-dire, d'un diamètre n'excédant pas 2 cm, sans effraction de la capsule tumorale, unifocale d'après les renseignements préopératoires de l'échographie. On pourra alors se contenter d'une lobectomie thyroïdienne mais ceci est l'objet de controverses qui seront discutées *infra*.

En cas de thyroïdectomie totale pour suspicion de cancer avéré, ou non, à l'analyse histopathologique extemporanée, un curage ganglionnaire du compartiment central est conseillé bien que cet acte n'ait pas été validé de manière irréfutable par la médecine factuelle (pas de degré d'évidence). Ce geste permet néanmoins d'établir un bon *staging* du status ganglionnaire dans les aires les plus probables de dissémination et d'éviter de devoir retourner chirurgicalement dans un site déjà opéré, ce qui augmenterait notablement les risques de lésions de nerf récurrent et d'hypoparathyroïdie.

Lors du geste initial, la préservation des glandes parathyroïdes est la règle, de préférence " *in situ* " sur leur pédicule vasculaire respectif.

Un curage ganglionnaire d'adénopathies jugées suspectes à l'échographie ou découvertes pendant l'exploration chirurgicale initiale doit faire réaliser un geste de curage ganglionnaire réglé le long des axes jugulo-carotidiens ou dans le creux sus-claviculaire.

La chirurgie complémentaire

Il n'est pas rare qu'un patient soit adressé dans un centre de référence après avoir été opéré dans un autre établissement, le diagnostic de malignité ayant été posé de manière différée. Quatre situations sont assez communes :

- Après exérèse d'une masse cervicale sous anesthésie locale ou générale sans analyse extemporanée, révélant qu'il s'agit d'une métastase ganglionnaire d'un cancer bien différencié de la

thyroïde. Il faut dès lors proposer une échographie pour faire le point de la question du primitif dans la thyroïde et de l'existence d'autres adénopathies. Ensuite, opérer le patient en conséquence selon les lignes énoncées *supra* " la chirurgie initiale ".

- Le patient a eu une lobectomie thyroïdienne, sans examen extemporané du spécimen et on a découvert une tumeur bien différenciée à l'analyse définitive. Si le patient ou la patiente n'a pas 45 ans, s'il n'y a pas de signe échographique de nodule dans le lobe resté en place, ni d'image suspecte de ganglion envahi, on peut se contenter d'une surveillance. Dans tous les autres cas, il faut réintervenir et compléter par une totalisation de thyroïdectomie en préservant les glandes parathyroïdes et réaliser un curage ganglionnaire central sans toutefois mettre en péril les nerfs récurrents. Il est donc conseillé d'opérer muni de loupes grossissantes pour préserver ces structures ; l'utilisation d'un tube endotrachéal muni d'électrodes est conseillé pour " monitoring " des nerfs récurrents.
- Le patient a été opéré d'une thyroïdectomie quasi totale pour un goitre nodulaire bilatéral et on a trouvé un cancer bien différencié uni ou multifocal dans ce goitre à l'analyse définitive. Une échographie complémentaire (ou mieux, une IRM) peut être réalisée pour voir s'il n'y a pas une suspicion d'adénopathie. Si c'est le cas, on réinterviendra chirurgicalement pour exérèse de ces adénopathies en faisant bien attention au compartiment central qui, s'il doit être exploré, le sera de préférence avec des loupes pour respecter les parathyroïdes et les nerfs laryngés inférieurs (récurrents) + monitoring.
- Le patient présente des récurrences ganglionnaires cervicales et/ou médiastinales, plusieurs mois après thyroïdectomie totale, échappant aux traitements par lode 131 ; il faut réintervenir au plus tôt en essayant de préserver le larynx, l'œsophage, un nerf récurrent (ou les 2 si possible), le cas échéant faire une résection de 1 à 4 anneaux trachéaux + anastomose bout à bout. Dans cette situation, l'IRM et le PET-CT sont d'excellents moyens pour cerner l'étendue de la maladie (figure 1a-c, figure 2).
- Quant à la controverse que nous avons évoquée plus haut qui concerne les avantages de la lobectomie thyroïdienne pour des tumeurs bien différenciées chez les patients de faible risque, elle a été bien étayée démontrant la faisabilité de cette technique dans une étude de contrôle appariée (" *pair matched analysis* ")⁴.



Figure 1a : Vue de face, PET au FDG montrant de nombreuses adénopathies cervicomédiastinales dans un site de thyroïdectomie totale, après 2 doses d'Iode 131.



Figure 1b : Même patient que 1a, démontrant de multiples adénopathies cervicales bilatérales et des nodules métastatiques dans la cicatrice.



Figure 1c : Vue transversale du PET-CT, démontrant les nodules métastatiques dans la cicatrice et deux gros conglomérats ganglionnaires paratrachéaux et parœsophagaux.



Figure 2 : IRM en pondération T2 montrant de multiples adénopathies (flèches). Notons que certains nodules, situés dans les tissus cicatriciels de l'intervention précédente, présentent des zones de dégénérescence kystique (pointes de flèches), assez courantes dans les cancers.

Traitement ablatif à l'aide d'une dose d'Iode 131

Objectif du traitement

La but de l'administration d'Iode 131 est de détruire le tissu thyroïdien normal restant (ou reliquat thyroïdien), le plus fréquemment contre les para-

thyroïdes laissées en place et dans les angles crico-trachéaux (endroits sensibles de pénétration des nerfs laryngés inférieurs dans le larynx). Ceci permet en théorie de faciliter la surveillance ultérieure parce que si tout le tissu thyroïdien est détruit, il n'y a plus de thyroglobuline sérique ce qui permettra une surveillance à long terme. L'administration d'Iode 131 peut aussi traiter d'éventuels foyers tumoraux postopératoires micro ou macroscopiques, et l'imagerie de corps entier après l'administration de la dose thérapeutique d'Iode 131 permet de compléter le bilan d'extension, examen très sensible sauf s'il reste des reliquats de tissu thyroïdien normal après la chirurgie initiale au niveau du cou.

Indications

La "totalisation" par l'administration d'une dose d'Iode 131 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, le type histologique et/ou la multifocalité font envisager une maladie résiduelle postopératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure. L'indication de totalisation est fonction du niveau de risque du patient vis-à-vis d'une éventuelle récurrence.

On distingue :

- Les patients à très faible risque (tableau 2) : il s'agit de la moitié des patients, environ, dont le pronostic de survie à 20 ans est de 99 % ; il s'agit de patients de moins de 45 ans, opérés de cancers papillaires ou folliculaires bien différenciés, sans métastase à distance, sans extension extrathyroïdienne lors de l'analyse histopathologique du spécimen chirurgical initial. Ces patients ne doivent pas, en principe, recevoir de traitement à l'Iode 131.
- Les patients à risque intermédiaire : il s'agit d'environ 33 % des patients dont la survie à 20 ans est d'environ 95 % ; il s'agit soit de patients de plus de 45 ans avec cancer papillaire, pas de métastase à distance, tumeur initiale de moins de 4 cm et pas d'extension extrathyroïdienne, soit de patients de moins de 45 ans avec cancer folliculaire bien différencié, opérés d'une tumeur qui peut être plus grande que 4 cm et/ou une extension extrathyroïdienne minimale (pT₃).
- Les patients à haut risque : ceux qui ont plus de 45 ans présentant un cancer folliculaire ou papillaire avec métastases à distance ou extension extrathyroïdienne. Il s'agit de 22 % des patients environ. Leur survie à vingt ans est de 57 %⁶.

Les courbes de survie actuelles de ces différentes catégories de patients sont très démonstratives dans l'étude rétrospective faite au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* à New York (figure 3).

En principe, les patients à très faible risque ne sont pas des candidats pour l'administration d'une dose d'Iode 131 postopératoire tandis que les patients à haut

Tableau 2 : Système de catégorie/risque.

		Facteurs de risque	
Faible risque	45 % des PTS 99 % Survie 20 ans	- Age < 45 ans - CA Papillaire - Pas de métastase à distance - Pas d'extension extra thyroïde	
Haut risque	22 % des PTS 57 % Survie 20 ans	- Age > 45 ans - CA Folliculaires - Métastases à distance - Extension extrathyroïde	
Risque intermédiaire	33 % des PTS 95 % Survie 20 ans	- Age < 45 ans - CA Folliculaire - T > 4 cm - Extension extrathyroïde	- Age ≥ 45 ans - CA Papillaire - Pas de métastase - T ≤ 4 cm - Pas d'extension

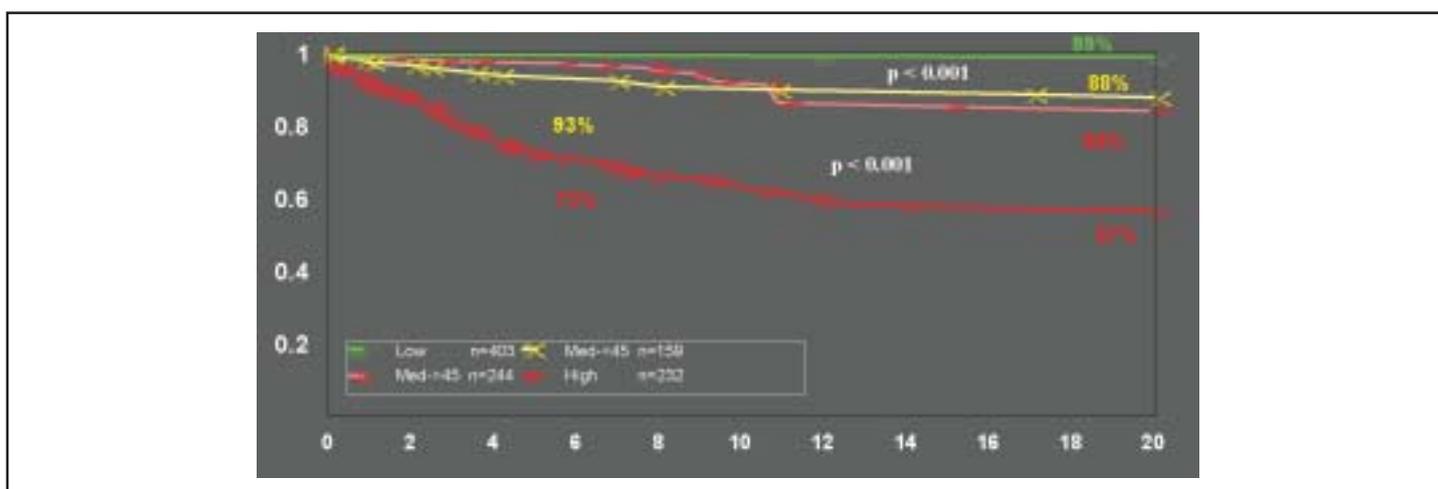


Figure 3 : Courbes de survie actuelles des différentes catégories de patients (Par courtoisie Dr J. Shah, MSKCC) (n = 1.000 patients).

risque le sont indubitablement. Quant aux patients à risque intermédiaire, ils devraient être l'objet de discussions multidisciplinaires et d'une prise de décisions après en avoir informé dûment le patient.

L'administration d'iode 131 pour tous les patients (sauf si papillaires < 1,5 cm) a été prônée à de nombreuses reprises par E.L. Mazzaferri, sur base d'analyses répétées concernant une même cohorte mais progressivement croissante au cours du temps⁷ ; cette politique a mené les écoles américaines à administrer l'iode 131 de manière croissante au cours des décennies, passant de 6 % dans les années septante à 60 % à la fin des années 80, puis cette tendance a décliné jusqu'à 40 % dans les années 2000, ceci notamment grâce à l'analyse d'une cohorte de 2.500 patients des *Mayo Clinics* présentée par Hay ID qui a démontré le peu d'utilité de l'usage systématique de l'administration d'iode radio-actif après toute chirurgie pour tumeur bien différenciée de la glande thyroïde, en particulier dans les groupes de patients à faible risque⁸. Pourtant, la controverse continue sur ce point et les " *guidelines* " européennes ou américaines^{9,10} ont été de plus en plus influencées par une tendance radicale préconisant la chirurgie de thyroïdectomie totale et l'administration quasiment

systématique d'iode 131 pour tous les patients atteints de cette maladie. Néanmoins, les conséquences des périodes de sevrage nécessaires avant l'administration d'iode 131 ont fait l'objet de plusieurs critiques^{11,12} notamment par l'atteinte à la qualité de vie des patients durant toute cette période de sevrage, et de surcroît des articles récents mettent en évidence le risque accru de deuxième cancer chez les patients ayant reçu des doses répétées d'iode 131¹³.

Le bénéfice de l'administration d'iode radioactif à visée ablative après thyroïdectomie est sérieusement remis en question, surtout chez les patients à faible risque de récurrence, lors d'une revue systématique et méta-analyse publiée en 2004 par Sawka *et al.*¹⁴.

Heureusement, l'avènement de recombinants Rh-TSH a permis de proposer une alternative thérapeutique permettant d'éviter le sevrage en hormones thyroïdiennes durant trois semaines avant l'administration d'iode radio-actif ; cette alternative est préconisée et confirmée par de multiples travaux réalisés par Pacini et Schlumberger en Europe, en collaboration avec d'autres centres de Grande-Bretagne et des Etats-Unis¹⁵.

CANCERS ANAPLASIQUES (PEU DIFFERENCIÉS)

Les tumeurs sont dérivées d'épithéliomas bien différenciés (papillaires ou folliculaires) ayant évolué à bas bruit durant des périodes variables et qui se mettent à proliférer rapidement, provoquant des symptômes d'envahissement des structures voisines de la glande thyroïde : nerf récurrent (raucité), œsophage (dysphagie), trachée (hémoptysie, toux). Elles touchent généralement des patients de plus de 60 ans ; la présentation clinique est celle d'une masse centrale du cou souvent fixée, qui se déplace peu à la déglutition, ce qui provoque des inhalations, donc de la toux et des bronchopneumonies. Les adénopathies cervicales régionales sont la règle et souvent coalescentes avec la tumeur primitive. Les métastases à distance sont fréquentes dans les poumons, les os ou le foie. L'exérèse chirurgicale peut être tentée mais elle doit être précédée d'examen de résonance magnétique nucléaire pour bien préciser l'étendue de la résection ; le recours à une reconstruction par lambeau libre ou pédiculé est à prévoir ; une résection laryngée et trachéale est souvent nécessaire. La chirurgie est consolidée par une radiothérapie externe avec ou sans chimiothérapie adjuvante.

Quel que soit le traitement administré, l'évolution est généralement très rapide et le décès survient en quelques mois.

Cancers médullaires (ou tumeur à calcitonine)

Ces cancers représentent environ 10 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens et sont dérivés non pas des cellules folliculaires mais des cellules C dont l'origine embryonnaire est la crête neurale. Ils sont caractérisés par un marqueur sérique spécifique, la calcitonine (hCT, peptide de 32 acides aminés) ; le CEA peut aussi être élevé. On distingue les formes sporadiques qui touchent un individu isolé (environ 2/3 des cas) et les formes héréditaires parmi lesquelles on distingue la forme familiale ("*familial medullary thyroid carcinom*") et les formes MEN ("*Multiple Endocrine Neoplasia*") ; celles-ci sont soit le phénotype MENIIa associant : cancer médullaire thyroïdien, adénome(s) parathyroïdien(s) et phéochromocytome(s), soit le phénotype MENIIb associant : cancer médullaire, phéochromocytome(s) et neurinomes muqueux du tractus gastro-intestinal (cliniquement visibles sur la face interne des lèvres, sur les bords de la langue et sur les conjonctives). Pour ce dernier type, un examen ophtalmique par lampe à fente des nerfs cornéens est préconisé pour mettre en évidence un élargissement de ces nerfs. Ce dernier syndrome associe souvent des anomalies squelettiques et tendineuses avec une hyperlaxité ligamentaire et un habitus marfanoïde. Ce dernier type a un pronostic plus sombre, une morbidité gastro-intestinale se signalant par des diarrhées, de la distension abdominale, des douleurs et un dolichocôlon.

Dans les trois types de maladies héréditaires, les mutations sur le proto-oncogène RET sont à rechercher chez le patient et dans sa famille, des

mutations similaires peuvent être acquises chez des patients en maladie sporadique¹⁶.

Incidence et présentation

Mise au point préopératoire : pour tout nodule thyroïdien, le dosage de calcitonine sérique est conseillé ; si ce peptide est élevé il faut réaliser une ponction cytologique sous échographie thyroïdienne pour préciser le diagnostic. Une échographie rénale évaluera s'il y a ou non un phéochromocytome surrénalien associé qui conditionne la chirurgie d'exérèse préalable pour éviter un accident tensionnel lors de la narcose. Il est assez habituel que les patients soient référés après qu'une biopsie ou qu'une lobectomie thyroïdienne ait été réalisée, démontrant le diagnostic de tumeur médullaire, soit dans le spécimen de thyroïdectomie, soit dans une adénopathie. En effet, les adénopathies cervicales sont beaucoup plus fréquentes dans ce type de tumeur que dans les tumeurs bien différenciées dérivées des cellules folliculaires et, ici, l'envahissement ganglionnaire affecte le pronostic quel que soit l'âge au moment du diagnostic. Il est donc assez fréquent de devoir accueillir des patients pour des chirurgies complémentaires.

Traitement

L'essentiel du traitement de cette maladie est la chirurgie. Une thyroïdectomie totale est la règle car les tumeurs sont fréquemment bilatérales, même sous forme microscopique. Une mise au point préliminaire par échographie du cou permet de détecter des métastases ganglionnaires ; une IRM ou un scanner de la région cervico-thoracique est conseillé car cet examen est plus sensible pour détecter des métastases ganglionnaires surtout le long des chaînes récurrentielles (gouttières trachéo-œsophagiennes). Le curage du compartiment central permet une classification du stade de la tumeur initiale ("*staging*"). En cas de suspicion d'envahissement ganglionnaire dans les chaînes jugulo-carotidiennes ou sus-claviculaires, il est évident qu'un geste de curage ganglionnaire associé doit être appliqué initialement.

Après le traitement chirurgical, un dosage de la calcitonine (et éventuellement du CEA) doit être répété et, en principe, la normalisation de la calcitoninémie indique une cure. Toutefois, un bon nombre de patients auront une calcitoninémie supraliminaire persistante et ceci n'affecte heureusement pas le pronostic à moyen terme (certains patients peuvent vivre plusieurs décennies avec des taux de calcitonine supraliminaire variables et généralement lentement évolutifs au cours du temps)¹⁷.

Pour le traitement adjuvant après chirurgie en cas de suspicion de résidu métastatique, la question non résolue est de localiser la maladie persistante. Malgré les progrès faits en imagerie et notamment avec le PET-CT (à l'ocrotéotide), il est souvent difficile d'identifier les résidus qui sont, en général, de petits

foyers ganglionnaires qui passent inaperçus lors des mises au point.

Dans le cas où le spécimen de résection chirurgicale a montré de nombreuses adénopathies avec effraction capsulaire, il est conseillé de pratiquer une radiothérapie externe complémentaire sur les aires cervico-médiastinales, bien qu'aucune étude n'ait démontré l'efficacité de ce traitement (degré d'évidence IV ou EBM : C) en médecine factuelle¹⁸.

Suivi

Les patients devront être vus tous les 3 mois durant la première année puis tous les six mois avec un dosage sérique de la calcitonine et du CEA ; en cas de nécessité une échographie du cou, en cas de suspicion de récurrence par augmentation de la calcitonine ou du CEA un scan à l'octréotide ou un PET-scan à l'octréotide. Le site le plus fréquent de récurrences se trouve dans les ganglions du cou ; une résonance magnétique nucléaire peut être envisageable pour préciser toute suspicion détectée à la scintigraphie ou à l'échographie du cou en vue d'une intervention chirurgicale d'exérèse ganglionnaire complémentaire.

LYMPHOMES

Incidence et étiopathogénie

Les lymphomes primaires de la thyroïde sont des tumeurs rares (1 à 5 % des tumeurs malignes de la thyroïde, moins de 2 % des lymphomes extra-ganglionnaires). On distingue 2 entités cliniques et pathologiques : les lymphomes de type Malt qui surviennent principalement dans les thyroïdites d'Hashimoto et les lymphomes à cellules B diffuses ou mixtes où un spécimen de lobectomie thyroïdienne est souvent nécessaire (voire une thyroïdectomie totale) pour affirmer un diagnostic en immunohistochimie¹⁹.

Diagnostique et mise au point

La ponction à l'aiguille fine sous écho peut être conseillée, mais une biopsie chirurgicale est souvent nécessaire pour poser un diagnostic bien défini ; une lobectomie thyroïdienne ou thyroïdectomie totale peut être conseillée mais il est préférable de réaliser d'abord une résonance magnétique cervico-médiastinale pour préciser l'extension de la tumeur dans le médiastin supérieur, et évaluer les relations entre la tumeur et les gros vaisseaux du médiastin.

Traitement

La chimiothérapie et la radiothérapie sont les clés du traitement, surtout s'il y a une extension de la lésion aux gros vaisseaux du cou et/ou du médiastin ; néanmoins, si le lymphome est confiné à la thyroïde, une thyroïdectomie totale peut être envisagée en première étape d'un traitement pluridisciplinaire incluant les modalités précitées.

Aucune recommandation basée sur la médecine factuelle ne peut être appliquée et chaque cas doit être l'objet d'une concertation pluridisciplinaire préalable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davies L, Welch H : Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002, *JAMA* 2006 ; 298 : 2164-7
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ : Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 ; 58 : 71-96
3. You YN, Wells SA : Role of surgeons in clinical trials for thyroid cancer. *World J Surg* 2007 ; 31 : 987-95
4. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW : Lobectomy *versus* total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid : a matched-pair analysis. *Am J Surg* 1993 ; 166 : 331-5
5. Asklen LA, Li Volsi VA : Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 1902-8
6. Fuchshuber P, Loree TR, DeLacure MD, Hicks WL Jr : Differentiated thyroid carcinoma : risk group assignment and management controversies. *Oncology* 1998 ; 12 : 99-115
7. Mazzaferri E : Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997 ; 7 : 265-71
8. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR : Managing patients with papillary thyroid carcinoma : insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Transactions of the american clinical and climatological association* 2002 ; 113 : 241-60
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce : European consensus for the management of patient with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 ; 154 : 787-03
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR *et al.* : Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006 ; 16 : 109-42
11. Davids T, Witterick IJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL : Three-week thyroxine withdrawal : a thyroid-specific quality of life study. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 250-3
12. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M *et al.* : Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation with recombinant human thyrotropin : a randomized controlled study. *Clin Endocrinol* 2008 (epub ahead of print)
13. Brown AP, Chen J, Hitchcock J, Szabo A, Schriever DC, Tward JD : The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 504-15
14. Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouweers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC : Clinical review 170. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3668-76
15. Schlumberger M, Ricard M, De Pourville G, Pacini F : How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism* 2007 ; 3 : 641-50
16. Clayman GL, El-Baradie TS : Medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2003 ; 36 : 91-105

17. Cohen MS, Moley JF : Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Int Med* 2003 ; 253 : 616-26
18. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA *et al.* : Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer : memorial sloan-kettering cancer center experience.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009 ; 73 : 795-801
19. Mack LM, Pasieka J : An Evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. *World J Surg* 2007 ; 31 : 978-86

Correspondance et tirés à part :

G. ANDRY
Institut Jules Bordet
Département de Chirurgie
Rue Héger-Bordet 1
1000 Bruxelles
E-mail : guy.andry@bordet.be

Travail reçu le 16 juillet 2009 ; accepté dans sa version définitive le 17 juillet 2009.