

Prise en charge en 2018

Nodules et carcinomes thyroïdiens

Cet article a pour but de résumer les bases des pratiques courantes en oncologie thyroïdienne et de passer en revue les nouveautés récentes ayant un impact sur la prise en charge des nodules et le traitement des cancers thyroïdiens. Dans cet article, nous nous limiterons volontairement aux carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) qui sont le type le plus fréquent.

Der Zweck dieses Artikels ist es, die Grundlagen der aktuellen Praktiken in der Schilddrüsenonkologie zusammenzufassen und die jüngsten Entwicklungen zu überprüfen, die sich auf das Management von Knoten und die Behandlung von Schilddrüsenkrebs auswirken. In diesem Artikel werden wir uns freiwillig auf die differenzierten Schilddrüsenkarzinome beschränken, die der häufigste Typ sind.

Le cancer de la thyroïde représente 1-2% de tous les cancers solides. Il s'agit de la néoplasie endocrinienne la plus fréquente. Son incidence est estimée à 6-18 / 100 000 personnes / année.

On distingue principalement les carcinomes papillaires, folliculaires et oncocytaires, appelés également carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) issus des cellules folliculaires, les carcinomes peu différenciés issus des mêmes cellules et les carcinomes médullaires (CMT) issus des cellules parafolliculaires (cellules C qui produisent la calcitonine). Les carcinomes anaplasiques, les lymphomes ou encore les métastases sont des entités très rares.

Echographie cervicale

Face à l'augmentation de la détection des incidentalomes thyroïdiens, une prise en charge adéquate des nodules thyroïdiens est primordiale et passe avant tout par l'évaluation échographique de ces derniers.

Afin d'éviter le surdiagnostic et surtout le surtraitement de microcarcinomes (< 1 cm) thyroïdiens, il convient de limiter les cytoponctions aux nodules qui présentent des critères échographiques précis, tout en sachant que cette technique d'imagerie est opérateur dépendante. Différentes sociétés savantes ont élaboré des recommandations et des grilles d'évaluations des nodules thyroïdiens. Tous ces modèles tiennent surtout compte de l'aspect du nodule, à savoir son échogénéicité, sa forme, les caractéristiques de ses pourtours, la présence ou l'absence de microcalcifications, d'un envahissement de la capsule thyroïdienne ou des structures anatomiques adjacentes telles que la trachée, l'œsophage, la carotide ou la musculature péri-thyroïdienne. Le but est d'établir un risque de malignité basé sur l'évaluation échographique. Selon ce risque, une cytoponction peut être indiquée à partir d'une certaine taille dont la limite dépend également des caractéristiques échographiques.

L'extension extra-thyroïdienne, les bords clairement infiltratifs et la présence d'adénopathies cervicales métastatiques sont évidemment pathognomoniques de cancer. Un aspect « taller than wide » (dimension antéro-postérieure > dimension transverse) ainsi que la présence de microcalcifications représentent les éléments avec la valeur prédictive positive la plus forte pour les cancers thyroï-



Dr Nathalie
Rouiller
Lausanne



Dr Faiza Lamine
Lausanne



PD Dr Gerasimos
P. Sykiotis
Lausanne

diens. Un nodule entièrement kystique ou spongiforme est considéré quant à lui comme bénin (1).

En 2017, l'European Thyroid Association (ETA) a élaboré un nouveau système d'évaluation échographique des nodules : EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System). En comparaison avec la grille d'évaluation proposée par d'autres sociétés savantes, l'EU-TIRADS est d'une part plus explicite mais d'autre part, elle est plus « laxiste » dans les critères de cytoponction. En effet, l'ETA a revu à la hausse le seuil de taille des nodules à partir duquel la cytoponction est indiquée (2). De plus, les nodules spongiformes n'imposent plus de cytoponction quelle que soit leur taille selon ETA. En résumé les guidelines relatives aux cytoponctions de l'ETA sont plus souples dans le but d'éviter des ponctions abusives ou non-conclusives.

Il n'est pas rare de découvrir fortuitement un incidentalome thyroïdien lors d'un PET CT FDG réalisé par exemple dans le cadre d'un suivi oncologique. Ce nodule doit ensuite être formellement évalué par échographie. S'il présente des critères de malignité ou s'il mesure > 1 cm, il doit être ponctionné. Il est estimé que 30 à 40% des nodules thyroïdiens PET CT FDG positifs s'avèrent malins (3).

Cytologie

La classification cytologique des nodules thyroïdiens est répertoriée selon différents systèmes, le plus fréquemment utilisé étant le système Bethesda qui distingue 6 catégories diagnostic dont le spectre s'étend d'une lésion bénigne (Bethesda II) à une lésion très suspecte ou maligne (Bethesda V, VI respectivement). Lorsque le matériel ponctionné n'est pas suffisant pour poser un diagnostic, que des atypies sont présentes ou qu'une lésion folliculaire est suspectée, il s'agira respectivement d'un Bethesda I, III ou IV.

La nouvelle classification Bethesda a réévalué les risques de malignité pour chaque catégorie en tenant compte d'une nouvelle entité qu'est le NIFTP. Le « encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma without invasion » a été renommé: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature (NIFTP) en raison de son comportement indolent, sans risque de récurrence une fois ôté dans sa totalité. C'est pour cette raison qu'il n'est plus considéré comme une lésion carcinomateuse. Plusieurs critères doivent être remplis pour que ce diagnostic, qui repose sur une analyse anatomopathologique et non cytologique puisse être retenu. Il convient de préciser que même les NIFTP dont la taille est supérieure à 4 cm gardent un comportement

indolent et qu'il n'y a pas lieu de totaliser la thyroïdectomie ou de réaliser un traitement de radiothérapie métabolique (4,5).

L'arrivée sur le marché de panels génétiques permet souvent, en testant la présence ou non de mutations de plusieurs gènes d'orienter le diagnostic et la prise en charge chirurgicale ou conservatrice, lorsque le résultat de la cytoponction n'est pas conclusif. En cas de matériel insuffisant, il est cependant préférable de répéter la ponction avant d'envisager la réalisation d'un panel génétique.

Il faut préciser que l'absence de mutation RAS, RET/PTC, RAX/PPARG ou BRAF ne signifie pas pour autant que la lésion est bénigne. Seule la présence d'une mutation BRAF V600E est associée dans 100% des cas à une lésion maligne. Selon les guidelines de l'ETA, l'absence de mutation de ces gènes ne permet pas de considérer l'absence de malignité d'un nodule (6,7). Ces tests génétiques doivent donc être utilisés avec prudence et ne permettent en aucun cas d'exclure un cancer avec certitude. Des études sur d'autres panels génétiques sont en cours afin de déterminer des mutations discriminantes.

Bilan pré opératoire

Lorsqu'une thyroïdectomie est envisagée, un bilan d'extension cervicale est requis afin de pouvoir anticiper un curage ganglionnaire au besoin, soit prophylactique soit curatif. Le bilan pré opératoire doit comprendre d'une part l'évaluation échographique des ganglions cervicaux et d'autre part, le possible contact du nodule avec la capsule thyroïdienne, l'envahissement de la musculature pérythyroïdienne ou des structures anatomiques adjacentes (trachée, œsophage, carotide). Une évaluation rigoureuse des différents territoires ganglionnaires cervicaux par un opérateur expérimenté doit comporter l'étude de l'aspect des ganglions. La taille moyenne des ganglions varie selon la localisation de ces derniers, les plus volumineux étant classiquement retrouvés dans les territoires supérieurs. La présence de calcifications au sein du ganglion, d'une échogénéicité similaire à celle de la thyroïde, d'un aspect kystique ou l'absence de hile vascularisé sont des signes suspects d'une atteinte métastatique. Ces ganglions doivent donc être ponctionnés. Il est recommandé, outre l'analyse cytologique, de doser la thyroglobuline (Tg) dans le liquide de rinçage de l'aiguille, la présence de la Tg signant une localisation secondaire du cancer thyroïdien différencié. Par analogie, la présence de calcitonine au sein d'un ganglion cervical signe une atteinte métastatique d'un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT).

L'intérêt d'établir si une extension extrathyroïdienne est présente réside d'une part dans le choix de la chirurgie thyroïdienne (hémithyroïdectomie versus thyroïdectomie totale, discuté ci-dessous) mais également dans l'indication à un curage ganglionnaire réalisé dans le même temps opératoire en cas d'extension macroscopique. Plusieurs aspects échographiques tels que des nodules qui possèdent une longue portion de leur périmètre en contact avec la capsule thyroïdienne, un nodule aux bords mal délimités joutant la capsule, une distorsion de cette dernière ou encore une empreinte sur la trachée sont suspects d'une extension extrathyroïdienne. Si un ou plusieurs de ces éléments sont présents, le risque d'une extension extrathyroïdienne est d'environ 50%, ce qui devrait motiver la réalisation d'une thyroïdectomie totale. Par contre, si ces éléments sont absents, il n'y a pas de risque d'extension extrathyroïdienne, une lobectomie serait alors raisonnable pour des nodules de < 3-4 cm.

Il n'y a pas lieu de réaliser, de routine, un bilan d'extension à distance du cou, sauf dans des cas bien précis, par exemple, lorsque la tumeur primaire semble localement invasive ou en présence de multiples ou volumineux ganglions prouvés comme étant métastatiques. Un CT thoracique pourra alors servir à évaluer l'indication à un curage

médiastinal dans le même temps que la chirurgie cervicale. Le reste du traitement initial (chirurgie et radiothérapie métabolique à l'iode 131) ne sera pas impacté, même en présence de métastases à distance.

Traitement chirurgical

Face à un nodule thyroïdien suspect pour une lésion folliculaire (Bethesda IV) et bien que la plupart de ces nodules soient bénins, seule une chirurgie permet d'asseoir le diagnostic, par l'étude notamment de l'intégrité de la capsule du nodule et de ses vaisseaux. Il est donc recommandé de réaliser une hémithyroïdectomie et au besoin, de totaliser la thyroïdectomie dans un second temps selon le résultat anatomopathologique.

Pour les nodules suspects de malignité (Bethesda V) ou malins (Bethesda VI) dont la taille est inférieure à 4 cm, sans extension extrathyroïdienne documentée et sans atteinte ganglionnaire, une lobectomie seule peut suffire, limitant ainsi les risques opératoires et notamment les hypoparathyroïdismes ou les répercussions sur les cordes vocales.

Ce propos doit être nuancé par une récente étude rétrospective qui visait à identifier des facteurs de risque de bilatéralité pour des tumeurs < 4 cm, pour lesquelles une totalisation de la thyroïdectomie serait alors recommandée. Il en ressort que, outre une mutation BRAF, une extension extrathyroïdienne ou une atteinte ganglionnaire, la multifocalité représentait aussi un facteur de risque pour développer un carcinome dans le lobe controlatéral. Cependant, le concept de multifocalité n'est pas bien défini dans cette étude qui ne précise pas le nombre de foyers ni la taille de ces derniers (8).

La mortalité des microcarcinomes (< 1 cm) est de l'ordre de 0.3% avec un risque de récurrence de 1 à 5%. Dans ces cas de très bon pronostic, une surveillance attentive et active (ultrason cervical/6 mois) peut être proposée à la place d'une chirurgie dans des circonstances bien précises: absence d'anamnèse familiale, absence d'antécédent d'irradiation cervicale dans l'enfance, âge > 40 ans, absence d'atteinte ganglionnaire, lésion à distance de la capsule ou de la trachée, absence d'adénopathie suspecte. En effet, si la surveillance active devait révéler une augmentation du volume du nodule, la chirurgie « différée » n'entraînerait pas de modification du pronostic ou d'impact en termes de mortalité. Cette attitude doit être discutée et partagée entre le patient et le soignant.

Un curage ganglionnaire n'est pas recommandé d'office dans la prise en charge des CDT, y compris pour le territoire central (VI) qui comprend la loge de thyroïdectomie. En cas de dépassement de la capsule thyroïdienne, un curage central est alors recommandé, ce territoire étant difficile à évaluer échographiquement lorsque la thyroïde est en place. Ce curage est alors prophylactique, par opposition au curage des autres territoires où il est nécessaire de documenter une métastatisation avant de réaliser un curage.

Les territoires jugulocarotidiens (IIA, III et IV) sont en général opérés ensemble si l'un des territoires contient un ganglion malin. Les territoires cervicaux plus éloignés de la thyroïde (I, IIB, V) bénéficieront d'un curage seulement si un ganglion métastatique y est décelé en pré opératoire.

Staging du cancer

La 7^e édition du TNM a été révisée pour les CDT avec comme principaux changements dans la 8^e édition, le relèvement du cut off de l'âge de 45 à 55 ans au moment du diagnostic et le changement de la définition du T3 et du N1a/N1b.

Est donc considéré à présent comme un T3: une tumeur de plus de 4 cm (T3a), ou toute tumeur présentant une extension dans la muscu-

lature périthyroïdienne (T3b). Une extension extracapsulaire au sein du tissu adipeux par exemple, sans atteinte de la musculature périthyroïdienne n'est plus considérée comme un T3, le T est dans ce cas établi en fonction de la taille de la tumeur. Il faut rappeler que les stades T4a et T4b ne prennent pas en compte l'extension au niveau de la musculature périthyroïdienne mais au niveau des structures adjacentes (par exemple: larynx, nerfs, vaisseaux). Le stade N1a intéresse à présent les territoires VI et VII, qu'ils soient situés du côté de la tumeur ou de l'autre côté de la trachée. N1b comprend les autres territoires. En résumé, cette nouvelle classification revoit à la baisse le stade de la majorité des patients et donc le risque oncologique qui s'y rapporte (9).

Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant n'est pas systématiquement recommandé pour tous les CDT. Selon plusieurs critères tels que la taille (T), la présence d'invasions lymphovasculaires, le nombre et la taille des ganglions métastatiques ou encore l'invasion des tissus périthyroïdiens, le risque de récurrence est déterminé comme bas (récurrence < 5-10%), intermédiaire (récurrence < 20-30%) ou élevé (récurrence > 30%). Les CDT à bas risque de récurrence ne nécessitent pas de traitement adjuvant.

En cas de risque de récurrence intermédiaire ou élevé, un traitement adjuvant par radiothérapie métabolique à l'iode 131 est recommandé. En fin de traitement, une scintigraphie à l'iode (avec examen SPECT/CT) avec ou sans PET/CT-FDG est réalisée, permettant de définir la présence ou non d'un résidu thyroïdien post opératoire et d'éventuelles captations à distance. En fonction du degré de différenciation des cellules cancéreuses, ces dernières seront plus ou moins iodophiles. Une métastase iodophile sera traitée par un nouveau traitement radiométrabolique dans la plupart des cas. En cas d'atteinte ganglionnaire cervicale d'une taille > 1 cm, la chirurgie ou la radiothérapie externe sera alors préférée.

Le suivi d'un CDT est réalisé par un spécialiste, initialement chaque 3 puis 6 mois puis annuellement et comprend un contrôle clinique, bio-

logique et ultrasonographique. Il s'agira de doser la thyroglobuline qui sert de marqueur tumoral et de mesurer le taux d'anticorps antithyroglobuline qui, s'il est positif, risque d'interférer avec la méthode de dosage de la thyroglobuline et sous-estimer son taux. Les ganglions cervicaux seront examinés cliniquement et par ultrason à la recherche d'une récurrence régionale. En fonction de la réponse oncologique biologique et structurelle, la cible de TSH sera adaptée, une TSH insuffisamment freinée étant à risque de stimuler d'éventuelles cellules tumorales. Dans des cas particuliers, un traitement systémique par TKI (inhibiteur de tyrosines kinases) peut être envisagé, à savoir, une maladie réfractaire à l'iode de volume important (foyers > 1-2 cm) et qui progresse significativement selon RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) sans possibilité de recours à un traitement local. Le recours à ce type de traitement qui n'est pas dénué d'effets indésirables est discuté de façon multidisciplinaire. Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) approuvés en Suisse et ailleurs pour le traitement des CDT sont le lenvatinib et le sorafenib. Le selumetinib et le dabrafenib ont montré un intérêt dans la possibilité de resensibiliser à l'iode une tumeur jugée non iodophile (8). De plus, le cabozantinib, TKI (inhibiteur de c-MET, RET, VEGFR), déjà approuvé pour le CMT a montré un effet cliniquement significatif tant sur la survie sans progression (12.7 mois) que sur la survie totale (34 mois) (10).

Dr Nathalie Rouiller

Dr Faiza Lamine

PD Dr Gerasimos P. Sykiotis, PhD

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, département de médecine interne
Avenue de la Sallaz 8, 1011 Lausanne
Nathalie.Rouiller@chuv.ch

+ **Interessenskonflikt:** Les auteurs ont déclaré de n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Take-Home Message

- ◆ Die jüngste Literatur betont die Bedeutung einer rigorosen Auswahl von Knötchen, die eine Zytopunktion erfordern, um insbesondere die Überdiagnose von Mikrokarzinomen zu begrenzen. Die Bewertung nach EU-TIRADS ermöglicht einen einfachen und systematischen Ansatz.
- ◆ Die aktuellen Gen-Panels sind noch nicht ausreichend diskriminierend, mit Ausnahme der BRAF V600E-Mutation, die, falls vorhanden, auf eine Malignität hinweist.
- ◆ Das onkologische Risiko, das mit den verschiedenen Kategorien zytologischer Diagnosen verbunden ist, wurde durch die Integration des NIFPT reduziert, dessen Verhalten träge ist.
- ◆ Die perioperative Beurteilung erfordert eine Bewertung der Lymphknoten sowie der möglichen Auswirkungen des Knötchens auf benachbarte Strukturen, um dem Patienten die am besten geeignete Operation vorzuschlagen. Unter bestimmten Bedingungen können Krebserkrankungen von < 4 cm allein durch Lobektomie behandelt werden.
- ◆ MicroCDTs können in bestimmten Situationen (bei gut ausgewählten Patienten) ohne sofortige Operation ultraschallunterstützt verfolgt werden.
- ◆ Eine Lobektomie ist ausreichend, wenn die Knötchen weniger als 3-4 cm lang sind und nicht die oben genannten Ultraschallkriterien erfüllen.
- ◆ Bei Krebserkrankungen mit mittlerem oder hohem Risiko wird eine totale Schilddrüsenentfernung mit anschließender radiometabolischer Behandlung mit Jod 131 empfohlen.
- ◆ Systemische Behandlungen mit TKI sollten nur für bestimmte Fälle reserviert werden, die fachübergreifend diskutiert werden. Angesichts einer metastasierenden Erkrankung, die auf Jod zurückgreift und nach RECIST stabil bleibt, sollten nicht von vornherein systemische Behandlungen vorgeschlagen werden. Auch die aktive Überwachung ist vertretbar.

Message à retenir

- ◆ La littérature récente insiste sur l'importance de sélectionner rigoureusement les nodules qui nécessitent une cytoponction afin de limiter le surdiagnostic de microcarcinomes notamment. L'évaluation selon EU-TIRADS permet une approche simple et systématique.
- ◆ Les panels génétiques actuels ne sont pas encore assez discriminants, hormis en ce qui concerne la mutation BRAF V600E, qui, si elle est présente, signe une malignité.
- ◆ Le risque oncologique lié aux différentes catégories de diagnostics cytologiques a été revu à la baisse, en intégrant le NIFPT dont le comportement est indolent.
- ◆ Le bilan péropératoire nécessite une évaluation des ganglions ainsi que du possible impact du nodule sur les structures adjacentes afin de proposer au patient la chirurgie la plus appropriée. Sous certaines conditions, les cancers de < 4 cm peuvent être traités par lobectomie seule.
- ◆ Les microCDT peuvent, dans des situations particulières (chez des patients bien sélectionnés), être suivis échographiquement sans avoir recours d'emblée à une chirurgie.
- ◆ Une lobectomie suffit lorsque le nodule mesure moins de 3-4 cm et ne présente pas de critères échographiques détaillés ci-dessus.
- ◆ Dans des cas de cancers de risque intermédiaire ou élevé, une thyroïdectomie totale suivie d'un traitement radiométrabolique à l'iode 131 est recommandé.
- ◆ Les traitements systémiques par TKI ne doivent être réservés qu'à certains cas particuliers, discutés de façon pluridisciplinaire. Face à une maladie métastatique, réfractaire à l'iode, qui reste stable selon RECIST, les traitements systémiques ne doivent pas être d'emblée proposés. Un suivi actif se défend autant.