



Le cancer de la thyroïde



Edition actualisée :
janvier 2017



Le cancer de la thyroïde

SOMMAIRE

> L'EXAMEN DE LA THYROÏDE	4
> Comment fonctionne la thyroïde	4
> Les instruments du diagnostic	6
> LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE	9
> Nodules et cancers thyroïdiens	9
> L'intervention chirurgicale	11
> Le traitement par la thyroxine	13
> Les multiples fonctions de l'iode	14
> Le contrôle de la guérison	16
> Le traitement des récidives	17
> DONNÉES STATISTIQUES	19
> Épidémiologie – Facteurs de risque	19
> Classification des cancers de la thyroïde	20
> Facteurs pronostiques	21
> Index	24
> Adresses utiles	25
> La Ligue contre le cancer	27

Ce livret a été préparé par le professeur **Martin Schlumberger**, chef du Service de Médecine Nucléaire,

ainsi que le **Dr Amandine Berdelou**, médecin du réseau TUTHYREF à Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris, à Villejuif (94).

> Des conférences récentes entre médecins spécialistes de la thyroïde en Europe et aux États-Unis ont établi des recommandations pour la prise en charge des nodules et des cancers thyroïdiens.

> La rédaction de ce livret tient compte de ces nouvelles recommandations.

Coordination : **Marie LANTA**

2

Introduction

Vous venez d'apprendre que vous avez un ou plusieurs nodules et peut-être un cancer de la thyroïde. Ce livret, conçu pour vous et pour vos proches, rassemble des informations qui doivent vous permettre de mieux comprendre les examens utilisés pour le diagnostic initial, la nature des traitements qui sont mis en œuvre en cas de cancer, de même que les examens effectués lors de vos bilans de santé après traitement. Ces examens permettront de réagir efficacement en cas de récurrence.

L'incidence du cancer de la thyroïde augmente régulièrement depuis le début des années 80. Alors que l'on compte chaque année, en France, environ 40 000 cancers du sein et à peu près autant de cancers de la prostate, le nombre de cancers de la thyroïde est en augmentation : environ 10 000 par an. Mais cette augmentation est liée à la découverte de micro-cancers d'excellent pronostic, par le dépistage notamment par l'échographie. Ces micro-cancers représentent actuellement plus de la moitié des cancers de la thyroïde, et pourtant s'ils n'avaient pas été diagnostiqués, la plupart n'évolueraient pas en cancer clinique.

Des progrès importants ont été accomplis, tant dans les techniques de diagnostic, beaucoup plus sensibles et plus précises qu'auparavant, que dans les techniques thérapeutiques. Il en est de même pour le suivi après le traitement initial.

Le traitement implique l'ablation de la thyroïde par une intervention chirurgicale, parfois complétée par l'administration d'iode 131. Cette ablation impose par la suite de prendre tous les jours un médicament qui remplace la production naturelle des hormones thyroïdiennes.

Le taux de guérison dépasse 90 % et les récurrences sont peu fréquentes.

3

L'EXAMEN DE LA THYROÏDE

COMMENT FONCTIONNE LA THYROÏDE ?

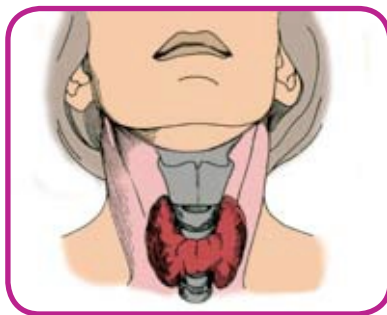
LES TROIS ORGANES CONCERNÉS

Pour comprendre comment fonctionne la thyroïde, il faut en fait décrire trois organes distincts qui travaillent en étroite coordination: la thyroïde, l'hypophyse et l'hypothalamus.

La thyroïde est située à la base du cou, sous le larynx et en avant de la trachée. Elle est formée par deux lobes, reliés par une partie plus fine, appelée isthme. Chez l'adulte son poids est de 15 à 20 grammes.

La thyroïde est une glande endocrine, ce qui signifie qu'elle sécrète des substances particulières : les hormones. Les hormones thyroïdiennes interviennent chez l'embryon et le jeune enfant dans le développement du système nerveux et dans la croissance. À tous les âges de la vie, elles contribuent au bon fonctionnement de nombreux organes.

L'hypophyse est également une glande endocrine, située dans une petite cavité osseuse de la base du crâne. Elle sécrète différentes hormones dont une, la thyrostimuline ou TSH, agit directement sur le fonctionnement de la thyroïde.



La thyroïde et ses deux lobes

L'hypothalamus, enfin, est la région du cerveau, proche de l'hypophyse, qui commande le fonctionnement de cette glande.

Dans un organisme en bonne santé, ces trois organes, thyroïde, hypophyse et hypothalamus, fonctionnent harmonieusement pour que la production hormonale de la thyroïde soit parfaitement adaptée.

LES QUATRE HORMONES DE BASE

Quatre hormones interviennent dans le fonctionnement de la thyroïde. Pour simplifier, nous les désignerons dans ce livret par leur sigle : T4, T3, TRH et TSH.

Les hormones T4 et T3 (leurs noms complets sont thyroxine pour T4 et tri-iodothyronine pour T3) sont pro-

L'EXAMEN DE LA THYROÏDE

duites par la thyroïde. Pour former ces hormones, qui sont riches en iode, la thyroïde concentre l'iode présent dans le sang et l'incorpore dans une protéine, la thyroglobuline. C'est dans cette protéine que les hormones T4 et T3 sont fabriquées. L'iode étant nécessaire à leur formation, notre alimentation doit apporter chaque jour plus d'un dixième de milligramme d'iode.

L'hormone TRH, produite par l'hypothalamus, agit sur l'hypophyse, qui secrète à son tour la **TSH**, dont le rôle est fondamental : cette hormone, dont le nom complet est thyroïdostimuline, règle le taux de sécrétion des hormones thyroïdiennes.

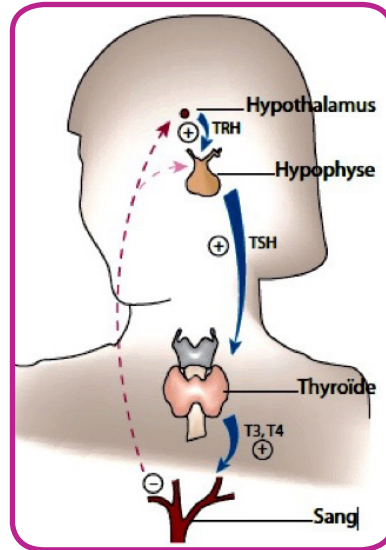
UN RÉGLAGE SUBTIL POUR UN BON FONCTIONNEMENT

La TSH agit de la façon suivante :

> si la production des hormones thyroïdiennes (T4 et T3) est insuffisante, il y en a peu dans le sang : l'hypothalamus et l'hypophyse réagissent alors et l'hypophyse secrète davantage de TSH, dont le taux dans le sang sera élevé, ce qui va stimuler la thyroïde pour qu'elle produise une plus grande quantité d'hormones thyroïdiennes ;

> si la production de T4 et T3 est trop forte, il y en a trop dans le sang : l'hypothalamus et l'hypophyse vont réagir pour freiner la production de TSH, dont le taux dans le sang sera bas, ce qui va ralentir la formation des hormones thyroïdiennes.

LES DYSFONCTIONNEMENTS DE LA THYROÏDE



Un mauvais fonctionnement de la thyroïde entraîne des troubles très variés, étant donné les multiples fonctions des hormones thyroïdiennes.

Les anomalies courantes dans la production des hormones thyroïdiennes sont :

> **l'hypothyroïdie**, si la production d'hormones thyroïdiennes est insuffisante ; elle se traduit par une sorte de mise au ralenti de certaines fonctions : perte de mémoire, humeur dépressive, fatigue, frilosité, constipation, ralentissement du rythme cardiaque ;

5

L'EXAMEN DE LA THYROÏDE

> **l'hyperthyroïdie**, si la production d'hormones thyroïdiennes est excessive ; elle provoque des phénomènes inverses : nervosité, agressivité, sueurs, diarrhées, palpitations et accélération du rythme cardiaque.

Les anomalies dans les dimensions de la thyroïde sont :

> **le goitre**, augmentation parfois très prononcée du volume de la thyroïde ;

> **le nodule**, augmentation localisée du volume thyroïdien sous forme de petites boules plus fermes.

LES INSTRUMENTS DU DIAGNOSTIC

Les médecins peuvent faire appel à toute une série d'examens pour affiner leur diagnostic et préciser les anomalies éventuelles observées dans votre thyroïde.

LA PALPATION DU COU

C'est le premier examen, le plus simple, le plus direct. Le médecin va pouvoir, en appliquant les doigts de ses deux mains sur la base de votre cou, apprécier les caractéristiques de la thyroïde et déceler un goitre ou la présence de nodules.

L'ANALYSE DU SANG

La prise de sang permet d'effectuer le dosage des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et de la TSH, afin de déceler d'éventuelles anomalies dans la production de ces hormones.

On dose parfois aussi d'autres substances, comme la calcitonine, hormone sécrétée par les cellules de la thyroïde qui sont à l'origine du cancer médullaire (cf. p. 21). Le dosage de la thyroglobuline n'est pratiqué qu'après le traitement chirurgical initial d'un cancer différencié de la thyroïde.

L'ÉCHOGRAPHIE

L'échographie cervicale est un examen du cou qui utilise des ultrasons pour obtenir des informations de première importance sur les nodules présents dans

L'EXAMEN DE LA THYROÏDE



Examen scintigraphique de la thyroïde

la thyroïde : nombre, dimensions, contenu solide ou liquide, et différentes autres caractéristiques qui permettent d'évaluer le risque de cancer pour chaque nodule (c'est la classification TI-RADS) et donc l'intérêt d'une cytoponction de ce nodule. L'échographie permet également d'examiner les chaînes ganglionnaires du cou. Les résultats sont notés sur un schéma. Cet examen, indolore et sans danger, ne nécessite pas de produit radioactif et peut être répété.

LA PONCTION À L'AIGUILLE FINE

Il s'agit de prélever des cellules du nodule à l'aide d'une aiguille fine. Le produit de la ponction est étalé sur des lames de verre pour analyse au microscope (*cytologie*). Cet examen est peu

douloureux et sans danger. Il se fait sous contrôle échographique pour être sûr de bien positionner l'aiguille dans le nodule. Cet examen permet de s'assurer du caractère le plus souvent bénin d'un nodule ou de diagnostiquer plus rarement un cancer.

LA SCINTIGRAPHIE THYROÏDIENNE

Cet examen consiste à injecter par voie intraveineuse un produit radioactif (isotope du technétium ou de l'iode), qui se fixe préférentiellement dans la thyroïde.

Le patient est ensuite allongé sur le dos et un instrument de détection (*gamma-caméra*), placé au-dessus du cou, détecte les rayonnements émis par le produit radioactif.

7

L'EXAMEN DE LA THYROÏDE

Sur l'image obtenue, on peut distinguer les nodules dits chauds ou froids, selon qu'ils fixent ou non l'isotope radioactif. Cet examen permet de rechercher un nodule chaud qui fixe l'isotope radioactif et qui est bénin.

Ces nodules chauds sont hyperfonctionnels, c'est-à-dire qu'ils fabriquent trop d'hormones thyroïdiennes et sont donc responsables d'une hyperthyroïdie dont la première manifestation biologique est la diminution du taux de TSH.

Par contre, les nodules froids sont les plus fréquents et cet examen scintigraphique n'apporte alors aucune donnée en faveur d'un nodule bénin ou d'un cancer.

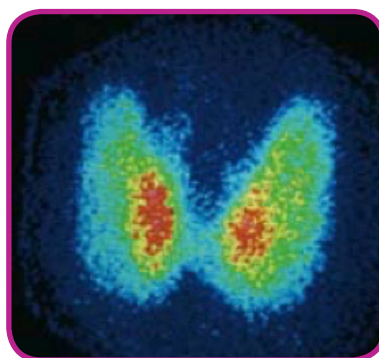
La scintigraphie n'est donc pratiquée qu'en cas de suspicion de nodule hyperfonctionnel, suggéré par la baisse du taux sanguin de la TSH. L'examen est indolore et ne provoque ni allergie ni malaise.

Quelques remarques cependant :

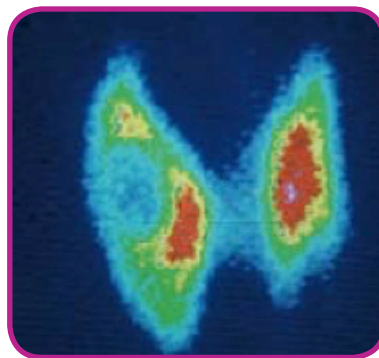
> un délai de 6 semaines est nécessaire entre une exploration radiologique utilisant un produit de contraste iodé et cet examen ;

> la dose d'irradiation délivrée à l'organisme est faible et sans danger ; toutefois, les femmes doivent signaler au médecin si elles sont enceintes, si elles ont un retard de règles ou si elles allaitent, car par prudence l'examen sera alors différé ;

> cette scintigraphie limitée à la thyroïde ne doit pas être confondue avec l'examen scintigraphique du corps entier qui est souvent effectué après le traitement chirurgical, comme on le verra plus loin.



Scintigraphie thyroïdienne normale



Scintigraphie montrant (à gauche de l'image) un nodule froid

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

NODULES ET CANCERS THYROÏDIENS

La plupart des cancers de la thyroïde se manifestent sous forme de nodules, mais plus de 95 % des nodules thyroïdiens sont bénins. Il faut donc bien distinguer les nodules, qui sont fréquents, et les cancers, beaucoup plus rares. Parmi les cancers, plus de 90 % sont des cancers différenciés parmi lesquels on distingue deux formes, le cancer papillaire et le cancer folliculaire, qui peuvent être traités de façon très efficace. C'est le diagnostic et le traitement de ces cancers différenciés qui seront d'abord évoqués. On reviendra plus loin sur le traitement des autres formes plus rares de cancers thyroïdiens.

LA DÉCOUVERTE D'UN NODULE

C'est la détection d'un nodule qui conduit presque toujours à un examen plus approfondi de la thyroïde pour rechercher s'il s'agit ou non d'un cancer. Un nodule peut être découvert de diverses façons :

- > par la présence à la partie inférieure du cou d'une « boule » qui est mobile pendant la déglutition mais ne provoque aucune gêne et paraît banale ;
- > de plus en plus souvent par la découverte fortuite d'un nodule de

petite dimension lors d'un examen d'imagerie médicale pratiqué pour d'autres motifs (échographie cervicale, examen Doppler) ;

- > parfois, par la présence d'un ganglion dans le cou, par l'augmentation de volume d'un goitre connu ou encore par la modification de la voix qui devient rauque.

Il n'y a le plus souvent aucune altération de l'état général.

LE NODULE SANS RISQUE

Les premiers examens comportent l'examen clinique, avec **palpation du cou** et recherche des éléments de suspicion (tels que antécédents familiaux de cancer thyroïdien ou traitement avec des rayonnements pendant l'enfance), puis le **dosage de la TSH** et l'**échographie cervicale** qui permettent une première caractérisation du nodule.

Si le nodule mesure moins de 1 cm de diamètre, et en l'absence d'éléments cliniques défavorables, aucun examen supplémentaire n'est à envisager. On sait aujourd'hui que le risque de cancer est alors faible et que même s'il s'agit d'une forme maligne, les risques d'évolution à long terme sont faibles, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Il suffira de prévoir un nouvel examen

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE



Sonde d'échographie appliquée sur le cou du patient

échographique 12 à 24 mois plus tard pour vérifier l'absence d'évolution du nodule.

LA DÉTECTION D'UN CANCER THYROÏDIEN

Si l'on juge utile de poursuivre les investigations, l'étape suivante est la **ponction à l'aide d'une aiguille fine** (*cytoponction*). Elle s'adresse aux nodules qui sont solides et mesurent plus de 1cm de diamètre. Les aiguilles utilisées sont très fines et l'effet ressenti lors de cet examen est analogue à celui qui est provoqué par une prise de sang. L'examen au microscope des cellules prélevées par cette ponction (*cytologie*) peut aboutir à trois résultats :

> bénin : le risque de cancer est très

faible, et une surveillance est suffisante ;

> indéterminé : le risque de cancer est de 20 % environ ;

> malin : le risque de cancer est élevé, supérieur à 95 %.

La terminologie de Bethesda permet de classer le résultat de l'analyse cytologique en fonction du risque de cancer.

Environ 5% à 20 % des cytologies ne permettent pas de conclure sur la nature du nodule, car la quantité de cellules prélevées est insuffisante pour un diagnostic, ce qui conduit à répéter la ponction et en cas de nouvel échec à considérer, par prudence, l'exérèse chirurgicale du nodule. La même attitude est préconisée en cas de cytologie indéterminée.

Il faut noter que l'on fait aujourd'hui moins souvent appel à la **scintigraphie** thyroïdienne car cet examen apporte peu d'informations complémentaires, sauf dans deux cas :

> si le taux de TSH est bas, une scintigraphie est effectuée, car le nodule peut être « chaud » ; les nodules chauds sont presque toujours bénins, mais ils peuvent provoquer une hyperthyroïdie et justifient donc un traitement ;

> en cas de goitre multinodulaire, la scintigraphie précise quels nodules sont chauds et quels nodules sont froids et peut ainsi guider les autres explorations (cytoponction).

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

En cas de nodules de grandes dimensions, d'augmentation progressive du volume d'un nodule, ou bien entendu quand le résultat de la cytologie est suspect d'être « malin », il faut procéder à son traitement.

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

Le traitement du cancer de la thyroïde avéré implique plusieurs étapes successives.

La chirurgie constitue la première étape. Le chirurgien procède à une thyroïdectomie totale, c'est-à-dire à l'ablation de toute la glande thyroïde lorsque la tumeur mesure plus de 1cm de diamètre. C'est en effet le moyen le plus sûr d'éviter toute extension de la tumeur et de faciliter les traitements complémentaires et le suivi ultérieur.

La prise de thyroxine (T4) est ensuite nécessaire pour compenser l'absence de thyroïde.

L'utilisation de l'iode 131 après l'intervention chirurgicale est parfois utile, pour les raisons suivantes : l'iode 131 permet de voir s'il persiste quelques résidus thyroïdiens normaux et surtout si des tissus thyroïdiens cancéreux, appelés métastases, n'ont pas migré en dehors de la thyroïde vers d'autres parties du corps. L'iode 131 est un isotope radioactif de l'iode, qui est à la fois un moyen d'observation et un moyen de traitement de ces tissus. L'iode 131 est administré après stimulation par la

TSH, celle-ci étant obtenue après une hypothyroïdie prolongée ou après injections de rhTSH «TSH recombinante humaine»(cf. p. 14).

L'INTERVENTION CHIRURGICALE

LES GESTES CHIRURGICAUX

La thyroïdectomie totale, c'est-à-dire l'ablation de toute la glande thyroïde est aujourd'hui l'intervention chirurgicale recommandée pour les tumeurs malignes avérées de plus de 1cm de diamètre, l'objectif étant l'élimination de tous les tissus thyroïdiens. On minimise ainsi le risque de rechute de la tumeur et l'on facilite les traitements complémentaires et le suivi ultérieur.

Il y a 2 exceptions :

> En cas de cancer thyroïdien de moins d'un centimètre, en l'absence de critères péjoratifs, une surveillance peut être proposée sans chirurgie.

> En cas de cancer thyroïdien de moins d'un centimètre, si une intervention chirurgicale est pratiquée, une lobectomie (exérèse d'un seul lobe) est suffisante.

L'intervention chirurgicale se déroule sous anesthésie générale avec intubation pour permettre la respiration du patient. Elle n'entraîne pas de perte sanguine notable et n'exige donc pas de transfusion de sang. L'incision se

11

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

fait à la base du cou, horizontalement. La durée de l'intervention est de une à deux heures.

L'exérèse par robot chirurgical est en cours d'évaluation et n'est pas recommandée en routine.

En cas de cancer papillaire avéré, on procède, le plus souvent, en même temps à un curage ganglionnaire : les ganglions situés autour de la glande thyroïde et qui constituent le compartiment central du cou sont enlevés par l'incision horizontale de la thyroïdecomie. Dans certains cas, le curage doit être étendu à la partie latérale du cou, ce qui implique de prolonger l'incision.

Au cours de l'acte chirurgical, on peut procéder à une analyse au microscope des tissus suspects pour conforter ou compléter le diagnostic initial qui a motivé la décision d'intervention (analyse extemporanée). Dans tous les cas, les tissus prélevés feront l'objet d'une analyse plus poussée qui prendra quelques jours.

La durée d'hospitalisation est de 1 à 3 jours.

Il faut noter qu'en cas de nodule dont la cytologie est suspecte ou bénigne, la chirurgie initiale peut consister en une lobectomie, c'est-à-dire qu'elle se limite à l'ablation d'un seul lobe de la thyroïde. Si par la suite le diagnostic de cancer est établi lors de l'analyse des tissus enlevés, le protocole exposé précédemment est appliqué, ce qui

peut comprendre une nouvelle intervention chirurgicale.

LES COMPLICATIONS ÉVENTUELLES

Les risques de complications sont d'abord ceux qui sont liés à toute intervention chirurgicale (infection, hémorragie). S'y ajoutent des complications spécifiques dues à la présence, derrière chaque lobe de la thyroïde, du nerf récurrent et des glandes parathyroïdes.

Le nerf récurrent est le nerf moteur de la corde vocale. L'intervention peut parfois entraîner une paralysie inflammatoire, liée au traumatisme de la dissection et la voix peut devenir rauque et faible pendant quelques semaines. Les atteintes définitives sont rares.

Les glandes parathyroïdes, qui contrôlent le métabolisme du calcium, sont également exposées. En cas de perturbation de leur fonctionnement, il peut devenir nécessaire de prendre du calcium et des analogues de la vitamine D (traitement le plus souvent limité à quelques mois).

Du point de vue esthétique, la cicatrisation se fait en général dans de bonnes conditions.

L'aspect définitif est obtenu le plus souvent au bout d'environ 6 mois.

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

LE TRAITEMENT PAR LA THYROXINE

LES HORMONES THYROÏDIENNES DE SYNTHÈSE

Après l'ablation de la thyroïde, il faut faire face à une situation nouvelle où l'organisme n'est plus alimenté de façon naturelle en hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes sont au nombre de deux, la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3). Il suffit en général de prendre la T4, car celle-ci est normalement transformée par l'organisme en T3.

La thyroxine agit très progressivement et sa durée d'action est suffisamment longue pour qu'on puisse se contenter d'une seule prise quotidienne, le matin, à jeun avec un verre d'eau, au moins 20 minutes avant le petit déjeuner. En effet, l'absorption de la thyroxine par le tube digestif est diminuée d'un tiers par la présence d'aliments.

Le médicament le plus couramment prescrit se présente sous forme de comprimés permettant de choisir le dosage nécessaire, de 25 à 200 microgrammes, par palier de 25 microgrammes. La dose dépend essentiellement de l'âge et du poids du patient. Il faut parfois quelques tâtonnements avant de trouver le bon dosage mais, une fois ajusté, il peut rester fixe pendant des années.

En cas de grossesse, si possible, il faut s'assurer que la dose de thyroxine est

adaptée avant le début de la grossesse. La dose de thyroxine devra être augmentée dès le diagnostic de grossesse.

LA SURVEILLANCE DU TAUX DE TSH

Puisqu'il s'agit de rétablir un équilibre hormonal satisfaisant, on doit le contrôler par le dosage dans le sang de la TSH car l'hypophyse, qui secrète cette hormone, continue à fonctionner comme si la glande thyroïde était encore en place, et le dosage de la TSH reflète l'équilibre hormonal. On distingue alors deux situations :

> si l'on estime qu'il persiste un risque de récurrence de la maladie, il faut maintenir la TSH à un niveau très bas, car la TSH a pour vocation de développer l'activité et la croissance des tissus thyroïdiens, ce qu'il faut éviter ; ceci implique donc des doses plus élevées de T4 pour réduire l'activité de l'hypophyse (il s'agit d'un traitement « frénateur ») ;

> s'il n'y a pas de risque particulier, on peut, après s'être assuré de la guérison, utiliser des doses de T4 plus faibles pour maintenir le taux de TSH à un niveau considéré comme normal (il s'agit d'un traitement « substitutif »). L'équilibre hormonal s'établit lentement, et la TSH est dosée 2 à 3 mois environ après le début du traitement par thyroxine ou après chaque modification de dose. Lorsque l'équilibre hormonal est obtenu, un contrôle

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

annuel de la TSH est suffisant.

En cas de grossesse, le bilan hormonal doit être surveillé de façon rapprochée.

LES MULTIPLES FONCTIONS DE L'IODE 131

L'ADMINISTRATION POST-OPÉRATOIRE DE L'IODE 131

L'iode 131 est un isotope radioactif qui émet des rayonnements en se désintégrant. À l'intérieur de l'organisme, il se comporte de la même façon que l'iode stable qui se trouve dans la nature et se fixe dans les tissus thyroïdiens normaux et du cancer. Les rayonnements émis permettent à la fois de localiser les tissus thyroïdiens et d'agir localement pour les détruire.

Ainsi, l'administration d'iode 131 après chirurgie de la thyroïde a trois objectifs :

> détruire les tissus thyroïdiens normaux qui peuvent subsister après la

chirurgie : c'est l'ablation ;

> détruire les cellules cancéreuses restantes, qui peuvent se trouver au niveau du cou ou dans d'autres parties du corps ; on diminue ainsi le risque de récurrence ;

> permettre de pratiquer 2 à 5 jours plus tard un examen scintigraphique du corps entier de haute sensibilité, pour contrôler l'absence de foyer tumoral résiduel.

Ce traitement n'est pas effectué lorsque le risque de récurrence est faible après chirurgie complète.

NÉCESSITÉ D'UNE PRÉPARATION AVANT LA PRISE D'IODE 131

Pour que l'administration d'iode 131 soit efficace, il faut veiller à obtenir une fixation importante de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien grâce à sa stimulation intense par la TSH, réalisée par l'une des deux méthodes suivantes :

> ou bien l'on met l'organisme en état de manque d'hormone thyroï-

14

Le cancer de la
thyroïde



Examen scintigraphique du corps entier avec l'iode 131

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

dienne en maintenant une **hypothyroïdie** pendant un mois après la chirurgie : le patient ne doit alors prendre aucun traitement hormonal thyroïdien et le taux sanguin de TSH va s'élever (c'est la défrénation) ; cette période d'attente peut être mal vécue, les symptômes de l'hypothyroïdie se manifestant de façon désagréable (par exemple frilosité, constipation, prise de poids, ralentissement psychomoteur pouvant conduire à l'incapacité de travailler ou de conduire un véhicule) ;

> ou bien on utilise un médicament, la **rhTSH** ou « TSH recombinante humaine » ; ce médicament, issu de la biotechnologie, permet d'obtenir le même effet sans interrompre le traitement par la thyroxine ; l'utilisation de ce produit, qui est administré par injections intramusculaires, deux jours consécutifs, permet d'éviter une hypothyroïdie et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients.

Pendant les 15 jours qui précèdent l'administration de l'iode 131, il est recommandé de limiter l'introduction d'iode dans l'organisme en renonçant par exemple aux fruits de mer ou au sel iodé dans la nourriture ou en évitant certains médicaments (antiseptiques à base d'iode) ou produits de contraste iodés ou cosmétiques, afin de favoriser au moment de l'examen

la concentration de l'iode radioactif par les cellules thyroïdiennes restantes.

MESURES DE RADIOPROTECTION

Comme pour tous les produits radioactifs, l'utilisation de l'iode 131 nécessite des précautions. Pour le traitement par l'iode 131, ces précautions doivent être renforcées car la quantité de radioactivité utilisée est importante, et il est nécessaire de veiller à la protection du personnel et de vos proches, ainsi qu'au respect de l'environnement*.

Pendant quelques jours, vous serez hospitalisé seul dans une chambre équipée d'installations sanitaires particulières pour recueillir les urines radioactives. Vous ne pourrez pas recevoir de visites de vos proches, mais le personnel passera dans votre chambre plusieurs fois par jour. Cet isolement est destiné à protéger votre entourage d'une irradiation inutile. Lorsque vous quitterez l'hôpital, il n'y aura plus de risque d'exposition de vos proches et des mesures de radioprotection adaptées à votre situation vous seront indiquées (notamment, éviter les contacts rapprochés avec les jeunes enfants et les femmes enceintes).

Au départ, la gélule d'iode radioactif est apportée dans un récipient protégé

* L'activité d'iode 131 administrée est de 1100 à 3700 MBq. Le mégabecquerel (MBq) correspond à un million de becquerels, un million de désintégrations par seconde.

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

gé par du plomb. Il faut être à jeun trois heures avant la prise. Une boisson chaude non laiteuse est alors proposée pour favoriser l'absorption du produit radioactif, puis vous resterez à jeun pendant 3 heures.

Par la suite, il vous sera conseillé de boire abondamment pour favoriser l'élimination urinaire et limiter la rétention d'iode radioactif par les tissus sains, et de mâcher chewing-gum et bonbons acidulés tout en buvant de l'eau citronnée pour entretenir la salivation et protéger les glandes salivaires. La perte de goût est fréquente mais transitoire.

Après 2 à 5 jours, un examen scintigraphique du corps entier sera réalisé après une douche avec lavage minutieux des cheveux et un changement de vêtements. L'examen dure environ une heure pour permettre de balayer lentement tout le corps de la tête aux pieds.

Les études effectuées n'ont pas montré de risque cancérigène ni génétique associé à un traitement par l'iode radioactif. Cependant, l'iode 131, rappelons-le, ne doit pas être administré aux femmes enceintes. De même, un délai d'au moins 6 mois après traitement doit être respecté avant d'engager une grossesse.

LE CONTRÔLE DE LA GUÉRISON

LA SURVEILLANCE INITIALE

La surveillance est indispensable. Elle présente d'abord l'avantage, quand tous les signaux sont positifs, de rassurer le patient, de permettre une diminution de la dose de thyroxine et d'alléger la surveillance ultérieure. Mais surtout, la précocité de détection d'une récurrence éventuelle augmente très fortement l'efficacité des traitements à venir et donc les chances de guérison définitive.

Le premier examen de contrôle est celui qui a été décrit à la page précédente. C'est l'examen scintigraphique du corps entier auquel on procède 2 à 5 jours après l'administration post-opératoire d'iode 131. Il a pour but de vérifier l'absence de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne.

LE CONTRÔLE APRÈS UN AN

En l'absence de foyer tumoral connu, un bilan de guérison est pratiqué 9 à 12 mois après le traitement initial. Il comprend une échographie cervicale qui examine la loge thyroïdienne et les chaînes ganglionnaires cervicales et un dosage de la thyroglobuline et des anticorps anti-thyroglobuline sous thyroxine.

En effet, la thyroglobuline n'est produite que par le tissu thyroïdien qu'il

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

soit normal ou tumoral. Lorsque le tissu thyroïdien normal a été détruit entièrement après traitement par l'iode 131, le taux de thyroglobuline est indétectable s'il n'y a pas de foyer tumoral. Pour s'en assurer et en cas de doute, on peut augmenter sa sensibilité de détection en stimulant la production de thyroglobuline par la rhTSH.

Lorsque ces deux examens sont normaux, le risque de récurrence est très faible, même si les facteurs pronostiques initiaux n'étaient pas tous favorables. On contrôle le traitement par thyroxine, l'objectif étant alors l'obtention d'un taux de TSH situé dans la zone normale classique. La surveillance ultérieure est annuelle, mais doit par prudence être maintenue toute la vie.

Si au contraire l'examen révèle une anomalie échographique ou une élévation du taux de la thyroglobuline, d'autres explorations sont pratiquées pour localiser les foyers tumoraux et les traiter de manière appropriée.

Les dilatations ganglionnaires bénignes (hyperplasies) sont fréquentes dans le cou et doivent être distinguées des ganglions dits métastatiques. Le diagnostic repose sur plusieurs arguments, tels que leur siège, leur taille, leurs caractéristiques échographiques, leur persistance. En cas de suspicion, on procède à une ponction à l'aiguille fine, effectuée sous contrôle échographique suivie d'un

examen cytologique et du dosage de la thyroglobuline dans le produit de ponction. Cet examen permettra de connaître la nature du ganglion.

Pour les patients qui n'ont pas eu de traitement par l'iode 131 après la chirurgie parce que leur pronostic était très favorable, la surveillance comprend, sous thyroxine, 9 à 12 mois après l'intervention initiale, la pratique d'une échographie cervicale et d'un dosage de thyroglobuline, sans préparation particulière. En l'absence d'anomalie, la surveillance ultérieure se limite à un dosage annuel de la thyroglobuline, sous thyroxine.

LE TRAITEMENT DES RÉCIDIVES

La réapparition de tumeurs cancéreuses peut se produire dans la région du cou – on parle alors de **récidives cervicales** – ou dans des régions éloignées – on parle alors de **métastases à distance**.

LES RÉCIDIVES CERVICALES

Les récurrences cervicales se produisent surtout en cas de maladie initiale étendue avec tumeur thyroïdienne de volume important ou de métastases ganglionnaires multiples, ou encore si l'intervention chirurgicale initiale n'a pas pu éliminer totalement les tissus thyroïdiens.

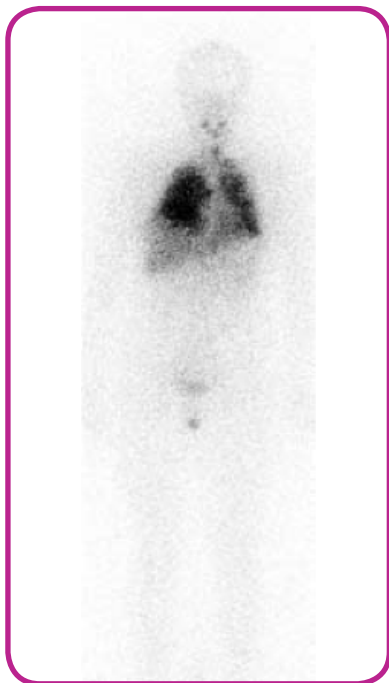
Les récurrences cervicales siègent en général au niveau des ganglions du cou

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA THYROÏDE

et sont mises en évidence par palpation ou par échographie.

Le traitement repose sur l'iode 131, si celui-ci se fixe efficacement au niveau de la récurrence, et sur la chirurgie en cas de récurrence de grande dimension ou qui persiste après traitement par l'iode 131.

LES MÉTASTASES À DISTANCE



des os. Les autres sites sont rares. En cas de fixation de l'iode 131 par ces métastases, le traitement consiste à administrer de fortes quantités d'iode 131 tous les 6 à 12 mois. Ce traitement est très efficace en cas de métastases de petites dimensions survenant chez les sujets âgés de moins de 45 ans et atteints de cancer bien différencié. En cas de métastases osseuses, le traitement par l'iode 131 est associé à la chirurgie, lorsqu'elle est possible, à la radiothérapie externe ou à des traitements locaux par voie trans-cutanée et radioguidés.

La chimiothérapie cytotoxique est rarement indiquée. En cas de résistance au traitement par l'iode 131, d'autres techniques peuvent être utilisées (thérapeutiques moléculaires ciblées). Ces nouvelles molécules sont administrées par voie orale et bloquent une anomalie spécifique à la cellule cancéreuse.

18

Examen scintigraphique du corps entier montrant des métastases dans les deux poumons qui fixent l'iode 131

Les métastases à distance de cancer de la thyroïde siègent presque toujours au niveau des poumons ou

ÉPIDÉMIOLOGIE – FACTEURS DE RISQUE

LA FRÉQUENCE DES NODULES

Les nodules de la thyroïde sont très fréquents. Ils sont 2 à 3 fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, dans la population féminine adulte, ils sont mis en évidence par la palpation chez 4 à 7 % des sujets, mais l'échographie, qui permet de détecter des nodules de petites dimensions, de diamètre inférieur à 5 mm, permet d'en observer chez plus de 50 % des femmes de plus de 50 ans.

Parmi ces nodules, environ 95 % sont bénins et 5 % sont des cancers. L'exploration de ces nodules doit sélectionner ceux pour lesquels un traitement est justifié.

Le nombre des cancers de la thyroïde découverts chaque année en France est d'environ 10 000. Ce nombre augmente régulièrement depuis 1970. Cette augmentation, observée dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis, est liée essentiellement à l'amélioration des pratiques médicales qui permet le dépistage de petites tumeurs. La plupart de ces petits cancers ne vont pas évoluer s'ils ne sont pas traités, et ceci doit amener à ne pas explorer les nodules de moins de 1cm de diamètre et, en cas de cancer papillaire à proposer une surveillance active avec contrôle échographique régulier avec chirurgie

en cas de progression comme alternative à une chirurgie immédiate.

LIEN AVEC UNE EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS

Dans la plupart des cas, et comme pour la majorité des cancers, on ignore ce qui a provoqué l'apparition d'un cancer de thyroïde. Le seul cas où une origine peut être clairement établie est celui d'une irradiation du cou pendant l'enfance, soit accidentelle, soit pour soigner une autre maladie.

Seuls les enfants âgés de moins de 15 ans lors de l'irradiation de la thyroïde sont sensibles à l'action cancérigène des radiations, et chez ces enfants le risque est d'autant plus grand que la dose de radiations a été plus forte et que l'enfant est plus jeune lors de l'exposition. Les nodules apparaissent une dizaine d'années après l'irradiation, mais parfois beaucoup plus tard. Ce risque n'est démontré que pour des doses d'irradiation supérieures à 100 mGy (le milligray est une unité qui permet de mesurer les doses de radiations reçues par les tissus), ce qui est bien supérieur à la dose d'irradiation délivrée par des examens radiologiques ou scintigraphiques classiques.

LES ACCIDENTS DE TCHERNOBYL ET DE FUKUSHIMA

La contamination liée à l'accident de Tchernobyl en 1986 a provoqué une augmentation importante du nombre

LES DONNEES STATISTIQUES

de cancers de la thyroïde chez les enfants contaminés de Biélorussie, d'Ukraine et de Russie. Sur les 2 millions d'enfants dont la thyroïde a été irradiée à la suite de l'accident, on a observé jusqu'en 2015 environ 7 000 cancers. Chez ces enfants, dont 80 % avaient moins de 5 ans lors de l'accident, la thyroïde avait reçu des doses de plusieurs centaines de mGy. En France, la contamination a été beaucoup plus faible, la dose d'irradiation à la thyroïde des enfants ayant très rarement dépassé une dizaine de mGy, aucun effet sanitaire ne lui est attribué.

L'accident de Fukushima en mars 2011 n'a provoqué qu'une faible irradiation de la thyroïde, en raison de l'apport alimentaire en iode élevé et grâce aux mesures prises lors de l'accident pour la protection des populations : confinement, restrictions alimentaires et évacuation. Aucune augmentation des cancers cliniques de la thyroïde n'a été observée dans les populations contaminées à un âge inférieur à 18 ans.

LE CONTEXTE FAMILIAL

Entre 3 et 5 % des patients atteints d'un cancer de la thyroïde ont un parent qui est lui-même atteint d'un cancer de la thyroïde. La survenue de plusieurs cancers de la thyroïde dans une même famille peut être liée à des facteurs génétiques de prédisposition ou à des facteurs d'environnement, par exemple alimentaires. Les

membres de la famille d'un patient atteint d'un cancer de la thyroïde peuvent faire vérifier l'état de leur thyroïde par un examen clinique ou échographique.

CLASSIFICATION DES CANCERS DE LA THYROÏDE

La grande majorité des tumeurs de la thyroïde se développe à partir des cellules folliculaires. Environ 95 % de ces tumeurs sont bénignes et sont soit des kystes liquides soit des tumeurs solides appelées adénomes.

Environ 5 % des tumeurs de la thyroïde sont des cancers. La plupart des cancers conservent au microscope un aspect qui ressemble à celui du tissu thyroïdien normal et certaines propriétés des cellules folliculaires normales, notamment la production de la thyroglobuline et la fixation de l'iode radioactif, et pour ces raisons sont appelés cancers différenciés. L'examen au microscope permet de distinguer deux types principaux de cancers différenciés : les cancers papillaires et les cancers folliculaires.

LES CANCERS PAPILLAIRES

Les cancers papillaires sont de loin les plus fréquents. Les cellules ont des noyaux dont les caractéristiques permettent de les reconnaître sur la cytologie. Ils sont souvent multifocaux. Les métastases sont essentiellement ganglionnaires et se développent

20

LES DONNEES STATISTIQUES

d'abord dans les ganglions proches de la thyroïde puis dans les ganglions plus éloignés. Les métastases à distance sont rares et siègent au niveau des poumons. Les cancers papillaires de sous types vésiculaires bien limités sans signe d'invasion qui ont longtemps été traités comme des cancers thyroïdiens sont considérés actuellement comme des tumeurs bénignes.

LES CANCERS FOLLICULAIRES

Les cancers folliculaires (également appelés cancers vésiculaires) sont moins fréquents. Il peut être difficile, même à l'examen au microscope de les différencier des adénomes folliculaires. Les métastases ganglionnaires sont rares. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent au niveau du squelette et des poumons.

Le traitement des cancers papillaires et folliculaires repose sur la chirurgie et l'iode radioactif, comme cela a été indiqué dans ce livret. Ces cancers, généralement peu agressifs, ont une évolution lente.

LES CANCERS PEU DIFFÉRENCIÉS ET CANCERS ANAPLASIQUES

Un cancer peu différencié conserve peu de caractéristiques fonctionnelles, la fixation de l'iode radioactif étant absente et la production de thyroglobuline faible. Ils ont souvent une évolution peu favorable avec des rechutes fréquentes.

Lorsque cette perte est complète,

on parle de cancer indifférencié ou anaplasique. Ces cancers surviennent souvent chez des sujets âgés et sont graves. Ils sont heureusement très rares. Leur traitement repose sur la chirurgie et sur l'association de chimiothérapie et de radiothérapie.

LES CANCERS MÉDULLAIRES

Il s'agit d'un cancer rare développé à partir de cellules particulières de la thyroïde, les cellules C. Ces cancers produisent la calcitonine et ne fixent pas l'iode 131. Ils sont héréditaires dans un quart des cas. Leur traitement repose sur la chirurgie.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Le pronostic des cancers de la thyroïde est globalement excellent. Il dépend des facteurs suivants :

- > l'âge lors du traitement initial, la maladie étant souvent plus sérieuse lorsque le sujet est âgé de plus de 45 ans lors du diagnostic ;
- > le type de cancer, la maladie étant moins grave pour les cancers différenciés, papillaires et folliculaires, et au contraire plus grave pour les cancers peu différenciés ;
- > le développement plus ou moins avancé de la maladie, qui se manifeste par la taille de la tumeur, par son extension éventuelle au-delà de la thyroïde et par l'existence ou non de métastases ganglionnaires et de métastases à distance.

LES DONNEES STATISTIQUES

Schématiquement, le pronostic est excellent pour les tumeurs de moins de 1 cm ou micro-cancers, il est le plus souvent favorable pour les tumeurs de 1 à 4 cm, mais il est plus sérieux pour les tumeurs volumineuses de plus de 4 cm. On comprend que la maladie soit plus grave quand elle est plus étendue. Cependant, si l'existence de métastases ganglionnaires en cas de cancer papillaire augmente le risque de récurrence, elle n'altère pas l'espérance de vie.

Ces facteurs pronostiques initiaux permettent lors du traitement initial d'estimer la probabilité de guérison définitive et le risque de récurrence. Le pronostic peut être modifié en fonction des constatations ultérieures.

Les récurrences cervicales surviennent chez environ 15 % des patients, plus souvent en cas de grosse tumeur ou d'envahissement ganglionnaire important. Dans leur grande majorité, les récurrences peuvent être traitées et guéries.

Les métastases à distance surviennent chez 5 à 10 % des patients. Les résultats du traitement par l'iode 131 sont favorables chez les patients âgés de moins de 45 ans atteints de métastases de petites dimensions qui fixent l'iode 131. Les autres patients peuvent être traités par la chirurgie, la radiothérapie externe et depuis peu par les thérapies moléculaires ciblées.

Plus de 85 % des patients atteints de cancer papillaire ou folliculaire, lors-

qu'ils sont jeunes et porteurs d'une maladie peu étendue, ont une espérance de vie identique à celle de la population générale. Leur surveillance régulière doit toutefois être maintenue toute la vie pour contrôler le traitement hormonal. À l'opposé, mais c'est plus rare, si les patients sont âgés, porteurs d'une tumeur volumineuse avec extension locale, et si le cancer est du type peu différencié, le risque d'évolution ultérieure est plus important et les récurrences lorsqu'elles surviennent sont plus graves.

Ces éléments statistiques sont donnés à titre indicatif, chaque cas étant particulier. Retenons que le pronostic du cancer de la thyroïde est globalement excellent.

THÉRAPIES CIBLÉES

Les thérapies ciblées sont récentes. Deux molécules, le sorafenib et le lenvatinib ont l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de traitements oraux, pris chaque jour à domicile, et dont les cibles sont à la fois les cellules tumorales et celles des vaisseaux de la tumeur. Leur efficacité paraît meilleure que celle de la chimiothérapie cytotoxique et leur prescription est recommandée en première intention chez les patients atteints de métastases progressives de cancer de la thyroïde et dans deux circonstances : soit métastases d'un cancer différencié ou peu différencié de la thyroïde et qui est réfractaire au traitement par l'iode 131;

LES DONNEES STATISTIQUES

soit métastases d'un cancer médullaire de la thyroïde. Dans ces deux cas, l'indication d'un traitement est posée en cas de métastases volumineuses et progressives. Leur toxicité est notable, mais elle peut être contrôlée par des traitements symptomatiques ou par la diminution des doses. D'autres molécules sont prescrites de préférence dans le cadre de protocoles prospectifs (thérapies ciblées, chimiothérapie, immunothérapie...). Plusieurs essais sont en cours en France dans le cadre du réseau TUTHYREF.

RÉSEAU TUTHYREF

Réseau de 29 centres qui prennent en charge les cancers de la thyroïde réfractaires et qui sont répartis sur tout le territoire. Leur but est d'améliorer la prise en charge de ces cancers sur place et de faciliter leur accès à l'innovation. Ce réseau a été labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2007, en 2009, puis en 2015. Tous les centres français participants aux essais prospectifs font partie de ce réseau. Une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) de recours nationale est organisée 2 fois par mois par web conférence et permet les décisions collégiales. De plus, ce réseau organise des recherches multicentriques sur cette pathologie.

23

Le cancer de la
thyroïde

Index

- Calcitonine, page 6
- Cancer folliculaire, page 21
- Cancer papillaire, page 9
- Cancer anaplasique, page 21
- Cancer différencié, page 9
- Cancer vésiculaire, page 21
- Cancer Médullaire, page 21
- Chirurgie, page 11
- Contrôle de guérison, page 16
- Curage ganglionnaire, page 11
- Cytologie, page 7
- Défréination, page 14
- Échographie, page 6
- Échographie cervicale, page 10
- Facteurs de risque, page 18
- Facteurs pronostiques, page 21
- Ganglions, page 11
- Ganglions métastatiques, page 17
- Glandes parathyroïdes, page 12
- Goitre, page 6
- Hormones thyroïdiennes, pages 4 - 12
- Hyperthyroïdie, page 6
- Hypophyse, page 4
- Hypothalamus, page 4
- Hypothyroïdie, page 6
- Iode 131, page 11
- Lobectomie, page 12
- Métastases, page 11
- Métastases à distance, page 17
- Nerf récurrent, page 12
- Nodule, page 9
- Nodules chauds ou froids, page 8
- Palpation du cou, page 6
- Ponction à l'aiguille fine, page 7
- Prise de sang, page 6
- Radioprotection, page 15
- Récidives, page 17
- Récidives cervicales, page 17
- rhTSH, page 14
- Scintigraphie thyroïdienne, page 7
- T3, page 4
- T4, page 4
- Tchernobyl, page 19
- Thyréostimuline (TSH), page 5
- Thyroglobuline, page 5
- Thyroïde, page 4
- Thyroïdectomie, page 11
- Thyroxine (T4), page 11
- Tri-iodothyronine (T3), pages 4 -12
- TRH, page 4
- TSH, pages 4 - 5 -13
- TSH recombinante humaine, page 11

Les adresses utiles

POUR EN SAVOIR PLUS SUR LES DIFFERENTS SITES INTERNET VENANT EN AIDE AUX PERSONNES ATTEINTES DE CANCER DE LA THYROÏDE ET A LEUR FAMILLE.

L'Institut National du Cancer (INCa), www.e-cancer.fr

Le forum « Vivre sans thyroïde » www.forum-thyroïde.net est un site internet original, fait par et pour les patients. Il est consacré aux affections thyroïdiennes et au cancer de la thyroïde.

On peut en parcourir librement les différentes rubriques ou y participer activement en s'enregistrant. Ceci permet de poser toutes sortes de questions et de partager informations et impressions avec d'autres patients.

La Ligue contre le cancer

1^{er} financeur associatif indépendant de la recherche contre le cancer, **la Ligue** est une organisation non gouvernementale indépendante reposant sur la générosité du public et sur l'engagement de ses militants.

Forte de près de 64 000 adhérents et 13000 bénévoles, **la Ligue** est un mouvement populaire organisé en une fédération de 103 comités départementaux.

Ensemble, ils luttent dans trois directions complémentaires: chercher pour guérir, prévenir pour protéger, accompagner pour aider, mobiliser pour agir.

Aujourd'hui, **la Ligue** fait de la lutte contre le cancer un enjeu sociétal rassemblant le plus grand nombre possible d'acteurs sanitaires, mais aussi économiques, sociaux ou politiques, sur tous les territoires.

En brisant les tabous et les peurs, la **Ligue** contribue au changement de l'image du cancer et de ceux qui en sont atteints.

**TOUT CE QU'IL EST POSSIBLE DE FAIRE CONTRE LE CANCER,
LA LIGUE LE FAIT.**

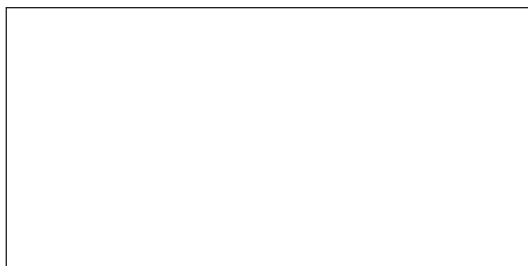
26



**Chercher pour guérir,
prévenir pour protéger,
accompagner pour aider,
mobiliser pour agir**



Votre comité départemental



La Ligue contre le cancer :



Ecrire au siège de la fédération :
Ligue contre le cancer, 14 rue Corvisart 75013 PARIS



0 800 940 939 (numéro gratuit) : Soutien psychologique –
Aide et conseil pour emprunter – Conseil juridique



www.ligue-cancer.net : Toutes les informations sur le cancer –
Forum de discussion, actualités de la Ligue – faire un don



[Facebook.com/laliguecontrelcancer](https://www.facebook.com/laliguecontrelcancer)



[Twitter.com/laliguecancer](https://twitter.com/laliguecancer)

