

COMPRIMÉS D'IODE : POURQUOI ?

En quoi l'iode stable protège-t-il la thyroïde ?

- La thyroïde capte naturellement l'iode. En cas d'accident nucléaire, le rejet d'iodes radioactifs dans l'atmosphère contribue de façon importante au risque sanitaire pour la population.
- Il est donc indispensable de protéger la thyroïde contre l'iode radioactif (131) : celui-ci, lorsqu'il est inhalé, favorise le développement de tumeurs, en particulier chez l'enfant. L'iodure de potassium constituant les comprimés d'iode sature la thyroïde en iode stable et empêche ainsi la fixation des iodes radioactifs. Telle une éponge gorgée d'eau, elle ne peut plus en absorber davantage.

L'intérêt de la protection de la thyroïde est-il démontré ?

- Après l'accident de Tchernobyl, son utilité a été prouvée en Pologne, le pays où, en dehors de l'Ukraine et de la Biélorussie, les doses à la thyroïde ont été les plus élevées.

Les 29 et 30 avril 1986, les autorités polonaises ont distribué des doses d'iode stable à 10,5 millions d'enfants et 7 millions d'adultes. Contrairement à la Biélorussie, l'Ukraine et la Russie, aucune augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde n'a été mise en évidence en Pologne.

Y a-t-il des contre-indications à la prise d'iode ?

- En l'état actuel des connaissances, en dehors de quelques pathologies immunologiques préexistantes rarissimes (dermatites herpétiformes ou des vascularites hypocomplémentaires), il n'y a pas de contre-indication à l'administration d'iodure de potassium, notamment aux enfants et adolescents jusqu'à 20 ans et aux femmes enceintes⁽¹⁾.
- Quant aux personnes traitées pour une maladie thyroïdienne, elles prendront le comprimé d'iode stable en veillant toutefois à consulter leur médecin dans les semaines suivantes.
- Aucun traitement n'est incompatible avec la prise d'iodure de potassium. Il n'y a qu'en cas de certaines coprescriptions (anti-thyroïdiens de synthèse, lithium, diurétiques, anti-inflammatoires, thérapie par l'iode radioactif) qu'il est recommandé de faire un bilan *a posteriori* de la fonction thyroïdienne. La prise d'antiacides, diminuant l'absorption digestive de l'iodure de potassium, pourra être différée (d'au moins deux heures).

La prise d'iode entraîne-t-elle des effets indésirables ?

- Ce risque est très faible ou comparable à beaucoup d'autres médicaments. On constate parfois les effets passagers suivants : goût métallique en bouche, nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, troubles du rythme cardiaque, hyperthyroïdie. Plus rarement : hypothyroïdie, éruptions cutanées.

www.distribution-iode.com

0 800 96 00 20 Service & appel gratuits

- 17 500 comprimés d'iode ont été administrés à environ 2 000 intervenants lors de l'accident nucléaire de Fukushima au Japon. Environ 230 d'entre eux ont eu un suivi de santé, soit parce qu'ils avaient pris de l'iode de manière répétée pendant 14 jours, soit parce qu'ils avaient pris plus de 20 comprimés. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez ceux-ci, seulement des modifications du niveau d'hormones thyroïdiennes pour 8 d'entre eux⁽²⁾.

Et en cas de surdosage ?

- Une coloration brunâtre des muqueuses, des nausées, des vomissements, des troubles gastro-intestinaux, peuvent indiquer un surdosage.

Enfants ou adultes, toutes les personnes peuvent-elles prendre sans danger des comprimés d'iode ?

- Oui, les comprimés d'iodure de potassium de 65 mg peuvent être administrés à tous, pourvu que soit respectée la posologie selon l'âge des uns et des autres.
 - Adultes, y compris les femmes enceintes et les jeunes de plus de 12 ans : 2 comprimés ;
 - Enfants de 3 à 12 ans : 1 comprimé ;
 - Enfants de 1 mois à 3 ans : ½ comprimé ;
 - Bébés jusqu'à 1 mois : ¼ de comprimé.
- Il s'administre dissout, dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit.

Certains spécialistes estiment que l'iode stable n'est pas indispensable pour les adultes ?

- Plus la personne est jeune, plus sa thyroïde est sensible à la fixation de l'iode, et plus la prise d'iodure de potassium lui est indispensable. C'est pourquoi les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes sont à protéger en priorité. Pour les adultes, la prise d'iode demeure cependant justifiée car on ne peut déterminer une limite d'âge à son efficacité. Au demeurant, le risque décroît avec l'âge qu'avait la personne au moment de l'exposition. Par exemple, aucun excès de risque de cancer thyroïdien n'a été mis en évidence chez les personnes adultes au moment de l'accident de Tchernobyl.

Peut-on administrer de l'iode à un animal de compagnie ?

- La distribution d'iode aux animaux, bien que possible, n'est pas conseillée au regard des conséquences de l'exposition aux iodes radioactifs qui peuvent être considérées comme faibles sur leur santé.

Que faire des anciennes boîtes ?

- Il faut les rapporter dans les pharmacies dépositaires.

POUR ALLER PLUS LOIN

UN DISPOSITIF DE PROTECTION AMÉLIORÉ

- Jusqu'en 1996, les comprimés d'iode étaient stockés à proximité des sites nucléaires. En cas d'alerte, et sur ordre du préfet, il était prévu de les distribuer à la population dans un rayon de 10 km (la zone du Plan Particulier d'Intervention (P.P.I.).
- Pour les délivrer plus rapidement en phase d'urgence, les pouvoirs publics ont décidé en 1997 d'organiser une distribution préventive régulière. EDF prend en charge les frais d'approvisionnement et de distribution.
- En 2019, l'aire du PPI est étendue de 10 à 20 km. Une campagne de distribution complémentaire d'iode est organisée pour les riverains.
- Les comprimés d'iode stable se présentent en tablettes de 10 comprimés sécables en 4, à administrer par voie orale. Ils ont une durée de validité de 7 ans. Ils doivent être stockés dans un endroit propre, sec, facilement accessible et mémorisable.
- Auparavant dosés à 130 mg, ils sont désormais dosés à 65 mg d'iodure de potassium. Cela est également le cas dans les pays voisins (Allemagne, Belgique et Suisse, etc.).
- Ces comprimés sont quadri-sécables, pour être plus facilement administrés aux enfants et aux nourrissons.
- Ce médicament est fabriqué par la Pharmacie Centrale des Armées. Il a naturellement reçu une autorisation de mise sur le marché. Comme pour tout médicament, il est recommandé de prendre connaissance de la notice.

LES PROPRIÉTÉS DE L'IODE

- L'iode est un oligo-élément précieux pour la physiologie humaine. C'est un composant essentiel des hormones thyroïdiennes, indispensables au développement et à la croissance du système nerveux. Il est essentiellement fourni par notre alimentation.
- C'est aussi un puissant bactéricide, utilisé depuis la fin du XIX^e siècle (povidone iodée, teinture d'iode, alcool iodé, etc.).
- L'iode ne compte qu'un seul isotope stable : l'iode 127. Les autres isotopes sont radioactifs, le principal étant l'iode 131. La période radioactive de ce dernier est de 8 jours. En deux mois, son niveau de radioactivité chute de 99%. Il ne s'accumule donc pas dans l'environnement.
- L'iode radioactif fait partie des éléments rejetés dans l'atmosphère lors d'un accident sur un réacteur nucléaire.

www.distribution-iode.com

0 800 96 00 20 Service & appel gratuits

À PARTIR DE QUELLE DOSE LE COMPRIMÉ D'IODE STABLE DOIT-IL ÊTRE PRIS ?

- La réglementation française prévoit une prise d'iode lorsqu'une dose à la thyroïde d'au moins 50 mSv est attendue. Le comprimé ne doit être prit que sur indication du préfet.

ÉVOLUTION DES PRATIQUES DIAGNOSTIQUES

L'incidence du cancer de la thyroïde est très sensible aux pratiques diagnostiques et cliniques, qui ont beaucoup évolué⁽³⁾. Ces évolutions permettent d'expliquer l'augmentation de l'incidence observée sur les 40 dernières années, grâce à des examens de plus en plus complets et précoces, en utilisant notamment l'échographie et la cytoponction thyroïdienne.

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DE LA THYROÏDE EN FRANCE

Depuis 1975 : L'augmentation du cancer de la thyroïde est ancienne et continue. Elle a donc commencé avant 1986 et ne semble pas s'être accélérée après 1986. Cette augmentation est également constatée dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest mais aussi aux États-Unis, non touchés par l'accident de Tchernobyl. La répartition Est-Ouest sur notre territoire rend peu plausible l'hypothèse d'un effet Tchernobyl.

En 2005 : Le cancer de la thyroïde représente près de 6 500 cas par an (5 000 chez la femme, 1 500 cas chez l'homme). L'incidence du cancer de la thyroïde a considérablement augmenté en France entre 1980 et 2005, de 6 % par an en moyenne⁽⁴⁾.

En 2012, l'Institut national du cancer (INCa)⁽⁵⁾ relève près de 8 200 cas en France mais note également une baisse de la mortalité (cf. 2012 : 375 décès - 1999 : 478 décès).

Comment expliquer cette augmentation ?

Des cancers de plus en plus précoces sont découverts de façon fortuite en explorant et traitant la thyroïde. Cela conduit à augmenter globalement l'incidence des cancers thyroïdiens.

Extrait du rapport de synthèse de l'Institut de veille sanitaire « Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - Bilan sur 25 ans » 04/05/2011 par Rogel A, Colonna M, Uhry Z, Lacour B, Schvartz C, Pascal L, Kudjawu Y, Borson Chazot F, Boutron Ruault MC, Guenel P, de Vathaire F, Danzon A

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DE LA THYROÏDE DANS LE MONDE

Le cancer de la thyroïde est un cancer de faible mortalité. Il est environ trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

Période 1998-2002 : Les taux d'incidence sont très variables d'un pays à l'autre⁽⁶⁾.

- Au sein des registres européens, les taux standardisés à la population mondiale varient de 1 à 10 pour 100 000 chez l'homme et 2,5 à 20 pour 100 000 chez la femme⁽⁶⁾ :
 - Les taux les plus élevés sont observés dans certains départements français et italiens ;
 - Les taux les plus faibles sont observés au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Danemark et en Suède.
- Aux États-Unis : taux d'incidence de près de 3 pour 100 000 chez l'homme et 10 pour 100 000 chez la femme.
- Iles du Pacifique (Hawaï, la Nouvelle-Calédonie, la Polynésie française) : une incidence particulièrement élevée est observée⁽⁶⁾.

Depuis 30 ans environ, une forte augmentation de l'incidence est observée dans la plupart des pays⁽⁷⁾. L'augmentation observée est principalement due à l'augmentation des cancers papillaires et de petite taille.

CANCER DE LA THYROÏDE EN FRANCE : DONNÉES OBJECTIVES & MISE EN PERSPECTIVE DES RISQUES PAR RAPPORT À L'ACCIDENT DE TCHERNOBYL

- À Tchernobyl, 2 millions d'enfants âgés de moins de 18 ans vivaient dans des régions contaminées par les iodes radioactifs.
- Il a été estimé qu'un quart des 20 000 cancers de la thyroïde observés dans la période 1991-2005 chez les personnes qui étaient âgées de moins de 18 ans au moment de l'accident pouvait être attribué à leur exposition⁽⁸⁾.
- La contamination par les iodes radioactifs a été liée d'une part à l'inhalation, d'autre part à la consommation sur place de produits frais contaminés.
- En dehors des régions limitrophes d'Ukraine, de Biélorussie et de Russie, aucune augmentation des cancers de la thyroïde n'a été attribuée à la contamination liée à l'accident.

- **En France**, la dose délivrée à la thyroïde des enfants a été estimée au maximum de quelques mSv dans l'Est du pays, soit de l'ordre de grandeur de l'irradiation naturelle annuelle (2,9 mSv)^[9]. Dans les années qui ont suivi l'accident, les registres n'ont décelé aucune augmentation supérieure aux cas survenant spontanément de l'incidence des cancers de la thyroïde chez l'enfant.
- L'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde observée dans la plupart des pays industrialisés, dont la France, depuis le début des années 1970, **donc bien avant l'accident de Tchernobyl**, est attribuée à un meilleur dépistage des petits cancers de la thyroïde par échographie et cytoponction.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229738.htm>
- (2) http://www.unscear.org/docs/publications/2013/UNSCEAR_2013_Annex-A-CORR.pdf
- (3) Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH *et al.* Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004;150:133-9.
- (4) Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56(3):159-75.
- (5) INCa - Épidémiologie du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - Évolution du taux de mortalité spécifique (observée) par cancer de la thyroïde selon la classe d'âge et le sexe par période quinquennale depuis 1984-88 en France métropolitaine.
- (6) Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M *et al.* Lyon; Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications;160. Available on: <http://www-dep.iarc.fr>
- (7) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR *et al.* International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):525-31.
- (8) Étude UNSCEAR : <https://news.un.org/en/story/2018/04/1008292>
- (9) Voir rapport IRSN : https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Exposition-Population-Rayonnements-Ionisants_2015-00001.pdf

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

RÉSUMÉ

- La réglementation française prévoit une prise d'iode lorsqu'une dose à la thyroïde d'au moins 50 mSv est attendue.
- Les cancers de la thyroïde sont en **constante augmentation depuis les années 70**, dans tous les pays dits « développés ». Cette augmentation s'explique notamment par un meilleur dépistage des petits cancers de la thyroïde par échographie et cytoponction et des cancers quiescents^(*). À noter, le dépistage de masse peut sur-diagnostiquer des pathologies qui seraient restées quiescentes.
- À Tchernobyl, **aucune mesure de protection des populations n'ayant été prise**, l'irradiation importante de la thyroïde (entre 1 et plus d'une dizaine de grays) par les isotopes radioactifs de l'iode ont provoqué seulement un quart des 20 000 cancers de la thyroïde survenus entre 1991 et 2005 chez les sujets jeunes qui habitaient la Biélorussie, l'Ukraine et la Russie⁽¹⁾.
- **L'iodure de potassium : une mesure efficace** en cas d'accident nucléaire, dont l'innocuité a été largement soulignée par les endocrinologues.

() cancers quiescents : cancers au sens histologique du terme, puisqu'il y a bien des cellules cancéreuses. Cependant, même si la présence de cellules cancéreuses est avérée, le cancer ne se manifeste pas pour autant, une ou quelques cellules cancéreuses ne suffisent pas pour développer la maladie, dans la mesure où la cancérogénèse est un phénomène complexe, faisant intervenir les défenses naturelles, en particulier immunitaires.*

MISE AU POINT

L'irradiation de la thyroïde pendant l'enfance peut provoquer des cancers de la thyroïde.

LES ANOMALIES TUMORALES

La thyroïde est un des organes les plus sensibles chez l'enfant à l'action cancérigène des radiations ionisantes. De nombreuses études épidémiologiques réalisées chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, et chez des sujets irradiés par voie externe pour des pathologies bénignes ou malignes ont montré que l'irradiation externe augmente le risque de tumeurs de la thyroïde, dont environ 20% sont des cancers⁽²⁾⁽³⁾. Ces cancers sont le plus souvent papillaires, et sont traités par thyroïdectomie totale et radiothérapie métabolique à l'iode 131. Le pronostic à long terme est favorable⁽²⁾.

www.distribution-iode.com

0 800 96 00 20 Service & appel gratuits

LES CARACTÉRISTIQUES DU CANCER DE LA THYROÏDE APRÈS IRRADIATION

- L'âge au moment de l'irradiation : la susceptibilité à l'effet carcinogène de l'irradiation de la thyroïde est fonction de l'âge, maximum dans la petite enfance, elle décroît rapidement avec l'âge pour devenir quasi-nulle au-delà de 45 ans⁽⁴⁾ ;
- Le genre : la fréquence du cancer de la thyroïde est plus élevée chez la fille que chez le garçon, mais à ce jour les études n'ont observé aucune différence uniforme de risque de cancer thyroïdien radio-induit entre les hommes et les femmes⁽⁴⁾ ;
- L'intervalle de temps entre apparition du cancer et irradiation : délai minimum de 5 à 10 ans (Plus spécifiquement pour le cancer de la thyroïde, ce délai est de 3 à 5 ans (OMS 2013, UNSCEAR 2018)), pic maximum d'incidence 15-25 ans après l'irradiation, diminution progressive de l'incidence après 30 ans qui reste toutefois supérieure à l'incidence dans une population témoin non irradiée⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

• L'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde

Depuis les années 1970, on observe une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde (6-8% par an), et ceci de façon comparable dans tous les pays industrialisés⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Cette augmentation concerne des tumeurs petites et localisées⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾. Cette augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde observée dans la plupart des pays industrialisés, dont la France, depuis le début des années 1970, donc bien avant l'accident de Tchernobyl, doit donc être attribuée à un meilleur dépistage des petits cancers de la thyroïde par échographie et cytoponction, et éventuellement à d'autres facteurs tels que l'augmentation de la fréquence de l'obésité, l'augmentation de la fréquence des thyroïdites auto-immunes et d'éventuels facteurs environnementaux. La majorité des petits cancers de cette glande peuvent rester quiescents et ne sont découverts que lorsqu'ils sont recherchés⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾.

• Le cancer après irradiation

Le risque de cancer de la thyroïde radio-induit a été démontré aussi bien chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et de Nagasaki que chez les enfants traités par radiothérapie pour un premier cancer ou même une affection bénigne si la région thyroïdienne était dans le champ d'irradiation⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾. Les études montrent que le risque de développer un cancer de la thyroïde est d'autant plus important que le sujet est jeune.

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

• L'accident de Tchernobyl

2 millions d'enfants âgés de moins de 18 ans vivaient dans des régions contaminées par les iodes radioactifs⁽⁴⁾⁽⁸⁾.

- **En 1990, les premiers cas de cancer de la thyroïde ont été observés chez les enfants de moins de 14 ans** : l'irradiation importante de la thyroïde (entre 1 et plus d'une dizaine de grays) par les isotopes radioactifs de l'iode ont provoqué seulement un quart des 20 000 cancers de la thyroïde survenus entre 1991 et 2005 chez les sujets jeunes qui habitaient la Biélorussie, l'Ukraine et la Russie⁽¹⁾.
- **La contamination par les iodes radioactifs est liée d'une part à l'inhalation, d'autre part à la consommation sur place de produits frais contaminés**. Il faut aussi souligner que le risque de cancer de la thyroïde s'est avéré plus élevé pour les populations carencées en iode.
- Le risque est important chez les enfants contaminés *in utero* et peu après la naissance. Les enfants nés plus d'un an après l'accident de Tchernobyl ont un risque non augmenté.
- **En dehors des régions limitrophes** d'Ukraine, de Biélorussie et de Russie, **aucune augmentation des cancers de la thyroïde n'est attribuable à la contamination liée à l'accident**.
- **En France, la dose délivrée à la thyroïde des enfants a été au maximum de quelques mSv**. Dans les années qui ont suivi l'accident, les registres n'ont décelé aucune augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez l'enfant.

LES PRINCIPES DE PROTECTION DE LA THYROÏDE PAR L'IODE STABLE

En cas de relâchement d'iodes radioactifs dans l'atmosphère lors d'un accident nucléaire, la prévention de l'irradiation de la thyroïde est réalisable par une contre-mesure simple et efficace : la prise d'iode stable sous forme d'iodure de potassium en quantité suffisante pour saturer la thyroïde, l'empêchant ainsi de fixer les iodes radioactifs⁽²⁾⁽⁴⁾.

www.distribution-iode.com

0 800 96 00 20 Service & appel gratuits

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES PRINCIPALES

- (1) Étude UNSCEAR : <https://news.un.org/en/story/2018/04/1008292>
- (2) Schlumberger M. Conséquences de l'irradiation de la thyroïde. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique-2002 ; Vol 26 (N°3) :156-159.
- (3) Preston DL *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res 2007;168:1-64.
- (4) Schlumberger M *et al.* Cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants. Cancer/radiothérapie 2011. Doi:10.1016/j.canrad.2011.05.002.
- (5) Sinnot B *et al.* Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. Endocr rev 2010 Oct;31 (5):756-73.
- (6) Ron *et al.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259-77.
- (7) Bhatti P *et al.* Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer IN a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res 2010;174:741-52.
- (8) M. Schlumberger, B. Le Guen. Accident de centrale nucléaire et risque de cancer de la thyroïde. Les conséquences de Tchernobyl. Médecine/Sciences 2012 ;28 :746-756.
- (9) Pellegriti G *et al.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer : update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epid Vol 2013 (2013), Article ID 965212.
- (10) Leenhardt L, Grosclaude P. Epidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. Annales d'endocrinologie 72 (2011) 136-148. Doi : 10.1016/j.ando.2011.03.025.

RÉSUMÉ

- L'iode 131 est un isotope radioactif de l'iode.
- Libéré en grandes quantités dans l'atmosphère, les iodes radioactifs peuvent contaminer les personnes exposées par inhalation ou par ingestion d'aliments contaminés.
- Les iodes radioactifs qui se concentrent rapidement dans la thyroïde peuvent entraîner le développement de tumeurs de la thyroïde, particulièrement chez l'enfant.
- La prophylaxie de l'irradiation de la thyroïde se fait par l'administration d'iode stable (saturation de la thyroïde), qui empêche la concentration des iodes radioactifs au sein de la thyroïde.
- En cas d'accident nucléaire comportant des rejets d'iodes radioactifs, les autorités françaises, responsables de la protection des populations, ont fixé le seuil de prise des comprimés d'iode stable à une dose de 50 mSv à la thyroïde, afin de protéger les populations les plus sensibles (fœtus, enfant, adolescent, jeune adulte) et d'accorder la pratique française à celle des pays limitrophes.

MISE AU POINT

LE MÉTABOLISME DANS LA THYROÏDE :

Rappel des propriétés de l'iode

La période physique de l'iode 131 est de 8 jours. L'iode 131 est émetteur de rayonnements bêta et gamma ; il est volatile.

Les iodes radioactifs inhalés et/ou ingérés ont exactement le même métabolisme que l'iode stable, indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Par conséquent, en cas d'inhalation et/ou d'ingestion d'iodes radioactifs, ceux-ci sont captés, métabolisés et concentrés dans la thyroïde.

La thyroïde du fœtus, de l'enfant et de l'adolescent est particulièrement radiosensible. À incorporation égale d'iode radioactif, la concentration dans la thyroïde et la dose associée seront pour ces populations supérieures à celles de l'adulte, compte tenu de la différence de volume de la thyroïde (la thyroïde de l'adulte pèse environ 20 grammes alors que, par exemple, celle d'un enfant de 5 ans pèse environ 5 grammes). D'autre part, l'activité mitotique est plus importante dans ces tranches d'âge que chez l'adulte.

www.distribution-iode.com

0 800 96 00 20 Service & appel gratuits

L'UTILISATION MÉDICALE DE L'IODE 131

L'iode 131 est utilisé depuis plus de 50 ans pour l'exploration morphologique de la thyroïde et pour le traitement de l'hyperthyroïdie et des cancers de la thyroïde :

- Visée diagnostique (Exploration/imagerie) : scintigraphie.
- Visée thérapeutique : thyrotoxicose, cancer de la thyroïde et de métastases Les données médicales n'ont pas mis en évidence d'effet cancérigène significatif de l'iode 131 sur la thyroïde à l'âge adulte⁽¹⁾⁽²⁾.

LA PRÉVENTION

• Les principes de protection de la thyroïde par l'iode stable

En cas d'accident nucléaire, la prévention de l'irradiation de la thyroïde est réalisable par une contre-mesure simple et efficace, associée à d'autres actions de protection : la prise d'iode stable sous forme d'iodure de potassium en quantité suffisante pour saturer la thyroïde, l'empêchant ainsi de fixer les iodes radioactifs. La protection de la thyroïde par la prise d'iode est efficace. Le blocage de la fixation des iodes radioactifs par l'iodure de potassium réduit de 98 % l'irradiation de la thyroïde si l'iode stable est pris quelques heures avant la contamination, de 90 % si la prise est faite simultanément à la contamination, puis décroît dans les heures suivantes, l'efficacité étant de 50 % si la prise a lieu 6 heures après la contamination⁽¹⁾. L'iodure de potassium se présente sous forme de comprimés de 65 mg quadri-sécables, permettant ainsi l'administration à tout âge⁽¹⁾. Les posologies sont les suivantes :

- 2 comprimés pour les adultes - y compris les femmes enceintes - et les jeunes de plus de 12 ans ;
- 1 comprimé pour les enfants de 3 à 12 ans ;
- un demi-comprimé pour les enfants de 1 mois à 3 ans ;
- un quart de comprimé pour les bébés jusqu'à 1 mois. Les comprimés d'iode n'entraînent que très exceptionnellement des effets secondaires. Le risque d'allergie est exceptionnel et serait essentiellement attribuable aux excipients.

En cas d'accident nucléaire, le comprimé doit être pris lorsque le préfet en donne la consigne et uniquement à ce moment-là.

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES PRINCIPALES

- (1) Schlumberger M *et al.* Cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants. Cancer/radiothérapie 2011. Doi:10.1016/j.canrad.2011.05.002.
- (2) P. Hall *et al.* Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. Rad Research 1996;145:86-92.

M. Schlumberger^{a,*,b}, S. Chevillard^c, K. Ory^c, C. Dupuy^{a,b,d}, B. Le Guen^e, F. de Vathaire^{a,b,f}

^a Institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^b Université Paris Sud 11, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^c Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, route du Panorama, 92265 Fontenay-aux-Roses cedex, France

^d UMR 8200 CNRS, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^e Division production nucléaire, direction production ingénierie, EDF, Tête-Pleyel, 1, place Pleyel, 93282 Saint-Denis cedex, France

^f Équipe d'épidémiologie des radiations, centre d'études en santé des populations, UMR 1018 Inserm, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 29 avril 2011

Accepté le 4 mai 2011

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Cancer de la thyroïde

Radiations ionisantes

Iode radioactif

Keywords:

Thyroid cancer

Ionising radiations

Radioactive iodine

R É S U M É

L'exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance augmente le risque de cancer de la thyroïde. Les mêmes facteurs de risque sont mis en évidence pour l'irradiation externe et l'irradiation interne par les iodes radioactifs. En cas de contamination radioactive, l'administration d'iode de potassium peut prévenir l'irradiation de la thyroïde.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Exposure to ionising radiations during childhood increases the risk of thyroid cancer. Similar risk factors have been found after external radiation exposure or internal contamination with radioactive iodine isotopes. In case of contamination with radioiodines, administration of potassium iodide can prevent thyroid irradiation.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les études épidémiologiques ont montré que l'exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance augmente le risque de tumeur de la thyroïde dont environ un tiers sont des cancers, d'histologie le plus souvent papillaire.

Cette revue fait le point sur les connaissances épidémiologiques concernant les cancers de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants, sur les moyens permettant de prévenir l'irradiation de la thyroïde lors d'une contamination par les iodes radioactifs, sur les caractéristiques des cancers survenant après irradiation et sur les moyens permettant de les distinguer des cancers survenus en l'absence d'exposition aux radiations ionisantes.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : martin.schlumberger@igr.fr (M. Schlumberger).

1278-3218/\$ – see front matter © 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.canrad.2011.05.002

Pour citer cet article : Schlumberger M, et al. Cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants. Cancer Radiother (2011), doi:10.1016/j.canrad.2011.05.002

2. Irradiation externe

Le risque de cancer de la thyroïde après exposition aux radiations ionisantes a été étudié chez les survivants des bombardements atomiques de 1945 à Hiroshima et Nagasaki et chez les personnes exposées aux radiations ionisantes pour un premier cancer ou pour affections bénignes telles que teigne du cuir chevelu, angiome, hypertrophie thymique, adénopathies cervicales, hypertrophie des amygdales et des végétations, ou otites [1–4].

Dans ces études, le risque de développer un cancer de la thyroïde n'est augmenté que chez les personnes exposées aux radiations ionisantes pendant l'enfance. Le risque est maximal lorsque l'exposition a eu lieu à un âge jeune, il diminue avec l'augmentation de l'âge lors de celle-ci et n'est plus significatif lorsque cet âge est supérieur à 25–30 ans. Ainsi, aucune augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde n'a été mise en évidence après radiothérapie pour cancer du sein, malgré les doses élevées délivrées à la thyroïde [5].

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

Le risque est plus élevé chez la fille que chez le garçon, comme cela est le cas pour l'incidence des cancers de la thyroïde survenus en l'absence d'exposition aux radiations ionisantes.

Après l'exposition, l'incidence du cancer de la thyroïde augmente à partir de cinq à dix ans, passe par un maximum à environ 15-25 ans, puis diminue au-delà de 30 ans mais reste plus élevée que l'incidence dans une population témoin non irradiée.

Le risque augmente avec la dose à la thyroïde et a été trouvé significatif pour des doses supérieures à environ 100 mGy ; la relation entre la dose et le risque est linéaire, mais pour des doses élevées (> 5-10 Gy) le risque n'augmente plus, et diminue même pour des doses très élevées, ce qui est attribué à des phénomènes de mort cellulaire.

Les principales études ont fait l'objet d'une analyse groupée qui a établi que pour une dose délivrée à la thyroïde avant l'âge de 15 ans, l'excès de risque relatif de cancer de la thyroïde est important, étant de 7,7 (IC 95 % : 2,1-28,7) par gray pour des doses de quelques grays, ce qui fait considérer la thyroïde pendant l'enfance comme l'organe le plus sensible à l'action cancérogène des radiations ionisantes [6]. Aussi, 88 % des cancers de la thyroïde survenus chez des personnes ayant reçu pendant l'enfance une dose de 1 Gy sont attribuables à l'irradiation.

À noter que les études sur les travailleurs des centrales nucléaires, des mines ou du cycle de l'uranium n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde, ce qui est attribué au faible niveau des doses reçues et au fait que les travailleurs étaient des adultes et des hommes [7-9].

3. Contamination interne

Lors d'un accident grave dans une installation nucléaire, un relâchement de radioactivité dans l'environnement peut se produire [10], dont l'importance dépendra de la nature et de la gravité de l'accident. En raison de leur température de vaporisation et de leur volatilité, les iodes peuvent constituer une composante importante des rejets accidentels : certains isotopes radioactifs de l'iode ont une demi-vie brève (iode 132, 133), l'iode 131, émetteur gamma et bêta, ayant une demi-vie de huit jours.

Les iodes radioactifs incorporés par l'homme par inhalation et/ou ingestion passent en totalité dans le sang et sont concentrés par la thyroïde de manière efficace (25 % environ de l'iode incorporé sont fixés par la thyroïde normale qui pèse environ 20 g à l'âge adulte). La dose de radiations délivrée par l'iode 131 au tissu thyroïdien sera 500 à plus de 1000 fois supérieure à celles délivrées aux autres organes et peut être significative même si la contamination de l'organisme est relativement faible. Elle sera encore plus élevée chez le jeune enfant chez qui la fixation est au moins égale à celle de l'adulte, mais dont la thyroïde est plus petite (environ 1 g à un an).

Avant l'accident de Fukushima, trois accidents graves avec relâchement d'iodes radioactifs ont été recensés en 60 ans d'histoire du nucléaire civil : Winscale (Grande-Bretagne, 1957), avec le relâchement de près de 740 TBq d'iode 131 (mais grâce aux restrictions concernant les aliments contaminés, la dose à la thyroïde est restée faible, inférieure à 10-20 mSv chez l'enfant), et Three Mile Island (États-Unis, 1979), avec près de 0,44 TBq d'iode 131 ; ces deux accidents sont restés sans conséquence sanitaire décelable. Lors de l'accident de Tchernobyl (ex-URSS, 1986), on estime que 20 % des iodes présents dans le cœur du réacteur ont été libérés dans l'atmosphère, contre 13 % pour le césium et quelques % pour les autres radioéléments. Pour l'iode 131, cela représente près de 500 millions de GBq, et les conséquences sanitaires de cet accident sont détaillées plus loin.

Par ailleurs, plus de 100 tests nucléaires ont été effectués dans le Nevada entre 1951 et 1958, mais aucune étude épidémiologique

n'a mis en évidence un excès significatif de tumeurs thyroïdiennes. Entre 1949 et 1962, 600 expérimentations d'armes nucléaires ont été effectuées par l'Union soviétique, sur les sites de Semipalatinsk (Kazakhstan) et de Serverny (Nouvelle Zemble), et ont été à l'origine de contaminations environnementales, mais les données disponibles ne permettent pas d'évaluer des conséquences écologiques et sanitaires.

À la suite de l'essai nucléaire sur les îles Marshall du 1^{er} mars 1954, les populations des atolls voisins de Bikini ont été contaminées et un excès de cancer de la thyroïde a été observé chez les sujets contaminés pendant l'enfance [11]. Toutefois, cet excès n'a pas été retrouvé dans une étude récente, mais cela peut être attribué au caractère tardif de cette étude effectuée plus de 50 ans après l'accident [12].

Au site nucléaire de Hanford dans l'état de Washington, les données épidémiologiques ne montrent pas clairement d'augmentation des cancers de la thyroïde malgré une dose moyenne à la thyroïde estimée à 174 mSv, et aucune relation avec la dose n'a pu être établie [13]. La complexité et les incertitudes de la reconstruction des doses reçues à la thyroïde limitent fortement la puissance de cette étude [14].

De nombreuses études, notamment celles effectuées en Suède à partir des registres nationaux, ont analysé les conséquences de l'exposition à l'iode 131 pour raisons médicales, soit diagnostic scintigraphique, soit traitement d'une hyperthyroïdie [15,16]. Ces administrations ont délivré à la thyroïde des doses de l'ordre de 100 mGy et de 100 Gy, respectivement. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde, ce qui a d'abord été attribué au faible débit de dose de l'iode 131 mais aussi au fait que la plupart de ces patients avaient été exposés à l'âge adulte, c'est-à-dire à un âge où la thyroïde est peu ou pas sensible à l'action cancérogène des radiations ionisantes. Les pathologies thyroïdiennes étant très rares chez l'enfant, peu d'enfants ont été exposés à l'iode 131 pour raisons médicales et les études épidémiologiques pratiquées chez ces enfants n'ont pas la puissance suffisante pour démontrer ou exclure un effet cancérogène à cet âge.

Lors de l'accident de Tchernobyl en 1986, les iodes libérés dans l'atmosphère ont contaminé les régions avoisinantes du Sud de la Biélorussie, du Nord de l'Ukraine et des régions voisines de la Russie [10]. Environ deux millions d'enfants ont été fortement contaminés, et les doses reçues par la thyroïde des enfants qui vivaient dans les régions les plus contaminées ont été supérieures à plusieurs centaines de millisieverts. L'estimation des doses individuelles à la thyroïde a été effectuée à distance de l'accident et est peu précise, sauf pour deux cohortes de sujets (12 000 en Biélorussie et 13 000 en Ukraine) chez qui la contamination a été mesurée directement dans les semaines ou mois qui ont suivi l'accident.

Depuis 1990, environ 7000 personnes contaminées qui avaient moins de 18 ans lors de l'accident ont développé un cancer thyroïdien, et l'incidence actuelle reste élevée et ne diminue pas. Les enfants qui étaient jeunes lors de l'accident ont un risque plus élevé et chez eux le risque augmente avec la dose d'irradiation délivrée à la thyroïde. L'augmentation du risque est identique chez les filles et chez les garçons. Ce risque est important chez les personnes contaminées peu après la naissance ou in utero, mais les personnes nées plus d'un an après l'accident ont un risque non augmenté. Une partie de cette augmentation des cancers de la thyroïde est probablement liée à un meilleur dépistage, mais les jeunes enfants ont souvent vu se développer des tumeurs volumineuses et étendues qui de toute façon auraient été diagnostiquées.

Chez les personnes qui étaient adultes en 1986 et qui vivaient en Ukraine, Biélorussie ou Russie, et chez les liquidateurs qui ont travaillé sur le site de Tchernobyl, une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde a été mise en évidence, mais moins impor-

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

tante que chez l'enfant et non liée à la dose reçue par la thyroïde, ce qui a fait attribuer cette augmentation à un meilleur dépistage.

Cette augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les personnes qui étaient jeunes en 1986 est attribuée à la contamination par les iodures radioactifs et notamment par l'iode 131, et a été liée à l'inhalation et à la consommation de produits frais produits sur place, et notamment à celle du lait frais. Aucune mesure de protection des populations n'a alors été prise. Le risque de cancer de la thyroïde est apparu plus élevé en cas de carence iodée soit lors de l'accident (ce qui augmente la fixation de l'iode radioactif dans la thyroïde et donc la dose qui lui est délivrée) soit par la suite (ce qui stimule la multiplication des cellules thyroïdiennes) et est au contraire diminué par l'administration d'iode stable, même à distance de la contamination.

L'excès de risque relatif de cancer de la thyroïde après contamination interne chez ces personnes de Biélorussie, Ukraine et Russie est comparable pour chaque dose délivrée à la thyroïde à celui observé après irradiation externe.

Ces cancers de la thyroïde sont la seule anomalie décelée dans les populations contaminées qui soit directement imputable à la contamination radioactive liée à l'accident : il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des autres cancers ni des leucémies, ni des anomalies dans la descendance dans les populations fortement contaminées.

En dehors des pays limitrophes, aucune augmentation des cancers de la thyroïde n'a été attribuée à la contamination liée à l'accident de Tchernobyl, et l'augmentation de l'incidence observée dans la plupart des pays industrialisés dont la France depuis les années 1970 est attribuée à un meilleur dépistage des petits cancers de la thyroïde, ainsi que probablement à une augmentation de la fréquence de l'obésité, qui est un important facteur de risque du cancer thyroïdien [17,18].

4. Prophylaxie

Dans un réacteur à eau sous pression (PWR) de 1300 MWe, la radioactivité des iodures, produits de fission, est d'environ 3^{19} Bq. Les iodures étant volatiles, ils risquent de se retrouver dans l'environnement lors d'un accident grave, l'importance des rejets étant fonction de la nature de l'accident. La conception d'un réacteur PWR en France est bien différente de celle des réacteurs de Tchernobyl et de Fukushima, et la sûreté de l'*Evolutionary Power Reactor* (EPR) a encore été améliorée.

Les données précédentes montrent l'importance de la prophylaxie de l'irradiation de la thyroïde lors d'une contamination atmosphérique par les iodures radioactifs, et cela est possible par une contre-mesure simple et efficace : l'administration d'iode stable en quantités suffisantes pour saturer la thyroïde, ce qui l'empêche de concentrer les iodures radioactifs. La dose de radiations délivrée à la thyroïde par les iodures radioactifs dépend de la concentration radioactive dans la thyroïde (rapport entre l'activité fixée et la masse de la thyroïde) et du temps de séjour de l'iode radioactif dans la thyroïde. Pour une contamination donnée, la dose sera d'autant plus importante que la fixation est élevée et que la masse de la thyroïde est faible. À l'inverse, l'inhibition de la fixation par l'iode stable est pris quelques heures avant la contamination, de 90 % si la prise est faite simultanément à la contamination, et de 50 %, six heures après (Tableau 1) [19]. La diminution de la fixation de l'iode 131 persiste pendant 48–72 heures puis la fixation réapparaît et cela a deux conséquences : il est inutile de prendre l'iode stable en l'absence de contamination et avant que sa prise ne soit conseillée par les pouvoirs publics et en cas de contamination persistante au-delà de plusieurs jours, la prise d'iode stable doit être répétée après quelques jours. Cette protection n'est efficace que

Tableau 1

Efficacité de la prise d'iodure de potassium (130 mg) en fonction du délai entre cette prise et le début de la contamination.

| Délai en heures entre l'administration d'iodure de potassium et l'inhalation d'iode radioactif | Protection thyroïdienne (%) |
|--|-----------------------------|
| -96 | 5 |
| -72 | 32 |
| -48 | 75 |
| -24 | 93 |
| 0 | 97 |
| +2 | 80 |
| +8 | 40 |
| +16 | 17 |
| +24 | 7 |

D'après la référence [19].

contre les seuls isotopes radioactifs de l'iode et non l'ensemble des radioéléments susceptibles d'être rejetés, et doit s'inscrire dans une prévention plus large, incluant la mise à l'abri, les restrictions alimentaires voire l'évacuation des populations, selon l'importance de la contamination.

Étant donnée l'importance d'une prise précoce de l'iode stable, les pouvoirs publics ont depuis 1997 chargé Électricité de France (EDF) de la distribution des comprimés d'iode à l'ensemble de la population dans un rayon de 10 km autour des 19 sites nucléaires. L'efficacité de cette pré-distribution en cas d'accident est régulièrement testée, en sensibilisant les populations riveraines à l'occasion des exercices de crise locaux [20–22].

Pour compléter cette distribution, dans le cadre d'un plan Biotox, des stocks de comprimés d'iode stable ont été constitués depuis 2001 dans tous les départements où sont installées des installations nucléaires ainsi que dans les départements limitrophes.

Chaque comprimé contient un principe actif, l'iodure de potassium, dosé à 65 mg, soit 50 mg d'iode par comprimé et des excipients (cellulose microcristalline, huile de coton hydrogénée, silice colloïdale anhydre). Les comprimés sont quadrisécables et solubles dans l'eau, le lait et les jus de fruits et sont présentés en boîtes de dix comprimés sous blister. Il s'agit d'un médicament fabriqué par la Pharmacie centrale des armées (PCA), dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) date du 24 février 2009, que toute personne en France doit pouvoir se procurer, si elle en manifeste le désir.

Quatre campagnes nationales de distribution ont été organisées et la périodicité de renouvellement des comprimés d'iode a été portée de trois, à cinq, puis à sept ans. Lors de la dernière campagne de distribution (2009–2010), la population riveraine de chaque site nucléaire a d'abord été sensibilisée, via les pharmacies, de la prochaine réception d'un courrier nominatif par voie postale ; ensuite, ce courrier nominatif a invité toutes les personnes à venir retirer gratuitement les boîtes de comprimés d'iodure de potassium en pharmacie. Il contenait également des documents sur le risque de l'iode et sur le contrôle et la sûreté de la centrale nucléaire concernée. Le bon de retrait nominatif associé à un code à barre identifiant les familles était remis au pharmacien en échange de la boîte de comprimés, et l'iodure de potassium a ainsi été distribué à plus de 60 % de la population. Un envoi postal complémentaire a permis d'assurer une couverture totale des populations. Au total, 530 000 boîtes de dix comprimés d'iodure de potassium ont été distribuées. De plus, des stocks de comprimés ont été constitués dans les lieux accueillant le public (crèches, écoles, centres de vacances, entreprises...).

En cas d'accident, l'ordre d'administration est donné par les autorités compétentes (préfet), le niveau d'intervention retenu étant de 50 mSv à la thyroïde des enfants. Il faut insister sur le fait que la radioactivité peut être détectée par des méthodes très sen-

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

sibles donc capables de détecter de très faibles contaminations qui n'ont aucun risque sanitaire.

La distribution de comprimés sécables contenant 65 mg d'iodure de potassium permet d'adapter la posologie pour le nourrisson de moins d'un mois (16 mg d'iodure de potassium soit un quart de comprimé en une fois) et chez l'enfant jusqu'à trois ans (32,5 mg d'iodure de potassium soit un demi-comprimé), un comprimé étant administré de trois à 12 ans puis deux comprimés au-delà de 12 ans y compris chez les femmes enceintes. Aujourd'hui, l'iodure de potassium est distribué à l'ensemble de la population riveraine. Il doit être pris en cas de contamination en priorité par les enfants et les femmes enceintes, mais sa prise est déconseillée aux sujets âgés de plus de 60 ans et aux adultes atteints de pathologie thyroïdienne ou cardiovasculaire connue. Il est probablement inutile d'en recommander la prise au-delà de 40 ans, car l'effet cancérigène des radiations n'est pas démontré à cet âge, et sauf si la dose projetée à la thyroïde est si importante qu'elle risque de provoquer une hypothyroïdie.

Cette prophylaxie a très peu d'effet secondaire. Des effets secondaires non spécifiques peuvent être observés, tels que nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, goût métallique dans la bouche. En 1986, à la suite de l'accident de Tchernobyl, 18 millions de doses d'iode stable ont été distribuées en Pologne, et seuls trois bronchospasmes spontanément réversibles ont été signalés. Une hyper/hypothyroïdie peut survenir en cas de pathologie thyroïdienne préexistante, ce qui est exceptionnel chez le sujet jeune. La prise d'iodure de potassium en fin de grossesse ou chez le nouveau-né peut provoquer une hypothyroïdie à la naissance, ce qui a été observé en Pologne mais a été rapidement réversible et sans séquelle ; un surdosage des nourrissons est possible en cas d'allaitement maternel qui doit être suspendu ; enfin, des hypersensibilités peuvent survenir chez des patients atteints de pathologies exceptionnelles.

5. Mécanismes de la cancérogenèse thyroïdienne

Une question concerne le risque de cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants : est-il réparti dans toute la population ou bien est-il plus élevé dans une fraction de cette population ? Plusieurs données suggèrent que certains sujets sont prédisposés à développer une tumeur après exposition aux radiations ionisantes [23] : la présence de plusieurs tumeurs chez un même sujet après exposition du cou aux radiations ionisantes, thyroïde, parathyroïde, tumeurs nerveuses et tumeurs des glandes salivaires ; l'agrégation familiale de cancers et notamment de cancers de la thyroïde lorsque plusieurs membres d'une même famille ont été exposés à une irradiation externe ou ont été contaminés à la suite de l'accident de Tchernobyl [10]. Cette prédisposition pourrait être en rapport avec des anomalies dans la réparation de l'ADN qui sont l'objet de nombreuses études en cours [24].

Les mécanismes par lesquels les radiations ionisantes provoquent l'apparition d'un cancer de la thyroïde sont nombreux et encore incomplètement connus, et incluent des dommages à l'ADN et l'induction d'une instabilité génétique qui va favoriser l'accumulation des lésions nécessaires à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse [25]. Les cellules thyroïdiennes se multiplient pendant la croissance, mais lorsque la croissance est terminée les mitoses sont rares. L'accumulation des lésions génétiques survenant lors des divisions cellulaires, peut se produire pendant l'enfance mais sera beaucoup moins importante à l'âge adulte car les mitoses sont très rares, ce qui peut expliquer les différences de radiosensibilité avec l'âge [25].

Les radiations ionisantes provoquent des cassures simple- et double-brin de l'ADN, ce qui provoque des délétions au niveau de nombreux tissus. Dans les cellules thyroïdiennes, la proxi-

mité spatiale des gènes *RET* et *CCDC6* (*ex H4*) et *ELE1* pendant l'interphase explique la survenue de réarrangements intrachromosomiques *RET/PTC1* et 3 après irradiation externe et irradiation par l'iode 131 dans des cellules qui concentrent l'iode 131, par plusieurs étapes successives : cassures double-brin des deux gènes, inversion puis recombinaison. Il faut noter que les certains gènes partenaires de *RET* pourraient par eux-mêmes intervenir également dans la cancérogenèse thyroïdienne.

Les radiations ionisantes engendrent la formation de radicaux libres oxygénés (ROS) résultant pour une grande part de la radiolyse de l'eau. Ces radicaux libres ont une durée de vie extrêmement courte ce qui limite leur diffusion, mais néanmoins ils provoquent des modifications au niveau cellulaire qui participent aux effets collatéraux de l'irradiation. Notamment, ils peuvent induire des cassures double-brin de l'ADN et participent ainsi à la formation des réarrangements chromosomiques *RET/PTC* [26].

6. Comment distinguer une tumeur radio-induite d'une tumeur spontanée

Dans la plupart des pays occidentaux, on assiste depuis le début des années 1970 à une augmentation du nombre de cancers de la thyroïde diagnostiqués chaque année. Les données actuellement disponibles suggèrent que cette augmentation est liée à un meilleur dépistage de ces cancers (par l'examen clinique, l'échographie, la cytoponction), et d'ailleurs depuis quelques années l'incidence des cancers de la thyroïde augmente moins ou se stabilise [17].

L'accident de Tchernobyl étant survenu à une période où l'incidence était en augmentation, un rapprochement entre les deux a été fait, bien que les doses d'irradiation reçues à la thyroïde aient été très faibles en France (moins de 10 mSv chez les enfants vivant à l'époque dans l'Est de la France). La possibilité de distinction fiable entre tumeurs radio-induites et tumeurs spontanées permettrait d'apporter des réponses définitives aux questions posées sur les causes éventuelles de ce cancer et permettrait aussi d'améliorer la fiabilité des études épidémiologiques.

Cette distinction est d'abord basée sur des données épidémiologiques, car le risque de développer une tumeur de la thyroïde radio-induite n'est démontré que chez les personnes ayant reçu pendant l'enfance des doses d'irradiation significatives à la thyroïde (> 100 mSv). Les effets de doses plus faibles ne sont pas démontrés [27]. De plus, seules les tumeurs apparaissant plus de cinq ans après l'exposition peuvent être considérées radio-induites. Un facteur supplémentaire de suspicion est l'existence d'une prédisposition dans la famille à développer un cancer de la thyroïde (ou un autre cancer) après irradiation.

Au plan histologique, plus de 80% des cancers en apparence spontanés ou survenus après irradiation sont d'histologie papillaire. Les formes solides ou folliculaires sont fréquentes parmi les cancers papillaires survenus précocement après l'accident de Tchernobyl et les formes classiques sont plus fréquentes parmi les cancers survenus plus tardivement. Cela est identique à ce qui est observé parmi les tumeurs spontanées survenues au même âge, et d'ailleurs leur histoire naturelle est identique. Ces variations des formes histologiques paraissent donc en rapport avec l'âge de survenue du cancer et non avec son caractère radio-induit ou non [25].

D'un point de vue pronostique, les cancers radio-induits et les cancers en apparence spontanés ont le même pronostic, qui est globalement favorable. Ainsi, parmi les 7000 cancers observés en Ukraine, Biélorussie et Russie et considérés comme conséquence directe de l'accident de Tchernobyl, environ 15 sujets sont décédés d'un cancer de la thyroïde. Toutefois, les cancers de la thyroïde chez l'enfant jeune peuvent être étendus lors de leur découverte, et s'ils ne sont pas guéris ces cancers peuvent provoquer le décès de nom-

breuses années plus tard. Ces cancers doivent donc être traités puis surveillés avec beaucoup de rigueur.

Les réarrangements intrachromosomiques RET/PTC sont plus fréquents dans les cancers papillaires survenus après irradiation que dans les cancers papillaires spontanés, dont la majorité survient chez l'adulte. De plus, le réarrangement RET/PTC3 est plus fréquent dans les formes solides qui sont agressives et qui sont apparues chez des sujets jeunes rapidement après la catastrophe de Tchernobyl, alors que le réarrangement RET/PTC1 est plus fréquent dans les formes classiques de cancer papillaire apparues plus tardivement après l'accident. Les mutations ponctuelles de *BRAF* sont peu fréquentes dans les cancers papillaires apparus après exposition aux rayonnements ionisants. Enfin, de nombreux réarrangements RET/PTC qui diffèrent soit par le gène partenaire soit par le point de cassure ont été décrits dans les cancers survenus après l'accident de Tchernobyl, de même que des réarrangements impliquant le gène *BRAF* [10,25].

En fait, les réarrangements RET/PTC sont également fréquents et les mutations *BRAF* sont rares dans les rares cancers de l'enfant survenus en l'absence de toute exposition aux rayonnements ionisants. Ces données suggèrent que le spectre des mutations observées dans les cancers papillaires est lié à l'âge de survenue plus qu'à son étiologie. Ainsi, l'irradiation pourrait augmenter la fréquence d'un processus qui existe spontanément dans les cellules thyroïdiennes de l'enfant.

En absence de critères anatomopathologiques ou d'altérations géniques spécifiques de l'étiologie des tumeurs de la thyroïde, l'analyse globale du transcriptome, du protéome ou de l'expression des miRNA apparaît prometteuse pour comprendre la tumorigenèse radio-induite de la thyroïde et pour identifier une éventuelle signature moléculaire permettant de prédire l'étiologie de ces tumeurs. L'analyse du transcriptome a permis de classer les tumeurs de la thyroïde en fonction de leur histologie [28–31]. Récemment, nous avons identifié une signature transcriptomique,

Tableau 2

Performance de la signature de 322 gènes pour prédire en aveugle l'étiologie radio-induite ou sporadique de 29 tumeurs de la thyroïde.

| Classification clinique | Prédiction par la signature des 322 gènes | | |
|-------------------------|---|-------|----|
| | ThyrR | ThyrS | ND |
| ThyrR | 12 | 0 | 1 |
| ThyrS | 2 | 14 | 0 |

D'après la référence [32].

ThyrR : tumeurs survenues après radiothérapie ; ThyrS : tumeurs sporadiques ; ND : non déterminée, la tumeur ne pouvant être classée dans un des deux groupes.

en recherchant des gènes exprimés de manière différente entre des tumeurs de la thyroïde sporadiques et des tumeurs de la thyroïde développées après une radiothérapie pendant l'enfance [32]. Dans cette étude, une première série de 14 tumeurs sporadiques et 14 tumeurs radio-induites a été utilisée pour rechercher les gènes exprimés de manière différente entre ces deux groupes de tumeurs. Ensuite, cette signature de 322 gènes a été validée en aveugle sur une autre série de 29 autres tumeurs (13 tumeurs radio-induites et 16 tumeurs sporadiques) (Fig. 1, Tableau 2), et a permis de séparer ces deux groupes de tumeurs sporadiques et de tumeurs radio-induites, avec une sensibilité de 0,92 et une spécificité de 0,85.

Dans cette même logique, des signatures transcriptomiques distinguant des tumeurs sporadiques de celles survenues en Ukraine et en Biélorussie après l'accident de Tchernobyl ont été recherchées [33–37], de même que des signatures protéiques [38]. Certaines études n'ont pas identifié de signature de l'étiologie [33,37], d'autres ont trouvé des gènes permettant de classer ces tumeurs mais avec un succès de 73 à 88 % selon les méthodes d'analyse [34], ou de les classer parfaitement [35,38]. Toutefois, aucune de ces études n'a testé la robustesse des signatures en tentant de prédire en aveugle l'étiologie d'une série de tumeurs indépendantes.

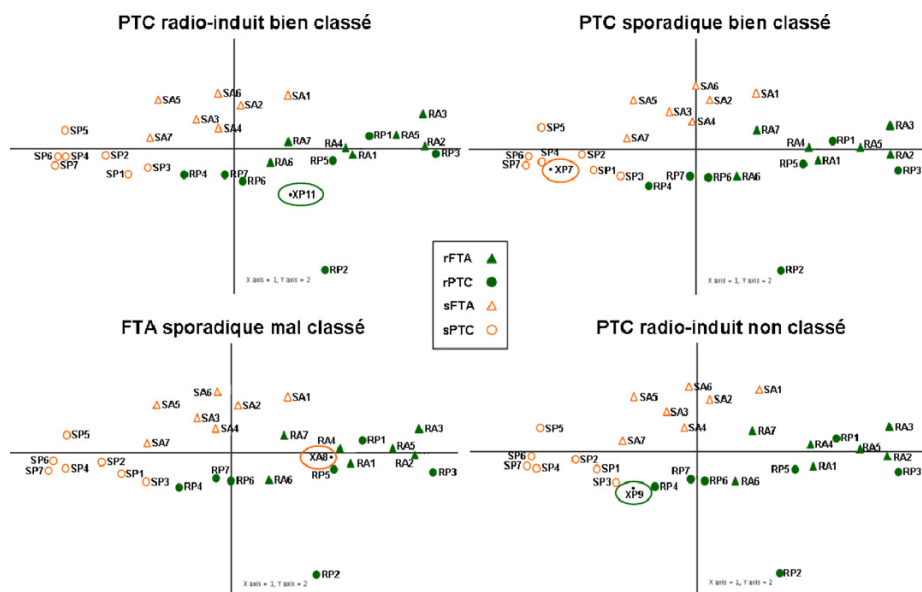


Fig. 1. Exemples de classification en aveugle de tumeurs de la thyroïde apparues après radiothérapie. Classification en aveugle, par une analyse en composante principale, de quatre tumeurs : un adénome folliculaire (XA8, sporadique) et de trois carcinomes papillaires (XP7, sporadique et XP11 et XP9, radio-induits), dans l'espace défini par les 28 tumeurs du groupe utilisé pour rechercher la signature de 322 gènes. sPTC : carcinome papillaire de la thyroïde sporadique ; rPTC : carcinome papillaire de la thyroïde radio-induit ; sFTA : carcinome papillaire de la thyroïde sporadique ; rFTA : carcinome papillaire de la thyroïde radio-induit. XP11 et XP7 sont des tumeurs dont l'étiologie a été correctement prédite, XA8 est une FTA sporadique qui se classe avec les tumeurs radio-induites. Aucune prédiction n'a pu être proposée pour XP9 qui se classe entre les deux groupes.

D'après la référence [32].

Le cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants

En conclusion, ces études préliminaires qui devront être confirmées sur de plus grandes séries, laissent entrevoir l'existence de spécificités moléculaires dans les tumeurs de la thyroïde induites par les radiations. Dans les études à venir, pour caractériser au mieux ces tumeurs et rechercher des signatures exhaustives, il sera nécessaire de compléter l'analyse du transcriptome par le séquençage à haut débit de l'ensemble du génome pour caractériser les mutations, les réarrangements et les polymorphismes associés, par le séquençage des microARN, et par l'analyse de l'épigénome.

Déclaration d'intérêts

M. Schlumberger, S. Chevillard, K. Ory, C. Dupuy, F. de Vathaire ont reçu des aides d'Électricité de France pour leurs recherches.

Références

- [1] Preston DL, Ron E, Tokuda S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 2007;168:1–64.
- [2] Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010;174:741–52.
- [3] Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4798–804.
- [4] Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010;31:756–73.
- [5] Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Lê MG, Schlumberger M, de Vathaire F. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer* 2003;98:1309–17.
- [6] Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259–77.
- [7] Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007;167:396–416.
- [8] Zielinski JM, Shilnikova NS, Krewski D. Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007. *Int J Occup Med Environ Health* 2008;21:269–75.
- [9] Omar RZ, Barber JA, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British nuclear fuels. *Br J Cancer* 1999;79:1288–301.
- [10] United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008. Annex D: health effects due to radiation from the Chernobyl accident, Vol. 2. New York: United Nations; 2011.
- [11] Hamilton TE, van Belle G, LoGerfo JP. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *JAMA* 1987;258:629–35.
- [12] Simon SL, Bouville A, Land CE, Beck HL. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Eniwetok nuclear weapons tests: summary. *Health Phys* 2010;99:105–23.
- [13] Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L, Hanford thyroid disease study team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. *JAMA* 2004;292:2600–13.
- [14] Hoffman FO, Rutenber AJ, Apostoaei AI, Carroll RJ, Greenland S. The Hanford thyroid disease study: an alternative view of the findings. *Health Phys* 2007;92:99–111.
- [15] Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice Jr JD, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003;106:580–7.
- [16] Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1072–7.
- [17] Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinier F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983–2000). *Eur J Cancer* 2007;43:891–900.
- [18] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
- [19] Zanzonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by 131I from radioactive fallout. *Health Phys* 2000;78:660–7.
- [20] Loi sur la transparence et à la sécurité en matière nucléaire. Loi n° 2006-686 du 13 juin 2006 parue au JO n° 136 du 14 juin 2006.
- [21] Le Guen B, Hemidy PY, Garcier Y. French approach for the distribution of iodine tablets in the vicinity of nuclear power plants. *Health Physics* 2002;83:293–300.
- [22] Le Guen B, Stricker L, Schlumberger M. Prophylaxis of thyroid exposure in case of nuclear power plant accident. Experience with the French distribution of KI pills. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:611.
- [23] Perkel VS, Gail MH, Lubin J, Pee DY, Weinstein R, Shore-Freedman E, et al. Radiation-induced thyroid neoplasms: evidence for familial susceptibility factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1316–22.
- [24] Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:181–90.
- [25] Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2009;27:59–18.
- [26] Ameziane-El-Hassani R, Boufraqech M, Lagente-Chevallier O, Weyemi U, Talbot M, Virion A, et al. Role of H2O2 in RET/PTC1 chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells. *Cancer Res* 2010;70:4123–32.
- [27] Tubiana M. La prévention du cancer et la relation dose-effet: l'effet cancérigène des rayonnements ionisants. *Cancer Radiother* 2009;13:238–58.
- [28] Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:15044–9.
- [29] Chevillard S, Ugolin N, Vielh P, Ory K, Levalois C, Elliott D, et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2004;10:6586–97.
- [30] Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey 3rd TJ. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3214–23.
- [31] Griffith OL, Melck A, Jones SJ, Wiseman SM. Meta-analysis and meta-review of thyroid cancer gene expression profiling studies identifies important diagnostic biomarkers. *J Clin Oncol* 2006;24:5043–51.
- [32] Ory K, Ugolin N, Levalois C, Lacroix L, Caillou B, Bidart JM, et al. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:193–206.
- [33] Detours V, Wattel S, Venet D, Hutsebaut N, Bogdanova T, Tronko MD, et al. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers. *Br J Cancer* 2005;92:1545–52.
- [34] Detours V, Delys L, Libert F, Weiss Solís D, Bogdanova T, Dumont JE, et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers. *Br J Cancer* 2007;97:1818–25.
- [35] Port M, Boltze C, Wang Y, Röper B, Meineke V, Abend M. A radiation-induced gene signature distinguishes post-cholesterol from sporadic papillary thyroid cancers. *Radiat Res* 2007;168:639–49.
- [36] Stein L, Rothschild J, Luce J, Cowell JK, Thomas G, Bogdanova TI, et al. Copy number and gene expression alterations in radiation-induced papillary thyroid carcinoma from chernobyl pediatric patients. *Thyroid* 2010;20:475–87.
- [37] Maenhaut C, Detours V, Dom G, Handkiewicz-Junak D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab B. Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:282–8.
- [38] Boltze C, Riecke A, Ruf CG, Port M, Nizze H, Kügler C, et al. Sporadic and radiation-associated papillary thyroid cancers can be distinguished using routine immunohistochemistry. *Oncol Rep* 2009;22:459–67.

PERSPECTIVES

VIEWPOINT

Increasing incidence of thyroid cancer: controversies explored

Yasuhiro Ito, Yuri E. Nikiforov, Martin Schlumberger and Riccardo Vigneri

Abstract | Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy and its incidence has been increasing considerably in the past few decades. Many studies have been published providing evidence for this increase; however, why thyroid cancer incidence keeps rising is still debated and there are conflicting reports of factors leading to the increase in its incidence. In this article, *Nature Reviews Endocrinology* asks four experts their opinions on some of the controversies surrounding the changing trends in thyroid cancer incidence.

Ito, Y. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 178–184 (2013); published online 29 January 2013; doi:10.1038/nrendo.2012.257

Q What is the demographic profile of thyroid cancer incidence? Does the degree of increase in incidence vary by geographic area?

Yasuhiro Ito. The incidence of thyroid cancer is predominantly dependent on the diligence of screening through imaging approaches, especially ultrasonography. Thyroid cancer was detected in 3.5% of women over 30 years of age by ultrasound screening.¹ This incidence was not discrepant with autopsy data from various countries.² Thus, I do not think that thyroid cancer incidence significantly varies according to geographic area, although some environmental factors, such as the amount of iodine intake and heredity, might affect its incidence to some extent.

Yuri E. Nikiforov. The increase in thyroid cancer incidence has affected women and men equally, thus the female-to-male ratio (close to 3:1) has remained largely unchanged over the years. However, it seems that the increase substantially affects people of older age, such as those aged >45 years, at least in the USA.^{3,4} Indeed, on the basis of the US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data,³ the average age of patients with thyroid cancer has been continuously increasing over the past 30 years, to great extent paralleling the increase in thyroid cancer incidence.

The increase in thyroid cancer incidence has been observed in many regions of the world including North America, Europe, and Australia,^{5–7} and probably represents a general trend, although this trend has not been documented in all geographic areas.

Martin Schlumberger. Since the early 1980s, the incidence of thyroid cancer has been increasing in all parts of the world where medical care has improved, and the only continent where the incidence is not increasing is Africa, possibly due to insufficient screening of patients. However, both the incidence rate and the increase in incidence of thyroid cancer vary among different countries.^{6,8,9} The annual percentual change ranges from 2% to 14% in female and from 2% to 8% in male individuals. The 1998–2002 age-adjusted thyroid cancer incidence rates were different by fivefold in women and nearly 10-fold in men between Uganda and the USA, ranging from 1.5 per 100,000 female individuals in Uganda to 10.0 per 100,000 female individuals in the USA, and from 0.5 per 100,000 male individuals in Uganda to 3.5 per 100,000 male individuals in the USA.⁸

The increased incidence concerns all tumour sizes, but is much more pronounced for small cancers (<2 cm in diameter) than for large tumours. Currently, in industrialized countries, around 40% of all treated thyroid carcinomas are microcarcinomas (<1 cm in diameter). A high prevalence of thyroid microcarcinomas was found in

autopsy studies comprising up to 36% of cases and in surgical specimens comprising up to 24% of cases operated for benign conditions.^{10,11} Indeed, the frequency of detection of small thyroid cancers is related to the care with which the thyroid gland is examined at histological analysis.

Finally, most small carcinomas do not progress with time and might remain undetected if they are not screened. In a study from Japan, only 6.4% of microcarcinomas that were not surgically removed were reported to increase in size by 3 mm in 5 years.¹² Thus, a reservoir of unknown thyroid cancers is present and with current practice we can detect only a small percentage of these cancers, which explains why the incidence is still increasing and might continue to increase.

In this context, frequent use of neck ultrasonography and other imaging techniques, aggressive use of fine needle aspiration (FNA) biopsy, and complete thyroid surgery for benign conditions (total thyroidectomy versus lobectomy) with a careful histological examination of the thyroid gland lead to detection of an increasing number of thyroid cancers.¹³ The positive correlation between thyroid cancer incidence and high levels of income, education and other socioeconomic indicators, such as access to health care, is in accordance with this finding.¹⁴

Riccardo Vigneri. In the past few decades, no other cancer has increased in incidence as much as thyroid cancer. This increase has been observed in all geographic areas, in both sexes and among all age categories.⁸ The degree of the increase, however, has varied in different regions of the world, independent of baseline levels. In addition to environmental and genetic factors, differences in access to medical care can contribute to these differences in incidence.

Thyroid cancer mainly occurs in young individuals. Its frequency peaks around age 50, although a shift towards an older age of onset was observed in the past decade, especially for papillary microcarcinomas.⁴ Age-adjusted incidence rates indicate a clear birth cohort pattern with a higher incidence in recent birth cohorts than in earlier cohorts,⁸ which might reflect changes in exposure to environmental agents.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Thyroid cancer is three to five times more frequent in women than in men, and the annual percentual increase in incidence is usually greater in women.⁸ The reason for this difference is unknown, but a higher prevalence of thyroid diseases in women and a decrease in sex differences after onset of menopause suggest a primary role for oestrogens, both directly and indirectly through increased serum TSH levels.

Q *Has the incidence of all types of thyroid cancer increased, or is the increase only for some subtypes?*

Y.I. Minute and asymptomatic thyroid cancers are detected by ultrasound screening and most of them are diagnosed as papillary cancer after FNA biopsy. Since diagnosis of follicular cancer by cytology is realistically impossible, minute follicular cancer, if present, is normally managed under the diagnosis of benign nodule. In the past, small papillary thyroid cancers (PTCs) could not be detected, but now they can. So, the incidence of PTCs might seem to be increased. However, whether the increase in detection of thyroid cancer (especially PTC) immediately implies an actual increase in incidence remains unclear.

On surgical specimens, papillary cancer is not difficult to diagnose with very few exceptions, but diagnosis criteria for follicular cancer vary even among thyroid pathologists. Therefore, multicentric aggregate calculation might not be reliable for estimating follicular cancer incidence. In Japan, comparison of data collected during 1977–1986¹⁵ with those collected in 2004 by the Japanese Society of Thyroid Surgery (data not published) demonstrated that papillary cancer incidence increased from 78% to 93% and follicular cancer incidence decreased from 17% to 5%. However, this difference might be due to many follicular variants of papillary cancer being classified as follicular cancer in the earlier study. Since thyroid cancer death rate has not changed,⁶ the incidence of aggressive subtypes, such as poorly differentiated and undifferentiated carcinomas, has probably not increased.

Y.E.N. The increased incidence is for PTC, which is the main histologic subtype of thyroid cancer. The incidence of other types of thyroid cancer, such as follicular cancer, anaplastic and poorly differentiated cancer, and medullary cancer, has not been substantially affected.

The contributors*

Yasuhiro Ito has been the Medical Director of the Department of Surgery at Kuma Hospital, Kobe, Japan since 2001. He received a medical degree in 1988 and a PhD in medicine in 1996 from the University of Osaka, Osaka, Japan. He is a member of the International Association of Endocrine Surgeons and the Asian Association of Endocrine Surgeons. He has published 222 original articles, 13 reviews and edited one book in English. He is on the editorial boards of the *World Journal of Surgery*, *Current Cancer Therapy Reviews*, *Global Journal of Surgery*, *World Journal of Surgical Procedures*, *Journal of Korean Thyroid Association*, *Journal of Korean Medical Science*, and the *Endocrine Journal*. His areas of expertise are endocrinology and endocrine surgery.

Yuri E. Nikiforov is Professor of Pathology and Director of the Division of Molecular Anatomic Pathology at the University of Pittsburgh Medical Center, PA, USA. He is a member of the American Society for Clinical Investigation and a recipient of the 2007 Van Meter Award from the American Thyroid Association. His research program is funded by the NIH and is focused on molecular genetics of thyroid cancer, thyroid cancer diagnostics, and molecular mechanisms of chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation. He is author of over 120 papers published in peer-reviewed journals and Senior Editor of the book entitled 'Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid'.

Martin Schlumberger is Professor of Oncology at the University of Paris-Sud, Paris, France. He chairs the Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology at the Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif, France and the French Network for Refractory Thyroid Cancer (TUTHYREF). His main fields of interest are thyroid carcinoma and endocrine tumours. He was an expert at the European Commission that assessed the health consequences of the Chernobyl accident and his Unit of Nuclear Medicine and Endocrine Tumors at the IGR was a WHO Reference Center for the radiobiology of the thyroid gland. He is member of the Scientific Council of Electricité de France.

Riccardo Vigneri has been Professor of Endocrinology at the University of Catania, Catania, Italy since 1980. He is a Group Leader of basic and clinical research and Director of the Department of Medicine at the Garibaldi–Nesima Medical Center in Catania, Italy. He is a Fulbright scholar, was a Research Fellow in 1976–1977 and was a visiting scientist at the Mt Zion Medical Center, University of California, CA, USA until 2001. His research is focused on the insulin receptor and on thyroid pathophysiology, with a special interest in thyroid cancer.

*The contributors are listed in alphabetical order.

M.S. Most of the increase in incidence is related to an increased detection of small PTCs. PTC accounts for over 80% of all thyroid carcinomas, and almost all microcarcinomas that are clinically asymptomatic and do not progress with time are PTCs.^{6,8,9} Large PTCs are often clinically silent and their apparent increased incidence might also be related to an improved detection.

Changes have been reported in histological type and genetic abnormalities of PTCs, but these changes may be related to an increased iodine intake or to other environmental factors. The age-adjusted incidence rates of thyroid cancer have increased, with a clear birth cohort pattern that may be related to the higher frequency of thyroid cancer at ages around 55 years in women and at >55 years in men.^{3,5-9}

The 1988 WHO classification has changed and many cancers previously classified as follicular are now categorized as follicular variants of PTC.¹¹ Minimally invasive follicular carcinoma is rare and is only diagnosed at a late stage when vascular and capsular invasion is present. Widely invasive follicular, poorly differentiated and anaplastic carcinomas are infrequent; these cancer types are rapidly progressive

tumours and their incidence rate is close to the prevalence rate.

R.V. The increase in thyroid cancer incidence affects only the papillary histotype, with no significant change in the incidence of follicular or medullary histotypes. This difference could be a consequence of improved detection of small and indolent microcarcinomas, mostly of the papillary histotype and with a long-lasting sub-clinical stage. However, the difference in cancer-related mortality between papillary and follicular cancers does not support this explanation because follicular cancers also have a slow progression and are associated with a death rate of approximately 15% at 10 years. Moreover, the number of large cancers, which are unlikely to have gone undetected in the past, has also increased. Therefore, other factors must have had a role in the exclusive increase in the incidence of the papillary histotype.

The worldwide use of iodine prophylaxis introduced in the past few decades, which is known to cause an increase in the papillary-to-follicular cancer ratio, could be a contributing factor. Moreover, environmental carcinogens may have

favoured the molecular abnormalities specific to papillary cancer, as suggested by the trend of increasing incidence of BRAF^{V600E} mutation-positive papillary cancers.¹⁶

Q *Although thyroid cancer incidence has been increasing, mortality has been stable over the years. What is the reason for this discrepancy?*

Y.I. To be exact, the incidence of small (<1 cm in diameter) thyroid cancer that does not progress and is harmless to patients has been increasing every year because of increased use of ultrasound screening. Only 6% of such minute papillary cancers are known to develop after a 5-year follow-up without any treatment.¹² In the past, this type of cancer had been detected as a latent cancer on autopsy specimens. The likelihood of such an occult thyroid cancer becoming clinically significant is quite low, meaning that mortality has not been increasing over the years.

“...whether the increase in detection ... implies an actual increase in incidence remains unclear”

Y.E.N. Mortality from thyroid cancer remains low, although in the USA it has been rising since 1992 at a rate of 0.5–0.6% each year.¹⁷ This finding is in contrast with the noticeable decrease in mortality from most other cancer types observed in the USA over the past decades. However, the increase in mortality from thyroid cancer does not parallel the increase in incidence. The reasons for the discrepancy are likely to be related to several factors. First, mortality from thyroid cancer is generally very low (the 10-year survival for stage I–II is >98%),¹⁷ particularly for PTC, the main thyroid cancer type of which the incidence has increased. Second, thyroid cancer is diagnosed at an early stage and is treated aggressively using radioiodine that kills the remaining tumour cells and prevents tumour recurrence and mortality. The fact that even with such an aggressive treatment the mortality from thyroid cancer did not decrease is actually in support of a true increase in thyroid cancer incidence. Third, papillary cancer is the least aggressive type of thyroid cancer, and even when it recurs it takes decades for it to cause death. Therefore, for the increased cancer

incidence to lead to an increase in mortality a 10–20 year lag should be expected.

M.S. Thyroid-cancer-related deaths are observed in around 0.5 cases per 100,000 individuals or in <10% of clinical thyroid cancers, and are mostly due to large tumours or to particular histological subgroups, such as poorly differentiated, medullary or anaplastic carcinomas.¹¹ Small PTCs are very rarely responsible for death, and the detection of these tumours does not prevent the occurrence of larger cancers that may cause death. Indeed, the small increase in thyroid-cancer-related deaths reported in some series may be due to a better ascertainment of the cause of death.

R.V. The discrepancy between the increasing incidence of thyroid cancer and stable mortality is often attributed to the increased detection of small and stationary tumours that will not increase mortality. However, this reasoning is controversial. First, stable mortality can be expected when a true increase in incidence is compensated for by earlier diagnosis and more efficacious treatment. Second, when the mortality rate is as low as that of thyroid cancer (approximately 0.5%), an increase of 1–2% per year could be difficult to detect (it would take more than 10 years for it to reach 0.6%). Finally, mortality is not actually stable, but rather has increased in the past few years (the annual percentual increase is 0.8%).¹⁸ A long delay between the increase in incidence and an increase in mortality is expected because the true increase in the incidence of a slowly progressing cancer will cause death in a small number of patients only after many years.

Q *Has the outcome of patients diagnosed with thyroid cancer changed in the past few decades?*

Y.I. Thanks to postoperative follow-up using ultrasound screening, the lymph node recurrence rate of thyroid cancer might have seemed to increase. However, such a recurrence is usually harmless, and before the era of routine use of ultrasonography, most of these patients were regarded as having no clinical problems. Mortality is shown to be stable in the USA.⁶ Additionally, in Japan, the age-adjusted mortality of thyroid cancer has been unchanged in men and has even been decreasing in women since 1980 according to the data of the Ministry of Health, Labor and Welfare.¹⁹

Y.E.N. The outcome of patients with thyroid cancer, particularly those with well-differentiated cancer and those who are diagnosed early, had always been favourable. Recent management strategies, particularly early detection and more-aggressive surgical and postsurgical radioiodine treatment, have improved the outcome even further.

“The fact that ... mortality ... did not decrease is actually in support of a true increase in ... incidence”

M.S. The detection of an increased number of small tumours, with a very low risk of tumour-related death will improve the global outcome of all thyroid cancers. The outcome of some subgroups of patients has improved in the past few decades in terms of recurrence and mortality. In patients with intermediate or high-risk thyroid cancer, more-complete surgical resection of the tumour, optimal use of postoperative radioiodine therapy, and more-effective treatment with thyroxine result in a decreased risk of recurrent disease. An accurate follow-up enables earlier diagnosis of recurrent disease with the use of serum thyroglobulin measurement and neck ultrasonography, and thus allows for an efficient treatment. Finally, patients with thyroid cancer that is refractory to radioiodine therapy might benefit from systemic treatment with kinase inhibitors.^{11,20} Nevertheless, death from aggressive thyroid cancer eventually occurs, but might be delayed by modern treatment modalities.

R.V. The outcome of patients with thyroid cancer has been markedly ameliorated in the past two decades as a consequence of earlier and more-accurate diagnosis of both primary and recurrent disease, and of the development of efficacious treatments. The widespread use of sensitive ultrasonography procedures, ultrasensitive serum thyroglobulin measurements and advanced imaging techniques has enabled earlier detection and has improved the accuracy of cancer localization. The increased use of total thyroidectomy and cervical lymph node excision has reduced the risk of residual or recurrent cancer.

In the past decade, patients with advanced-stage and aggressive cancers have benefited from new diagnostic and prognostic tools, such as PET, and from a more effective multispecialist approach

to treatment of local invasion and distant metastases. In addition, use of tyrosine kinase inhibitors has contributed to an increase in overall survival in these patients. All these improvements should have decreased cancer-related mortality, but in contrast to many other cancers, mortality related to thyroid cancer did not decrease.

Q *How much does overdiagnosis contribute to the increased incidence of thyroid cancer? What can be done to prevent overdiagnosis?*

Y.I. Noguchi *et al.*²¹ showed that of 6,019 patients with PTC who were treated between 1966 and 1995 in their clinic, 2,017 (34%) had microcancers. This incidence rate should be increasing in most institutions because ultrasound screening has become more prevalent. Although patients with high-risk features, such as lymph node metastasis and substantial extrathyroid extension, are included in the series of microcancer, I think that a considerably large number of patients underwent unnecessary surgery, in other words, overtreatment.¹² In the American Thyroid Association (ATA) guidelines, FNA biopsy is not actively recommended for thyroid nodules measuring ≤ 5 mm in diameter without abnormal cervical lymph nodes.¹¹ This approach might be a solution for overdiagnosis. Another solution is that observation once or twice a year is adopted as the first line of therapy for small papillary cancers without high-risk features, and surgery is performed only when these small cancers show progression signs, such as apparent size enlargement and new lymph node metastasis.¹² In our experience, none of the patients who underwent observation showed appearance of distant metastasis or died of papillary cancer.¹²

“...overdiagnosis would be responsible for about half of the increase in thyroid cancer incidence”

Y.E.N. Undoubtedly, a large part of the increase in thyroid cancer incidence is due to improved ascertainment and widespread use of imaging, particularly by neck ultrasonography, and to the ability to perform ultrasound-guided FNA biopsy of very small nodules. This notion can explain the increase in incidence of small (< 1 cm in diameter) cancer nodules. However,

the incidence of nodules of all sizes has increased and this increase is unlikely to be entirely due to the so-called ‘overdiagnosis’ of small, clinically irrelevant cancers. The proportion of increase owing to overdiagnosis is difficult to estimate. If we assume that the increased incidence of cancers ≤ 1 cm in diameter is attributable to overdiagnosis, whereas the increase in incidence of cancers > 1 cm in diameter is not, on the basis of the SEER data^{22,23} overdiagnosis would be responsible for about half of the increase in thyroid cancer incidence.

Overdiagnosis can be prevented by increasing the threshold for subjecting patients to ultrasound screening of the thyroid gland and for sampling small thyroid nodules by FNA. In order to be effective, these changes should be reflected in the guidelines for management of patients with thyroid nodules issued by various professional societies or government entities.

“...we are not capable of predicting the long-term course of disease for a patient with a microcarcinoma”

M.S. Overdiagnosis is defined as the diagnosis of an asymptomatic thyroid cancer that would have never caused symptoms or death during the patient’s lifetime. Overdiagnosis occurs because there is a reservoir of latent cancers, and diagnostic techniques are available and are being used more often.

Overdiagnosis is difficult to prevent, but international guidelines recommend not to submit thyroid nodules of < 1 cm in diameter for FNA biopsy.¹¹ These guidelines also advocate selective treatment and follow-up modalities according to the patient’s risk.

It is widely accepted that a major component of the increased thyroid cancer incidence is due to improved imaging enabling the detection of both microcarcinomas and large cancers. However, whether the true incidence of thyroid cancer is increasing is debated, and the cause of this increase remains unknown.

R.V. Overdiagnosis is the diagnosis of an abnormality that will not affect the patient’s health or survival. On the basis of the finding of asymptomatic thyroid microcarcinomas at autopsy and the generally low mortality rate of thyroid cancer, overdiagnosis is considered a relevant component of the increased incidence of thyroid cancer. Overdiagnosis essentially involves

microcarcinomas, which account for nearly 50% of all thyroid cancers. However, microcarcinomas are a heterogeneous group that includes cancers that will remain stationary and never reach a clinical stage and cancers that will grow and affect the patient’s health. According to the presence of risk factors at presentation (multifocality, extrathyroid extension, lymph node involvement), at least one out of three microcarcinomas cannot be considered to represent overdiagnosis. Overdiagnosis, therefore, can be estimated to account for approximately 20–25% of all thyroid cancers, which poses a real problem considering the possible health complications and the waste of economic resources associated with unnecessary treatment.

Currently, we are not capable of predicting the long-term course of disease for a patient with a microcarcinoma. Clinical risk assessment might help reduce overtreatment, but provides no assurance against an unfavourable outcome. This eventuality may be rare, but when offered a ‘wait and see’ approach, a large majority of patients with microcarcinoma (78%) opted for immediate surgery.²⁴ It is, therefore, difficult to reduce overdiagnosis and overtreatment.

Clinicians involved in the treatment of patients with small thyroid cancers have to face considerable uncertainty, which will be difficult to overcome until we have a better knowledge of thyroid cancer biology and we are able to accurately identify the stationary microcarcinomas that can be considered benign tumours.

Q *How much does radiation from diagnostic and therapeutic procedures contribute to thyroid cancer incidence? To what extent do lifestyle and environmental factors contribute to thyroid cancer incidence?*

Y.I. Infantile external radiation increases the risk of thyroid cancer in a dose-dependent fashion, but not for patients > 20 years old.²⁵ It is not evident that a small amount of X-ray or ¹³¹I exposure increases the risk of thyroid cancer.²⁶ Ultrasound thyroid screening for citizens in the Fukushima Prefecture after the nuclear disaster in March 2011 is ongoing, but it will take a long time to draw any conclusions.

Another important factor is heredity. It is well known that the *RET* gene mutations are related to medullary thyroid cancer. Although a causal gene has not been identified yet, about 5% of papillary cancers are considered to be hereditary.²⁷

Iodine deficiency is also an indispensable factor; in Poland, thyroid cancer incidence increased with the suspension of iodine supplementation, but again decreased with the recommencement of supplementation.²⁸

Y.E.N. The impact of increasing exposures to radiation from diagnostic and therapeutic medical procedures on thyroid cancer incidence remains unknown. Exposure to substantial doses of ionizing radiation, either from the environment (such as nuclear power accidents) or medical therapeutic radiation is known to increase the risk of thyroid cancer in a dose-dependent manner, particularly among individuals exposed to radiation at a young age.^{25,29} However, currently, the history of such exposures is found in a small (<5%) proportion of thyroid cancers and is unlikely to be a considerable contributor to the increase in incidence.

The role of exposure to low-dose radiation from diagnostic medical and dental procedures remains unknown. Several epidemiological studies failed to find such an association, although this issue is far from being settled. Moreover, the association between diagnostic radiation and thyroid cancer risk is expected to be difficult to trace by routine epidemiological studies, as at low doses one would expect that the risk of thyroid cancer would be influenced more by the individual's susceptibility to thyroid cancer initiation by radiation than by radiation dose. Overall, in light of the known sensitivity of thyroid cells to developing cancer following radiation exposure and of the broad use of low-dose radiation for diagnostic imaging in most of the economically advanced countries, it remains likely that radiation exposure is a contributing factor to this trend.

The extent to which lifestyle and environmental factors contribute to thyroid cancer incidence remains unknown. Thyroid cancer has strong predilection for women and association with reproductive factors, or oestrogens, or both, has been proposed at least in some studies.³⁰ Therefore, exposure to exogenous oestrogens from various sources, such as oral contraceptives, hormone replacement therapy, and consumption of meat from animals treated with sex steroid hormones for growth promotion may influence the rate of thyroid cancer. A link with obesity, which has become an epidemic in many developed countries, has also been suggested.³¹ Finally, thyroid gland function is sensitive to the low intake of iodine and to some environmental pollutants, such as

perchlorate, a byproduct of rocket fuel production, which can affect the level of TSH, a growth factor for thyroid cells.³²

M.S. Exposure of the neck area to ionising radiation is the only established causative factor of thyroid cancer, but is responsible for cancer in only a small number of patients.^{25,33} The risk of thyroid cancer increases when exposure occurs during childhood and when the radiation dose to the thyroid gland is >100 mGy. The risk factors for thyroid cancer were similar during atomic bombings in Japan, after irradiation during childhood for a primary malignancy, and in children highly contaminated with radioactive iodine following the Chernobyl accident.²⁵

“...ionising radiation ... is responsible for cancer in only a small number of patients”

For doses <100 mGy, for example following a CT scan or related to the natural background, which ranges from 2–6 mSv per year in Western Europe or North America to up to several dozens of mSv per year in countries such as India, Iran, China and Brazil, there is no epidemiological evidence for an increased risk of thyroid cancer. The concept of the collective dose (sum of all doses received by a large population) cannot be used to predict the risk of thyroid cancer at the scale of a population, because for low radiation doses the risk of thyroid cancer is not demonstrated and, if it exists, it is probably much lower than the risk associated with higher radiation doses. Therefore, there is no evidence that radiation doses from any source are responsible for the increased incidence in thyroid cancer.

Furthermore, epidemiological studies have suggested that the incidence of thyroid cancer is higher in volcanic regions,³⁴ but do not provide convincing data in favour of any causal factor. The increasing weight of the population and a high number of pregnancies may be risk factors; the effect of carcinogens in the water or diet is unknown, and whether the increased incidence of autoimmune thyroiditis has an effect is not demonstrated.

R.V. Increased exposure to radiation is a major potential cause for a true increase in thyroid cancer incidence. The individual radiation dose in the USA has more than doubled in the past three decades, mainly

because of medical procedures. The thyroid gland is especially exposed to radiation owing to both its physiology and its location.¹³¹I has been largely used to diagnose and treat benign thyroid diseases for over two decades. A recent meta-analysis confirmed that radioiodine can be carcinogenic in the thyroid gland even at a diagnostic dosage of >1 Gy.³⁵ Moreover, radiation from dental X-ray scans and CT scans of the head and neck region also affects the thyroid gland. The gland is especially sensitive to radiation in children, but a carcinogenic effect in adults cannot be excluded, according to the recent recommendations of the ATA regarding thyroid shielding during dental X-ray scans.³⁶

Radiation is not the only possible carcinogen for the thyroid gland. Many factors in the industrialized environment and a westernized lifestyle can also contribute to thyroid cancer incidence. For instance, dietary factors, such as nitrates derived from intensive agricultural industry, may favour thyroid cancer development.³⁷ In the past several decades, the population has been increasingly exposed to pollutants derived from agricultural (pesticides), industrial (bisphenol A and polychlorinated biphenyls) and storage (preservatives) procedures. Other environmental factors affecting thyroid cancer incidence may be present in volcanic areas, in which several nonanthropogenic chemicals pollute drinking water, and might have contributed to an increased incidence of this type of cancer in these areas.³⁸ Some of these elements may be carcinogenic in the thyroid gland, but, at present, there is no evidence confirming the role of any of these factors in cancer development.

Q Why is there so much controversy around the increased incidence of thyroid cancer? What other reasons could lead to this increase?

Y.I. As indicated above, there are many possible reasons for development of thyroid cancer, such as iodine deficiency, heredity, and radiation exposure. However, I think that an increased incidence of thyroid cancer has been reported mainly because of the prevalence of ultrasound screening, except for some abnormal circumstances such as the Chernobyl catastrophe and, although not proven, the Fukushima disaster. The incidence of thyroid cancer predominantly depends on the frequency of the use of ultrasonography for screening. I think that this can explain the controversy

around thyroid cancer incidence among different geographic areas.

Y.E.N. Attention to the increasing incidence of thyroid cancer and to the controversy around it is likely to be due to the fact that thyroid cancer incidence has been growing at a high pace, whereas the reasons for this growth are not understood. Indeed, thyroid cancer is the type of cancer with the fastest growing incidence in the USA and the only cancer type that tripled in incidence over the past 30 years. The uncertainty in understanding the reasons for such a dramatic increase and the known link between thyroid cancer and radiation are probably responsible for the considerable amount of attention drawn to this issue. Moreover, since thyroid cancer is a treatable disease, most of the government agencies seem to have little interest in funding studies that would elucidate the reasons for the increased incidence, which does not help to eliminate the concerns. Simply assuming that overdiagnosis is the only reason behind the increase does not help either.

“...controversies are related to the absence of convincing data...”

In fact, in my opinion, this shows that we do not learn from our history. In the early 1990s, when the first announcements appeared about the increased incidence of thyroid cancer related to Chernobyl, they were met with great scepticism by the international community which attributed the rise in thyroid cancer incidence to increased ascertainment, poor statistics of thyroid cancer before Chernobyl, inability of Soviet pathologists to correctly establish the diagnosis, and any other reason except to exposure to radioiodines as a result of the Chernobyl accident. I am afraid that history may repeat itself.

M.S. Because the Chernobyl accident occurred at a time when the incidence of thyroid carcinoma was increasing, a causative relationship has been suggested. In Belarus, Ukraine and Russia, over 7,000 heavily contaminated children have developed a type of thyroid cancer, but in Western Europe, where the radiation dose to the thyroid gland was in the range of the natural background, there are no detected effects on the thyroid gland, and uncertainties have been entertained mostly with an

ideological or political intent. A major point is that there is no evidence that low radiation dose (<100 mGy delivered in a short time) may increase the risk of thyroid cancer, and therefore, may be responsible for the apparent increase in incidence.

Existing controversies are related to the absence of convincing data delineating the potential role of causative factors in the increased incidence of thyroid cancer. All data can be used in either direction, but most studies emphasize a major role of an ascertainment bias in the apparent increased incidence of thyroid cancer.

R.V. The sharp and continuous increase in its incidence has made thyroid cancer a public health problem, more so because of the sentiment that overdiagnosis has had a major role in this increase, causing a considerable waste of resources and possible adverse effects for patients. There is no doubt that more sensitive diagnostic procedures and increased scrutiny have contributed to the increased incidence of thyroid cancer. This assertion, however, does not justify the conviction that the increase is only ‘apparent’ and that thyroid microcarcinomas should be considered ‘a normal finding’.⁶ This concept is challenged by many lines of evidence suggesting that the increase is genuine, especially because the incidence of large and clinically apparent cancers has also increased in spite of earlier diagnosis and more-precocious treatment.²³ Changes in environmental and lifestyle exposures are the most probable cause of the true increase in thyroid cancer; however, the exact factors contributing to this increase remain unknown.

These factors may be active as early as prenatal life and childhood. Epigenetic alterations³⁹ at an early stage of development can make the thyroid gland more sensitive to the action of carcinogens later in life. This hypothesis requires further studies, which are not easy to carry out at the current level of knowledge of thyroid cancer biology and epigenetics pathophysiology.

Department of Surgery, Kuma Hospital, 8-2-35, Shimoyamate-dori, Chuo-ku, Kobe 650-0011, Japan (Y. Ito). Division of Molecular Anatomic Pathology, Department of Pathology, University of Pittsburgh UPMC, Presbyterian 200 Lothrop Street, Room C-606, Pittsburgh, PA 15213, USA (Y. Nikiforov). Institut Gustave Roussy and University Paris-Sud, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France (M. Schlumberger). Endocrinologia, Garibaldi-Nesima Medical Center, Via Palermo 636, 95122 Catania, Italy (R. Vigneri).

Correspondence to:

ito01@kuma.h.or.jp, nikiforovye@upmc.edu, martin.schlumberger@igr.fr, vigneri@unict.it

1. Takebe, K. et al. Mass screening for thyroid cancer by ultrasonography [Japanese]. *KARKINOS* 7, 309–317 (1994).
2. Thorvaldsson, S. E., Tulinius, H., Björnsson, J. & Bjarnason, O. Latent thyroid carcinoma in Iceland at autopsy. *Pathol. Res. Pract.* 188, 747–750 (1992).
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. *National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results* [online], http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ (2011).
4. Hughes, D. T., Haymart, M. R., Miller, B. S., Gauger, P. G. & Doherty, G. M. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 21, 231–236 (2011).
5. Burgess, J. R. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 12, 141–149 (2002).
6. Davies, L. & Welch, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295, 2164–2167 (2006).
7. Leenhardt, L., Grosclaude, P., Cherie-Challine, L. & Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 14, 1056–1060 (2004).
8. Kilfoy, B. A. et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 20, 525–531 (2009).
9. Colonna, M. et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983–2000). *Eur. J. Cancer* 43, 891–900 (2007).
10. Harach, H. R., Franssila, K. O. & Wasenius, V. M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 56, 531–538 (1985).
11. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19, 1167–1214 (2009).
12. Ito, Y. et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J. Surg.* 34, 28–35 (2010).
13. Leenhardt, L. et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur. J. Endocrinol.* 150, 133–139 (2004).
14. Sprague, B. L., Warren Andersen, S. & Trentham-Dietz, A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 19, 585–593 (2008).
15. Ezaki, H. et al. Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977–1986 with special reference to predominance of papillary type. *Cancer* 70, 808–814 (1992).
16. Mathur, A. et al. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. *Cancer* 117, 4390–4395 (2011).

17. Cancer Facts & Figures 2011. *American Cancer Society* [online], <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011> (2011).
18. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid. *National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results* [online], <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (2012).
19. Nakamura, T. *et al.* Statistics of descriptive epidemiology for death of malignant thyroid tumor in Japan [author's translation]. *Kosei-no-Shihyo* **41**, 24–30 (1994).
20. Mazzaferri, E. L. & Jhiang, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* **97**, 418–428 (1994).
21. Noguchi, S., Yamashita, H., Uchino, S. & Watanabe, S. Papillary microcarcinoma. *World J. Surg.* **32**, 747–753 (2008).
22. Cramer, J. D., Fu, P., Harth, K. C., Margevicius, S. & Wilhelm, S. M. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* **148**, 1147–1152 (2010).
23. Enewold, L. *et al.* Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 784–791 (2009).
24. Ito, Y. *et al.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* **13**, 381–387 (2003).
25. Ron, E. *et al.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.* **141**, 259–277 (1995).
26. Dickman, P. W., Holm, L. E., Lundell, G., Boice, J. D. Jr & Hall, P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population based cohort study in Sweden. *Int. J. Cancer* **106**, 580–587 (2003).
27. Ito, Y. *et al.* Biological behavior and prognosis of familial thyroid carcinoma. *Surgery* **145**, 100–105 (2009).
28. Huszno, B. *et al.* Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J. Endocrinol. Invest.* **26**, 71–76 (2003).
29. Cardis, E. *et al.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J. Natl Cancer Inst.* **97**, 724–732 (2005).
30. Negri, E. *et al.* A pooled analysis of case–control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* **10**, 143–155 (1999).
31. Ron, E. *et al.* A population-based case–control study of thyroid cancer. *J. Natl Cancer Inst.* **79**, 1–12 (1987).
32. Leung, A. M., Pearce, E. N. & Braverman, L. E. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **24**, 133–141 (2010).
33. Williams, D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* **27** (Suppl. 2), S9–S18 (2008).
34. Dal Maso, L., Bosetti, C., La Vecchia, C. & Franceschi, S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* **20**, 75–86 (2009).
35. Hieu, T. T. *et al.* Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr. Relat. Cancer* **19**, 645–655 (2012).
36. American Thyroid Association (ATA) Policy Statement. *American Thyroid Association* [online], <http://www.thyroid.org/american-thyroid-association-ata-issues-policy-statement-on-minimizing-radiation-exposure-from-medical-dental-diagnostics/> (2012).
37. Ward, M. H. *et al.* Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology* **21**, 389–395 (2010).
38. Pellegriti, G. *et al.* Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J. Natl Cancer Inst.* **101**, 1575–1583 (2009).
39. Eze, O. P., Starker, L. F. & Carling, T. The role of epigenetic alterations in papillary thyroid carcinogenesis. *J. Thyroid Res.* **2011**, 895470 (2011).

Korea's Thyroid-Cancer “Epidemic” — Screening and Overdiagnosis

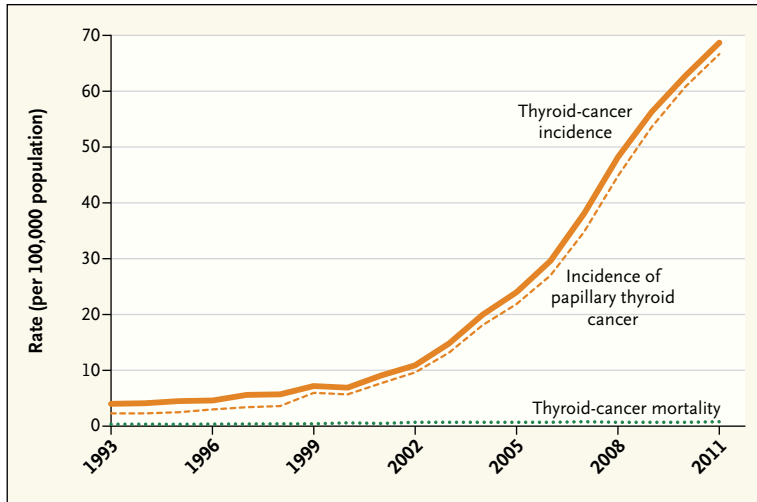
Hyeong Sik Ahn, M.D., Ph.D., Hyun Jung Kim, M.P.H., Ph.D., and H. Gilbert Welch, M.D., M.P.H.

The Republic of Korea has provided national health insurance to its 50 million citizens since the 1980s. Although health care expenditures in South Korea's single-payer system are relatively low — accounting for 7.6% of the country's gross domestic product — the system is technologically intensive; among the

countries in the Organization for Economic Cooperation and Development, it ranks second in acute care beds per million population, fifth in computed tomography (CT) scanners per million population, and fourth in magnetic resonance imaging (MRI) machines per million population. The country also has a well-devel-

oped data infrastructure for both vital statistics (Statistics Korea) and cancer incidence (Korean Central Cancer Registry).

In 1999, the government initiated a national screening program for cancer and other common diseases. This program now provides screening for breast, cervical, colon, gastric, and hepatic



Thyroid-Cancer Incidence and Related Mortality in South Korea, 1993–2011.

Data on incidence are from the Cancer Incidence Database, Korean Central Cancer Registry; data on mortality are from the Cause of Death Database, Statistics Korea. All data are age-adjusted to the South Korean standard population.

cancers free of charge or, for people with above-average income, for a small copayment. Although thyroid-cancer screening was not included in the program, providers frequently chose to offer screening with ultrasonography as an inexpensive add-on for \$30 to \$50. Many hospitals now market “health checkup” programs that include thyroid-cancer screening with ultrasonography, in addition to more technologically intensive exams (such as MRI and positron-emission tomography-CT), and many general practitioners have ultrasonography machines in their offices and commonly scan the thyroid. Both the government and the media have frequently extolled the virtues of early cancer detection.

Earlier this year, a few physicians presented a different perspective, expressing concern about overdiagnosis of thyroid cancer and suggesting that screening be banned. Major newspapers picked up the story, running headlines asking “Is thyroid cancer overdiagnosed?”¹ There was also wide-

spread broadcast coverage, including special programs devoted to the issue on all three of the country’s major television networks. Yet because it is so challenging to adequately explain why early diagnosis and treatment of a common type of cancer could be problematic, thyroid-cancer screening continues to grow in popularity.

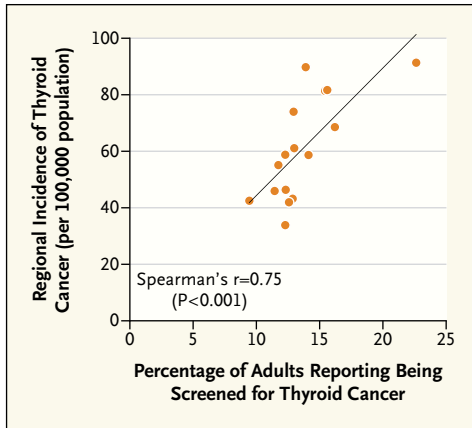
Vital statistics and cancer-registry data for South Korea illustrate the effect of screening. Thyroid-cancer incidence increased slowly during the 1990s, then rapidly after the turn of the century (see line graph). In 2011, the rate of thyroid-cancer diagnoses was 15 times that observed in 1993. This entire increase can be attributed to the detection of papillary thyroid cancer. Furthermore, despite the dramatic increase in incidence, mortality from thyroid cancer remains stable — a combination that is pathognomonic for overdiagnosis.

Variation in thyroid-cancer incidence across the country’s 16 administrative regions may be ex-

plained by screening penetration (see scatter plot). In 2010, the Korean Community Health Survey (the government’s annual nationwide health survey) asked adults older than 19 years of age whether they had been screened for thyroid cancer during the previous 2 years. There was a strong correlation between the proportion of the population screened in a region in 2008 and 2009 and the regional incidence of thyroid cancer in 2009. Although the aggregate correlation could be vulnerable to the ecological fallacy, the finding of significant positive correlations in each of eight age- and sex-based groups suggests that the finding is more robust.

Thyroid cancer is now the most common type of cancer diagnosed in South Korea. More than 40,000 people in the country were diagnosed with the disease in 2011 — a figure that is more than 100 times the number of people who die from thyroid cancer, which for the past decade has been between 300 and 400 each year. Virtually all the people diagnosed with thyroid cancer are treated: roughly two thirds undergo radical thyroidectomy, and one third undergo subtotal thyroidectomy. The tumors being excised are getting smaller — at one center, the proportion of patients undergoing surgery for a tumor measuring less than 1 cm in diameter increased from 14% in 1995 to 56% 10 years later.² Despite guidelines recommending against evaluation and surgery for tumors less than 0.5 cm in diameter, one quarter of surgical patients now have tumors that fall into this category.

Thyroid-cancer surgery has substantial consequences for patients. Most must receive lifelong



Penetration of Thyroid-Cancer Screening (2008–2009) and Incidence of Thyroid Cancer (2009) in the 16 Administrative Regions of South Korea.

Data on thyroid-cancer screening are from the Korean Community Health Survey Database, Korea Centers for Disease Control and Prevention; data on incidence are from the Cancer Incidence Database, Korean Central Cancer Registry.

thyroid-replacement therapy, and a few have complications from the procedure. An analysis of insurance claims for more than 15,000 Koreans who underwent surgery showed that 11% had hypoparathyroidism and 2% had vocal-cord paralysis.³

Pathologists have long recognized the existence of a substan-

tial reservoir of subclinical thyroid cancer. In 1947, a report in the *Journal* pointed out the discrepancy between the frequent finding of thyroid cancer at autopsy and its rarity as a cause of death.⁴ It has been estimated that at least one third of adults harbor small papillary thyroid cancers, the vast majority of which will not produce symptoms during a person's lifetime.⁵ As the South Korean data show, all it takes to expose this reservoir is ultrasonographic screening.

The experience with thyroid-cancer screening in South Korea should serve as a cautionary tale for the rest of the world. During the past two decades, multiple countries have had a substantial increase in thyroid-cancer incidence without a concomitant increase in mortality. According to the Cancer Incidence in Five Continents database maintained by the International Agency for Research on Cancer, the rate of thyroid-cancer detection has more than doubled in France, Italy, Croatia, the Czech Republic, Israel, China, Australia, Canada, and the

United States. The South Korean experience suggests that these countries are seeing just the tip of the thyroid-cancer iceberg — and that if they want to prevent their own “epidemic,” they will need to discourage early thyroid-cancer detection.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

From the Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, South Korea (H.S.A., H.J.K.); and the Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, Hanover, NH (H.G.W.)

1. Is thyroid cancer overdiagnosed? *Korea Times*. March 23, 2014 (http://www.koreatimes.co.kr/www/news/nation/2014/03/113_153924.html).
2. Lee SH, Kim TY, Ryu JS, et al. Trends analysis of characteristics of thyroid cancer patients in one medical center. *J Korean Endocr Soc* 2008;23:35-43.
3. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. Research on evidence for thyroid screening service. Seoul, South Korea: NECA, August 2013. (In Korean.)
4. Vanderlaan WP. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material. *N Engl J Med* 1947;237:221-2.
5. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland — a systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.

DOI: 10.1056/NEJMp1409841

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.