



Référentiel Régional

Thyroïde

Version 3 - 2017

SOMMAIRE

Chapitre 1-

Présentation du référentiel 7

Groupe de travail 8

Chapitre 2-

Quorum 11

RCP de recours en Thyroïde 11

Chapitre 3-

Diagnostic pré-opératoire 13

Diagnostic per-opératoire 22

Références 23

Chapitre 4-

La variante folliculaire encapsulée du cancer papillaire de la thyroïde (CPTVFE ou NIFTP) 26

Des variantes plus agressives qu'un CPT classique 26

Variantes rares dont l'agressivité est similaire au type classique 28

Carcinome folliculaire de la thyroïde 29

Carcinome folliculaire à cellules oncocytaires anciennement appelé à cellules de Hürtle. 29

Carcinome peu différencié (CPD) 29

Compte-rendu de l'examen histologique 30

Chapitre 5-Papillaire \leq 2 cm (y compris si multiple dont la somme des foyers \leq à 2 cm) 40

Papillaire > 2 cm TT + curage médiastino récurrentiel bilatéral si diagnostic pré ou per opératoire 41

Chapitre 6-

Définition 44

Traitement 44

Chapitre 7-

Définition	48
Objectifs de la prise en charge initiale	48

Chapitre 8-

Définitions	52
Recommandation et niveau de preuve	52
En cas de maladie biologique isolée	53
En cas de maladie biologique isolée	54
Après traitement chirurgical ou physique	54
En cas de maladie locorégionale non résécable,	54
Arbre décisionnel	55
References	56

Chapitre 9-

Généralités	61
Quelle activité?	61
Quelle préparation ?	61
Indication de l'Iode 131 en fonction du site métastatique (poumon, os, cerveau) :	62
Maladie réfractaire à l'iode 131- thérapies ciblées	63
Références :	64

Chapitre 10-

Indications 1–10	67
Recommandations techniques ¹¹⁻¹³	67
Références	68

Chapitre 11-

Définition	71
Épidémiologie	71
Étiologie	71

Pronostic	71
Description clinique	72
Bilan Initial	72
Anatomie pathologique	72
Diagnostic différentiel	73
Prise en charge : (Figures 2 et 3)	73
Soins de support	75
Perspectives thérapeutiques : place des thérapies ciblées	75
Références	78
Chapitre 12-	
Références	82
Chapitre 13-	
Table des illustrations	84
Fiche méthode « Réunion de concertation pluridisciplinaire » (RCP)	85
RCP de Recours Thyroïde	90

TABLE DES ABREVIATIONS

ATA	American thyroid association
FDA	Food and drug administration
HAS	Haute autorité de santé
NCI	National cancer institute
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SFCC	Société française de cytologie clinique
SFE	Société française d'endocrinologie
TI-RADS	Thyroid Imaging-Reporting and Database System
TT	Thyroïdectomie totale
Tg2	Thyroglobuline réalisé avec trousse de dosage de deuxième génération ultrasensible
Ac anti-tg	Anticorps anti-Thyroglobuline
LT4	Levothyroxine
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
Rh TSH	TSH recombinante humaine
FDG	Fluorodeoxyglucose
ITK	Inhibiteur de tyrosines kinases
CSI	Commission scientifique Indépendante
CS	Commission scientifique
HCPP	Haut conseil des professions paramédicales

Chapitre 1- INTRODUCTION

PRESENTATION DU REFERENTIEL



« Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence.. » - Objectif 2 - Action 2.7

Ce référentiel a pour objectif d'aider les professionnels intervenant dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer de la thyroïde à connaître les éléments indispensables à une prise en charge de qualité. Son utilisation doit s'effectuer sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine.

Il a été élaboré à partir des références bibliographiques et des recommandations les plus récentes par un groupe de travail pluridisciplinaire composé des professionnels des établissements publics et privés de Midi-Pyrénées (cf. composition ci-dessous). La coordination méthodologique a été effectuée par Oncomip.

Ce document fait l'objet d'actualisations régulières. Toute proposition de modification peut à tout moment être adressée aux animateurs du groupe « Thyroïde ».

GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail « Thyroïde » est un groupe pluridisciplinaire composé des professionnels des établissements publics et privés de Midi-Pyrénées

Les animateurs du groupe de travail pilotent l'élaboration du référentiel : Philippe Caron, Frédéric Courbon, Albert Daoudi et Elie Serrano. Toute proposition de modification peut leur être adressée par mail (cf. Tableau 1).

Pour chaque chapitre du référentiel, des rédacteurs sont en charge de la coordination des travaux.

Tableau 1 : Composition du groupe de travail

COMITES	SECRETAIRES	<u>MEMBRES</u>
DIAGNOSTIC PRE OU PER-OPERATOIRE : PRISE EN CHARGE SUITE A UNE CYTOPONCTION OU UNE EXTEMPORANEE POSITIVE	<i>Laetitia Collin</i>	Claire Renaud Solange Grunenwald Sébastien Fontaine Anne Decotte
VARIANTES HISTOLOGIQUES DU CARCINOME THYROÏDIEN DE SOUCHE FOLLICULAIRE ET LEUR VALEUR PRONOSTIQUE	<i>Rédactrice : Dr Abir ALGHUZLAN Relecture : Laetitia Collin</i>	
CANCER DE RISQUE INTERMEDIAIRE	<i>Solange Grunenwald</i>	Delphine Bastié Claire Renaud
CANCER DE FAIBLE RISQUE	<i>Philippe Caron</i>	Anne Decotte Samir Dahimene Brune Baudet
CANCER DE HAUT RISQUE	<i>Slimane Zerdoud</i>	Albert Daoudi Frédérique Savagner Jérôme Sarini Pierre Graff-Cailleaud Michel Rives
CARCINOMES PEU DIFFERENCIES ET ANAPLASIQUES	<i>Slimane Zerdoud</i>	Delphine Vezzosi Jérôme Sarini Jean-Pierre Delord

Pierre Graff-Cailleaud

Frédérique Savagner

MALADIE

**LOCOREGIONALE
PERSISTANTE ET OU
RECIDIVANTE**

Slimane Zerdoud

CANCERS

METASTATIQUES

Slimane Zerdoud

Jean-Pierre Delord

RADIOTHERAPIE

EXTERNE

Slimane Zerdoud

Pierre Graff-Cailleaud

Michel rives

PRISE EN CHARGE DES

**NODULES ET CANCERS
DIFFERENCIES**

Isabelle Oliver

**THYROIDIENS CHEZ
L'ENFANT**

Slimane Zerdoud

Chapitre 2- RCP DE THYROÏDE

QUORUM

La HAS a présenté les critères de qualité d'une RCP (cf. [annexe 1](#)).

Pour qu'une RCP soit considérée comme pluridisciplinaire, elle doit comporter la présence d'au moins trois spécialités différentes qui doivent être adaptées au type de la RCP.

Le groupe de Thyroïde recommande l'utilisation du dossier communicant ONCOMIP pour enregistrer les RCP avec **impérativement** les comptes rendus opératoires et d'anatomopathologie en pièce jointe.

Le groupe Thyroïde d'Oncomip recommande parmi les 3 spécialités la présence d'au moins un **chirurgien parmi les spécialités suivante ORL, chirurgie endocrinienne et chirurgie thoracique, un endocrinologue et un médecin nucléaire.**

RCP DE RECOURS EN THYROÏDE

La RCP Thyroïde est également considérée de recours quand les dossiers sont soumis à une réunion avec le quorum minimal requis présent.

Les coordonnées de la RCP de recours sont indiquées en annexe.

Remarque :

Les patients relevant d'une prise en charge par radiothérapie externe et/ou chimiothérapie sont orientés vers les spécialistes concernés pour avis.

Chapitre 3- **DIAGNOSTIC PRÉ OU PER OPÉRATOIRE : PRISE EN CHARGE SUITE À UNE CYTOPONCTION OU UNE EXTEMPORANÉE POSITIVE**

Un travail de réflexion a été réalisé pour établir un guide de bonnes pratiques sur l'usage de l'échographie cervicale, de la cytoponction et de l'examen extemporané dans le diagnostic des cancers thyroïdiens de souche folliculaire, basé sur les recommandations nationales et internationales (SFE 2011, ATA 2016). Ce travail ne détaille pas la prise en charge des nodules thyroïdiens dont les recommandations de la SFE sont disponibles (Presse Med. 2011; 40: 793–826).

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE

▶ Échographie

Des recommandations de bonnes pratiques ont été rédigées par la SFE (réf Presse Med. 2011; 40: 793–826) en 2011.

- **Contexte**

95% des nodules sont bénins. En ce qui concerne les cancers différenciés qui sont les plus fréquents, aucun bénéfice n'a été démontré à diagnostiquer des cancers à un stade infra-centimétrique intra-thyroïdien (Nat Rev Endocrinol. 2011 Dec 6;8(1):9).

- **Contenu**

Le compte rendu doit être standardisé et contenir les éléments suivants:

<ul style="list-style-type: none"> ● Motifs de l'examen <ul style="list-style-type: none"> - Histoire clinique et biologique - Données des examens d'imagerie antérieurs - Antécédents de carcinomes thyroïdiens
<ul style="list-style-type: none"> ● Technique <ul style="list-style-type: none"> - Equipement : Type de sondes utilisés et ancienneté - Difficultés particulières à l'état du patient
<ul style="list-style-type: none"> ● Corps du compte-rendu <ul style="list-style-type: none"> - Volume thyroïdien - Echogénéicité et vascularisation de la glande - Nodule : <ul style="list-style-type: none"> ○ Situation, taille, caractéristiques ○ Numérotés et cartographiés ○ Evolutivité - Etude des ganglions cervicaux et du tractus thyroïdien
<ul style="list-style-type: none"> ● Conclusion <ul style="list-style-type: none"> - Examen normal ou type de pathologie - Comparaison aux documents antérieurs - catégorie d'évaluation : TI-RADS 0 à 6 (au moins du nodule le plus péjoratif) - Recommandations

Figure 1 : Formulaire de compte rendu standardisé

Les nodules doivent être décrits selon la classification TI-RADS Thyroid Imaging-Reporting and Database System détaillée ci-dessous (REF : Ultrasonography. 2015 Jul 13) et topographiés sur un schéma de repérage.

Les aires ganglionnaires doivent être étudiées à la recherche de signes de suspicion de malignité spécifiques (microcalcifications, kystes, échogénicité similaire au parenchyme thyroïdien, petit axe > 7 mm) ou non (perte du hile, vascularisation anarchique, forme sphérique).

Tout ganglion suspect devra être ponctionné avec dosage de la Tg dans le liquide de rinçage.

- **Méthode**

Un repérage échographique du ganglion suspect est réalisé en précisant son site et de son aire cervicale. Une cytoponction est réalisée avec une aiguille de 23G soit perpendiculairement par le grand côté de la sonde en vérifiant la position de l'aiguille en transversal et en longitudinal, soit en oblique par le petit côté de la sonde en contrôlant la progression de l'aiguille dans le plan du faisceau ultrasonore.

L'aiguille est placée dans le ganglion. L'aspiration du liquide ganglionnaire se fait par capillarité en faisant des mouvements de va et vient. Une seringue vide est fixée sur l'aiguille pour le retrait.

Le produit de ponction est déposé puis étalé sur lame sèche (2 à 3 lames minimum). L'aiguille et la seringue sont ensuite rincées dans un tube sec avec 1cc de sérum physiologique.

Les lames sont adressées en cytologie pour lecture. Le tube est adressé en biochimie pour dosage de la thyroglobuline.

- **Signification du score TI-RADS**

SCORE TI-RADS	SIGNIFICATION	RISQUE DE MALIGNITE (%)
1	EXAMEN NORMAL	
2	BENIN	≈ 0
3	TRES PROBABLEMENT BENIN	0.25
4A	FAIBLE SUSPISCION DE MALIGNITE	6
4B	FORTE SUSPISCION DE MALIGNITE	69
5	PRATIQUEMENT CERTAINEMENT MALIN	≈ 100

Figure 2 : Signification du score TI-RADS

- **Stratification du risque de malignité**

ASPECTS SUSPECTS		
Principe : Le signe le plus péjoratif l'emporte toujours		
FORTEMENT SUSPECT - Plus épais que large - Contours irréguliers - Microcalcifications - Fortement hypoéchogène - Indice de rigidité anormal	FAIBLEMENT SUSPECT - Aucun des cinq signes forts - Modérément hypoéchogène	
- 1 ou 2 signes - Pas d'adénopathie SCORE 4 B	- 3 à 5 signes et/ou - adénopathies SCORE 5	SCORE 4 A
ASPECTS BENINS		
TRES PROBABLEMENT - Aucun des cinq signes forts - Isoéchogène - Hyperéchogène	CONSTAMMENT - Kyste simple - Nodule spongiforme - « White Knight » - Macrocalsification isolée - Thyroïdite subaigüe typique - Amas isoéchogènes confluent	
SCORE 3		SCORE 2

Figure 3 : Stratification du risque de malignité

- **Indication des ponctions (adaptée des recommandations ATA 2016)**

- pas d'indication pour les nodules infra-centimétriques en dehors d'une extension extra-thyroïdienne (juxta-capsulaire ou adénopathie)
- pour les nodules supra-centimétriques, la cytoponction s'envisagera en fonction de la taille et de la suspicion échographique (score TI-RADS):
 - >1 cm pour les TI-RADS 4 et 5
 - > 1,5 cm pour les TI-RADS 3

- > 2 cm pour les TI-RADS 2 (sauf forme purement kystique)

▶ **Cytoponction à l'aiguille fine**

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus sensible actuellement pour réaliser une sélection des patients à opérer. Ce geste s'effectue sous contrôle échographique

- **Prélèvement**

- La ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté
- Les aiguilles sont fines de 25 à 27 Gauge. Il n'est pas nécessaire d'aspirer, sauf si le prélèvement est liquidien, technique de Zajdela, décrite ci-après : le matériel cellulaire remontant dans l'aiguille par capillarité. L'aiguille doit rester en place 2 à 5 secondes avec des mouvements de va et vient (3/sec). Chaque passage doit produire 1 à 2 lames et l'aiguille peut être rincée dans un liquide fixateur (voir infra).
- En cas de kyste, il est préférable de le vider très lentement sinon le risque est qu'il se remplisse immédiatement par du sang.

Les passages doivent être effectués dans des zones différentes en cas de nodule de grande taille, hétérogène. Les lames issues de chaque passage doivent être identifiées comme telles.

- L'utilisation ou non d'une anesthésie locale est à la discrétion du préleveur en accord avec le patient. Si anesthésie locale utiliser 0,5 à 1,5 ml de lidocaïne 1–2 % en injection sous-cutanée lente ou prescrire une pommade anesthésiante (type EMLA) faisant effet en une heure.
- Une cytoponction sous repérage échographique est particulièrement indispensable lorsque le nodule thyroïdien n'est pas palpable, lorsque le nodule comporte une composante kystique > 25 % ou lorsqu'une cytoponction antérieure a déjà été effectuée et apparaissait non satisfaisante pour le diagnostic.

Lorsque la cytoponction est réalisée sous échographie, l'aiguille ne doit pas passer au travers du gel interposé entre la sonde d'échographie et la peau. En effet si ce gel se dépose sur les lames d'étalement, il peut recouvrir les amas cellulaires et gêner l'interprétation.

Précautions en cas d'anticoagulant :

- *Antiagrégant plaquettaire : Cytoponction envisageable mais sous échographie, ou arrêt 5 jours avant si cytoponction sans l'aide de l'échographie*
- *Patient sous traitement par Antivitamine K : Nécessité de réaliser un relai par une héparine.*

- **Technique cytologique**

a) *Différents types de techniques*

L'étalement du produit de ponction sur lames de verre (cytologie conventionnelle) est la technique la plus répandue. Les colorations utilisées sont le May-Grünwald-Giemsa (après séchage à l'air d'au moins 24 heures) et la coloration de Papanicolaou (après fixation alcoolique).

Les techniques en milieu liquide apparues plus récemment peuvent être associées à la cytologie conventionnelle (rinçage de l'aiguille dans le milieu de transport). Une lame est confectionnée et colorée par le Papanicolaou. L'un des avantages de cette technique est de pouvoir conserver le matériel restant pour d'éventuelles techniques complémentaires (Biologie moléculaire). Les milieux fixateurs de cytologie en milieu liquide agréés pour les études de biologie moléculaire par la FDA sont distribués par Hologic® et Becton-Dickinson®.

b) *Recommandations*

La ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté.

La cytologie conventionnelle demeure la technique de référence.

L'association à la cytologie en milieu liquide est recommandée et complémentaire.

En revanche, la cytologie en milieu liquide seule peut être pratiquée mais nécessite une période d'apprentissage.

c) *Compte-rendu cytologique*

Les sociétés savantes internationales (ATA), européennes et nationales recommandent d'utiliser la terminologie du Système Bethesda/NCI 2010 pour l'interprétation morphologique de la cytologie thyroïdienne (1).

CATEGORIE	RISQUE DE MALIGNITE	CONDUITE A TENIR HABITUELLE
1 - Non diagnostique	?	Nouvelle ponction (sous écho à >3 mois)
2 – Bénin	0-3 %	Suivi clinique / échographique
3 - Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée	5- 15 %	Nouvelle ponction à 6 mois et corrélation avec échographie
4 - Néoplasme* ou tumeur vésiculaire / oncocytaire	15-30 %	Lobectomie
5 - Suspect de malignité	60-75 %	Thyroïdectomie ou lobectomie
6 – Malin	97-99 %	Thyroïdectomie

Figure 4 : Compte rendu cytologique

* Traduction française proposée par la SFCC (Société Française de Cytologie Clinique).

Les critères morphologiques permettant de classer les lésions dans les différentes catégories diagnostiques de cette terminologie sont décrits dans un atlas (2) et un site web (www.papsociety.org). Une traduction française a été proposée par la Société Française de Cytologie (3).

Les données minimales à renseigner pour un compte-rendu de cytologie thyroïdienne sont :

Fournies par le clinicien :

- Antécédents
- Contexte clinique
- Aspect radiologique TI-RADS ATA 2014
- Technique de prélèvement : nombre de lames, milieu liquide

Précisées par le cyto-pathologiste

- Technique cytologique : colorations/milieu liquide
- Descriptif cytologique :
 - Aspect et nature du fond : hémorragique, colloïde, nécrose
 - Contexte inflammatoire : macrophages, sidérophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, granulomes histiocytaires, cellules géantes plurinucléées.
 - Cellules épithéliales thyroïdiennes :
 - densité cellulaire
 - aspect polymorphe ou monotone
 - mode d'agencement des cellules (placards en nids d'abeilles, placards denses, microvésicules)
 - caractéristiques morphologiques cellulaires : oncocyte
 - Caractéristiques morphologiques nucléaires : augmentation diffuse de la taille des noyaux, incisures, contours irréguliers, inclusions

Recommandations :

La conclusion du compte-rendu cytologique doit être rendue selon la terminologie du Système Bethesda/NCI 2010 en précisant la catégorie lésionnelle, le risque de malignité et la proposition de conduite à tenir thérapeutique en accord avec le clinicien. Les items minimaux à préciser en cytologie thyroïdienne sont à paraître en 2016.

d) Marqueurs moléculaires

Parmi les nombreux marqueurs moléculaires étudiés, ce sont les mutations ponctuelles des gènes BRAF et RAS et la quantification d'un panel ciblé de miRNA qui offrent les meilleures perspectives d'amélioration des qualités diagnostiques de la cytologie en routine. La recherche de ces anomalies peut s'effectuer de façon aisée, applicable en routine, sur le matériel prélevé en cytologie en milieu liquide dans des conditions de conservation décrites.

La mutation BRAFV600E n'a pas été rapportée dans les tumeurs vésiculaires, qu'il s'agisse de cancer ou d'adénome, ce qui en fait un marqueur spécifique de malignité pour les cancers papillaires qui représentent environ 90%. Au-delà du diagnostic, la présence d'une mutation BRAFV600E a été décrite comme étant associée à des cancers papillaires de plus mauvais pronostic, ce qui pourrait guider la nature du geste chirurgical le plus adapté.

Les mutations des gènes RAS ont un intérêt diagnostique dans le groupe des lésions d'architecture vésiculaire, facteur limitant diagnostique de la cytologie thyroïdienne mais également de l'analyse histologique per-opératoire. Les cancers papillaires porteurs de mutations du gène RAS sont presque toujours des carcinomes papillaires de variante vésiculaire à l'histologie qui ne présentent pas la mutation BRAFV600E.

L'apport de la quantification d'un panel de miRNA a été moins étudié dans la littérature mais s'avère particulièrement intéressant dans le diagnostic différentiel des lésions d'architecture vésiculaire (adénome vésiculaire versus carcinome vésiculaire).

Recommandations :

La place en pratique clinique de routine de ces différents marqueurs est encore peu développée en raison de l'absence de recommandations consensuelles. Ainsi leur intérêt doit encore être étayé par des études cliniques et par des études de coût dans l'objectif de proposer des recommandations.

e) Perspectives

L'évolution de la terminologie de Bethesda pour les cytoponctions thyroïdiennes est inéluctable et va découler de la disparition annoncée des «carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire encapsulés, non invasifs». La décision de ne plus appeler les carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire encapsulés et non invasifs, «carcinomes» mais «tumeurs non invasives d'architecture vésiculaire avec des noyaux de type papillaire» est développée dans le chapitre 4. En conséquence, la terminologie de Bethesda pour les cytoponctions thyroïdiennes va inéluctablement évoluer. Ainsi, pour chaque catégorie, les risques de malignité vont plus ou moins diminuer et la conduite à tenir recommandée va devoir être revue. Une révision de la terminologie Bethesda doit être publiée dans le courant de l'année 2017.

▶ Autres explorations

- **La scintigraphie**

La scintigraphie n'a pas de place pour établir la suspicion de malignité d'un nodule thyroïdien.

- **Dosage systématique de calcitonine**

Le dosage systématique de calcitonine (marqueur des carcinomes médullaires) reste débattu.

La SFE recommande ce dosage:

- dans un contexte héréditaire connu de CMT, de flush, de diarrhée motrice ;
- en cas de suspicion de malignité (nodule cliniquement, écho graphiquement suspect) ;

- de principe avant toute intervention pour goitre ou nodule.

- **Dosage de calcium**

Un dosage de calcium doit être réalisé de principe avant toute chirurgie thyroïdienne pour ne pas méconnaître une hyperparathyroïdie qui pourrait être traitée dans le même temps opératoire

- **Echographie des aires ganglionnaires cervicales**

Une échographie des aires ganglionnaires cervicales doit être réalisée de principe avant toute chirurgie thyroïdienne pour lésion suspecte de malignité.

▶ Arbres décisionnels

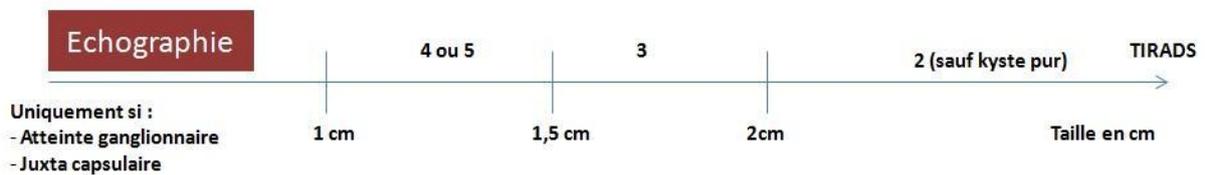
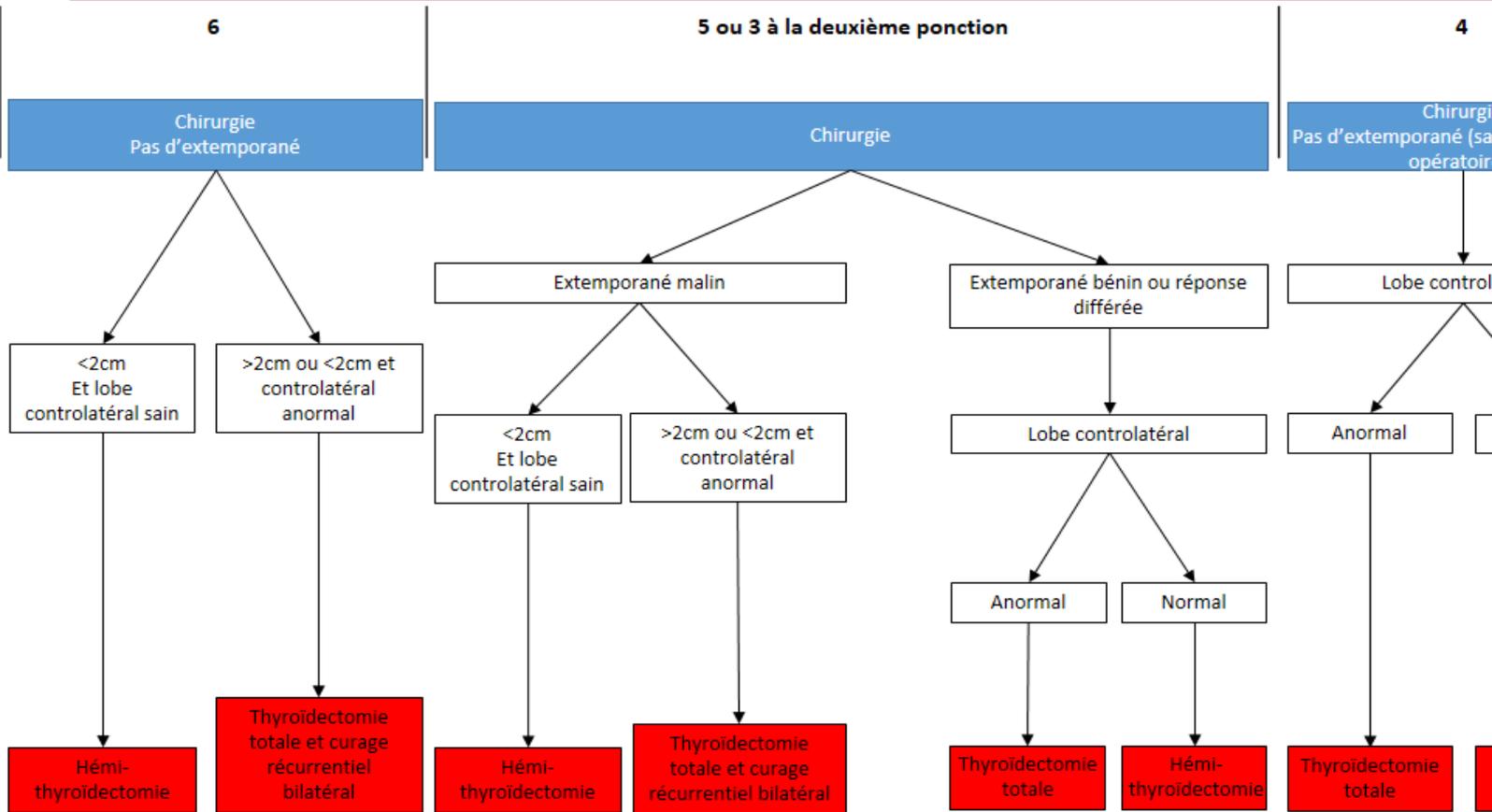


Figure SEQ Figure * ARABIC 5 : Indication de la cytoponction en fonction de la taille échographique du nodule et de la classification TI-RADS

Cette figure illustre la corrélation qui doit être prise en compte pour associer à la fois la taille de la formation nodulaire et de la classification TI-RADS évaluant la suspicion de malignité.

Exemple : Pour un nodule entre 1 et 1.5 cm, la cytoponction est recommandée si la classification TI-RADS est 4 ou 5.

Résultat de la Cytoponction selon la classification BETHESDA de 1 à 6



Préciser pour les Bethesda 3 ou 5 à extemporané positive, lobectomie ou traitement + curage selon taille
 Figure 6 - Conduite à tenir selon le résultat de la cytoponction avec la classification Bethesda

Pour la catégorie Bethesda 3, la conduite à tenir est de refaire une cytoponction dans un délai de 6 à 12 moi s'il s'agit de la première tentative (idem que Bethesda 1). S'il s'agit d'une deuxième cytoponction, la conduite à tenir est identique à la catégorie Bethesda 5.

En cas de diagnostic par une cytoponction de carcinome papillaire de moins de 1 cm sans argument pour une extension extra-thyroïdienne (échographie des aires ganglionnaires sans adénopathie suspecte et nodule thyroïdien non proche de la capsule) en fonction du contexte clinique peut se discuter une simple surveillance.

DIAGNOSTIC PER-OPERATOIRE

Il s'agit de l'examen extemporané (EE). Il n'y a pas actuellement de consensus national ou international sur les indications de l'EE en pathologie thyroïdienne. Les recommandations de l'examen extemporané de l'ANAES de 1997, n'ont pas été révisées. L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est pratiqué de façon courante tout en étant décrié à la fois par les chirurgiens qui en contestent la fiabilité et la fidélité et par les pathologistes qui ont le sentiment d'accumuler les échecs. Les difficultés rencontrées sont de plusieurs ordres.

Recommandation :

« La décision d'effectuer un examen extemporané doit être dans la mesure du possible prise de façon concertée entre chirurgien et anatomo-cyto-pathologiste. Des renseignements cliniques informatifs doivent accompagner la demande d'examen extemporané. Il n'est pas recommandé d'effectuer l'examen extemporané d'une lésion classée « malin en faveur d'un carcinome papillaire » selon la terminologie Bethesda.

Ainsi le résultat de la cytoponction thyroïdienne doit impérativement être inscrit sur le bon de demande de l'examen extemporané. Il existe actuellement, particulièrement dans la littérature américaine, une tendance à contester l'utilité de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne, les arguments étant que les lésions de diagnostic facile comme le carcinome papillaire ont déjà été dépistées par la cytoponction préopératoire. Ainsi, la catégorie lésionnelle « malin » de Bethesda présente un risque de malignité de 97 à 99%, ce qui représente une meilleure efficacité diagnostique que l'EE en pathologie thyroïdienne dont la VPP varie selon les séries de 71 à 87 % (Kahmke, 2013). Pour le carcinome médullaire, le dosage de la thyrocalcitoninémie pré-opératoire confirme le diagnostic.

Ainsi, il n'est pas recommandé de réaliser un EE pour une catégorie lésionnelle « malin » en faveur d'un carcinome papillaire.

Recommandation :

« Il est recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en extemporané sur une lésion de moins de 1 cm de grand axe afin de préserver le matériel pour le diagnostic histologique définitif »

Cette règle de moins de 1 cm est probablement trop stricte et doit être interprétée en fonction des possibilités techniques et de l'expérience de l'équipe concernée. La réalisation d'appositions cytologiques permet de préserver le matériel tout en recherchant des anomalies cytologiques.

Recommandation :

« Il est recommandé de ne pas effectuer d'examen extemporané sur une lésion d'architecture folliculaire (vésiculaire), encapsulée dépourvue de signes d'invasion et dont les noyaux n'ont pas les caractéristiques des noyaux de carcinomes papillaires. La pratique d'appositions peut aider à ce dernier diagnostic. »

Il s'agit de lésions qui, si elles ont fait l'objet d'une cytoponction, sont classées en « néoplasme ou tumeur vésiculaire » selon la terminologie Bethesda ou en « lésion vésiculaire de signification indéterminée ».

Dans le cas du cancer vésiculaire avec invasion minime, classique ou à cellules oxyphiles, il n'est pas possible (ni souhaitable) de réaliser des prélèvements multiples sur la capsule et, à moins d'avoir la chance de tomber sur la seule image (formelle) de pénétration capsulaire, ces lésions seront toujours de diagnostic différé.

Recommandation :

L'indication d'un examen extemporané demeure utile pour la catégorie « suspecte de malignité » et « atypies de signification indéterminée ».

L'examen macroscopique de la lésion ainsi que la pratique d'un examen cytologique extemporané par empreintes cytologiques (simples appositions de la lame, « touch smear ») associées à un étalement sur lame du matériel de grattage de la tranche de section (« scrape smear ») sont une aide au diagnostic. La réalisation d'une coupe congelée n'est pas systématique. Si elle est réalisée, elle doit concerner à la fois la lésion et le tissu thyroïdien alentour pour comparer les noyaux et éliminer les altérations liées à la congélation, à l'origine de faux positifs.

REFERENCES

- [1] CIBAS ES, ALI SZ. THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY. AM J CLIN PATHOL 2009;132:658-65.
- [2] ALI SZ AND CIBAS ES. THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY. DEFINITIONS, CRITERIA AND EXPLANATORY NOTES. SPRINGER NEW YORK 2010.
- [3] COCHAND-PRIOLLET B, VIELH P, ROYER B, BELLEANNÉE G, COLLET JF, GOUBIN-VERSINI I, LETEURTRE E; SOUS L'EGIDE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CYTOLOGIE CLINIQUE. THYROID CYTOPATHOLOGY: BETHESDA SYSTEM 2010. ANN PATHOL 2012;32:177-83.
- [4] JEAN-LOUIS WEMEAU, RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE POUR LA PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS, SFE 2011

[5] ROSS, BURCH, ET AL., 2016 AMERICAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM AND OTHER CAUSES OF THYROTOXICOSIS, DOI: 10.1089/THY.2016.0229. ATA 2016

[6] RECOMMANDATIONS EE ANN PATHOL 1999, 19 : 344-372.

[7] KAHMKE , 2013

Chapitre 4- **VARIANTES HISTOLOGIQUES DU CARCINOME THYROÏDIEN DE SOUCHE FOLLICULAIRE ET LEUR VALEUR PRONOSTIQUE.**

Au cours des années, de multiples variantes microscopiques de carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) ont été décrites avec des potentiels évolutifs parfois plus agressifs que celui du sous-type classique de CPT (de même stade pTN), notamment pour la variante « à cellules hautes » qui doit être considérée pour les modalités de prise en charge. Par exemple, un carcinome thyroïdien de souche folliculaire classé pT2 traité par thyroïdectomie totale a un risque de rechute de 1% s'il s'agit d'un cancer folliculaire encapsulé sans invasion (1) et de 30-55% s'il s'agit d'un carcinome folliculaire encapsulé avec angio-invasion minime ou importante (23-27). Par conséquent, il est important de connaître ces variantes histologiques et leur potentiel évolutif pour adapter au mieux la prise en charge des patients. En particulier il faut connaître :

LA VARIANTE FOLLICULAIRE ENCAPSULEE DU CANCER PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE (CPTVFE OU NIFTP)

Cette variante est responsable avec les micro-carcinomes papillaires de l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens ces dernières années avec une mortalité qui reste stable, suggérant un phénomène de « sur-diagnostic » des « cancers » sans impact sur la survie [6], [28], [30].

C'est une tumeur encapsulée (ou très bien limitée sans véritable capsule), d'architecture folliculaire avec les caractéristiques nucléaires d'un CPT classique.

La reproductibilité de ce diagnostic est limitée entre pathologistes car le diagnostic de malignité se base uniquement sur l'aspect des noyaux. Ces cas sont classés parfois comme « adénome atypique » ou « tumeur bien différenciée à potentiel de malignité incertain ». Pour cette raison, la proportion exacte de CPTVFE (NIFTP) reste difficile à déterminer (environ 20% des cancers thyroïdiens papillaires [29]).

En l'absence d'infiltration de la capsule ou d'angio-invasion cette lésion est presque toujours indolente à très faible risque de métastases locorégionales ou à distance [31] à [33]. Le diagnostic de tumeur folliculaire non invasive avec noyaux de carcinome papillaire (NIFTP), entité de la nouvelle classification histologique OMS à paraître en 2017, est alors à retenir. Pour porter le diagnostic de NIFTP, un examen microscopique de la totalité de la capsule lésionnelle est nécessaire afin d'éliminer toute infiltration capsulaire et/ou angio-invasion.

Les rares cas qui ont développé des métastases à distance présentaient une angio-invasion le plus souvent importante [34], [35] ou montraient d'autres facteurs de mauvais pronostic tels qu'une activité mitotique élevée ou de la nécrose tumorale [36]. Le diagnostic de CPTVFE est alors à retenir.

Cette variante a un comportement et un profil biologique très similaires aux tumeurs folliculaires (mutation du gène RAS plutôt que BRAF V600E ou RET/PTC et dissémination hématogène plutôt que ganglionnaires).

Ainsi, si la lésion est encapsulée et sans invasion le pronostic est excellent, à tel point qu'il est proposé de changer le nom de cette lésion, de « carcinome » en « tumeur » (NIFTP) [25]. Par contre on garde le nom « carcinome » pour le CPTVFE avec invasion. [29].

En revanche, la variante folliculaire infiltrante du CPT, tumeur partiellement encapsulée ou non encapsulée infiltrant le parenchyme thyroïdien de voisinage, ressemble à un type classique de CPT en termes de risque accru de métastases ganglionnaires et en termes de profil moléculaire et génétique [36] et [37].

DES VARIANTES PLUS AGRESSIVES QU'UN CPT CLASSIQUE

▶ La variante à cellules hautes de CPT

C'est une variante rare (8-18% des CPT) potentiellement agressive, caractérisée par une prédominance (plus de 50%) de cellules tumorales dont la hauteur est de 2-3 fois leur largeur, qui garde les caractéristiques nucléaires de CPT classique, et qui est associée souvent à une mutation du gène BRAF V600E. Cette variante est associée à un risque accru de récurrence et à une survie plus courte en comparaison au CPT classique [38] à [40].

Ce sous-type est très représenté dans les carcinomes réfractaires à l'iode [41], [42].

Classiquement, il faut plus de 50% de la surface à cellules hautes pour classer la lésion comme telle. Ce pourcentage sera modifié à 30% pour l'édition OMS 2017 (publication soumise). Mais il faut signaler la présence d'une composante de ce type même minoritaire, car celle-ci peut influencer le pronostic [43].

▶ La variante sclérosante diffuse du CPT

C'est une variante très rare (3% des CPT), souvent observée chez les patients jeunes (<30 ans au moment du diagnostic) qui se caractérise par l'envahissement d'au moins la totalité d'un lobe voire la totalité de la thyroïde, une importante angio-invasion lymphatique, des calcosphérites disséminées, un contexte de thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, une sclérose diffuse et une métaplasie malpighienne [44], [45].

Il existe des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial dans quasiment tous les cas des métastases à distance (surtout pulmonaires) dans 10 à 15 % des cas. Le pronostic reste bon malgré tout, compte tenu de l'âge jeune et de la captation élevée de l'iode 131.

▶ La variante à cellules cylindriques (columnar cell)

C'est une variante très rare, constituée de cellules cylindriques allongées caractérisées par une stratification nucléaire importante. Les caractéristiques nucléaires du CPT classique peuvent être absentes. Cette variante peut être confondue avec des métastases d'un carcinome de l'endomètre ou d'un adénocarcinome du côlon exigeant habituellement un immunomarquage par un anticorps anti-

thyroglobuline. Cette variante semble avoir une évolution clinique plus agressive, en particulier lors de la présentation à un stade avancé [46].

▶ **La variante à cellules en « clous de tapissier » (PTC with prominent hobnail features)**

C'est une forme très rare, agressive, avec un risque élevé de métastases viscérales ou osseuses et une survie plus courte. Cette variante est caractérisée par une prédominance (plus de 30%) des cellules tumorales qui ont un aspect de « clou de tapissier ». Les mitoses peuvent être fréquentes. La mutation BRAF V600E est souvent présente [47].

VARIANTES RARES DONT L'AGRESSIVITE EST SIMILAIRE AU TYPE CLASSIQUE

▶ **La variante solide du cancer papillaire de la thyroïde**

C'est une variante rare (1-3% des CPT), plus fréquente dans les tumeurs pédiatriques. Elle est une variante caractérisée par une architecture solide sur plus de 50% de la surface classiquement. Ce pourcentage sera modifié à 100 % pour l'édition OMS 2017 (publication soumise). Les cellules présentent les caractéristiques nucléaires du CPT de type classique. Cette variante est observée dans plus de 30% des cancers papillaires de la thyroïde développés chez les enfants après l'accident de Tchernobyl [11], [48], [49]. Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes par rapport au type classique et la mortalité est légèrement plus élevée chez l'adulte par contre le pronostic reste bon chez les jeunes patients [10], [41], [42]. Il est important de distinguer cette variante du carcinome peu différencié (aspect de noyaux de type CPT, nécrose et mitoses à chercher).

Remarque : *cette forme est plus agressive chez l'adulte mais la survie est identique chez le sujet jeune selon OMS 2017 (publication soumise).*

▶ **La variante oncocytaire :**

Cette variante est composée de cellules de papilles bordées de cellules oxyphiles (oncocytaires) présentant les caractéristiques nucléaires de CPT [50].

L'aspect oncocytaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou d'une anomalie sur l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriales. Par définition, plus de 75% de cellules oncocytaires doivent être observées.

▶ **La variante « Warthin-like »**

C'est une variante rare, d'architecture papillaire, constituée de cellules oxyphiles avec un abondant stroma lymphocytaire rappelant la tumeur de Warthin des glandes salivaires. [42].

▶ **La variante morulaire :**

C'est une forme très rare présentant un phénotype distinct à type de morules. Il est très important de reconnaître cette variante car elle est fréquemment associée à la polypose adénomateuse familiale

(PAF) liée à une mutation germinale du gène *APC*. Une PAF sera identifiée chez environ 40% des patients atteints de ce type de PTC surtout si la tumeur est multifocale [51], [52].

CARCINOME FOLLICULAIRE DE LA THYROÏDE

Le carcinome folliculaire de la thyroïde (CFT) est une tumeur à différenciation folliculaire sans noyaux de type papillaire avec infiltration capsulaire et/ou angio-invasion (forme encapsulée) ou invasion du parenchyme thyroïdien (forme invasive non encapsulée).

L'architecture peut être polymorphe. L'activité mitotique n'est pas un signe de malignité, mais peut être un facteur de pronostic. Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion.

Traditionnellement et selon la classification de l'OMS 2004, le CFT est divisé en deux catégories selon le degré de l'invasion capsulaire : encapsulé à invasion minimale et largement invasif [53]

Actuellement, on estime que le degré d'invasion vasculaire est un facteur pronostique important. Les lésions encapsulées avec une infiltration capsulaire minimale (indépendamment de leur taille) sont des lésions de pronostic excellent; en revanche, s'il existe une invasion vasculaire importante le risque de récurrence ou de métastase à distance est très élevé [23] à [25].

Donc il faut distinguer plutôt les lésions avec angio-invasion des lésions sans angio-invasion. Le terme de carcinome « à invasion minimale » doit être réservé aux carcinomes encapsulés avec invasion limitée à la capsule de la lésion sans angio-invasion.

Remarque : le CFT sera divisé en 3 sous types dans la classification de l'OMS 2017 (publication soumise) : CFT à invasion minimale (uniquement capsulaire), CFT encapsulé avec angio invasion et CFT largement invasif.

Contrairement aux CPT de type classique, l'invasion vasculaire des FTC concerne les vaisseaux sanguins plutôt que les vaisseaux lymphatiques donc les métastases touchent plutôt les poumons, les os, et moins souvent le cerveau, ceci même s'il s'agit de tumeurs de petite taille.

CARCINOME FOLLICULAIRE A CELLULES ONCOCYTAIRES ANCIENNEMENT APPELE A CELLULES DE HÜRTLE.

L'aspect oncocytaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou d'une anomalie sur l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriales. Par définition, plus de 75% de cellules oncocytaires doivent être observées.

Cette forme est considérée par l'OMS 2004 comme une variante de FTC. Il sera identifié comme une entité à part dans l'édition OMS 2017 (publication soumise). Il existe cependant des différences dans le comportement biologique (moins d'avidité à l'iode 131) et dans le comportement évolutif (plus de risque de métastases ganglionnaires et un risque de mortalité plus élevé [81], [54], [55]).

CARCINOME PEU DIFFERENCIE (CPD)

La définition la plus utilisée actuellement des CPD repose sur la proposition de Turin publiée en 2007 [56] :

- 1 - architecture : trabéculaire ou solide ou insulaire
- 2 - absence d'anomalies cytonucléaires de carcinome papillaire
- 3 - présence d'au moins un des critères suivants:
 - noyaux convolutés
 - nombre de mitoses ≥ 3 /10 champs à fort grossissement (ou 2mm²).
 - nécrose

Le pronostic est intermédiaire entre celui du carcinome différencié et celui du carcinome indifférencié avec un risque de métastase à distance et survie à 5 ans de l'ordre de 50%. C'est une forme fréquemment réfractaire à l'iode radioactif qui le plus souvent fixe le FDG de façon intense à la TEP-18-FDG [57].

La valeur pronostique exacte de l'existence d'un contingent peu différencié au sein d'un carcinome bien différencié est incertaine. Mais le pronostic serait plus péjoratif pour les tumeurs comportant un contingent peu différencié représentant plus de 4% de l'ensemble [58].

Il faut donc signaler tout contingent peu différencié.

Les CPD montrent souvent un faible niveau d'expression des gènes fonctionnels de la thyroïde, y compris la thyroglobuline (avec une faible expression de la tumeur en immunohistochimie). Les données récentes montrent que les mitoses et la nécrose ont une valeur pronostique plus importante que l'architecture [56], [57], [59].

En conclusion, le type histologique des CTD est corrélé aux altérations génétiques et à l'évolution clinique et biologique de la maladie.

COMPTE-RENDU DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

En plus du stade pTNM, l'âge, le sexe, la qualité de l'exérèse et la multifocalité sont des éléments pronostiques bien connus qui doivent être pris en compte avant toute décision thérapeutique. D'autres éléments du compte rendu anatomopathologique doivent également être pris en compte et comprennent le sous-type histologique du carcinome (encapsulé ou infiltrant, classique ou variante folliculaire, forme agressive ou pas), l'angio-invasion et son importance, l'activité mitotique et la nécrose tumorale et le degré d'extension extra-thyroïdienne. Concernant ce dernier point, le pronostic d'une tumeur classée pT3 par son extension extra-thyroïdienne varie selon l'importance de cette extension avec un risque de rechute de 3-9% en cas d'extension focale microscopique et de 20-40% en cas d'extension macroscopique [60] à [63].

L'anatomopathologiste doit donc mentionner dans son compte rendu d'un cancer thyroïdien de souche folliculaire les points suivants :

■ **Description de la pièce opératoire**

- Type de prélèvement

Lobectomie, lobo-isthmectomie, thyroïdectomie totale, isthmectomie, biopsie.

- Localisation de la / des tumeur(s) dans l'organe

Droite, gauche, isthme, plurifocale, bilatérale.

■ **Description histo-pathologique**

- Type histologique (selon la classification de l'OMS)
- Sous-type histologique :
- Autres facteurs pronostiques et prédictifs :
 - Nombre de mitoses / 2 mm² au grossissement 400 :
 - Présence de nécrose de coagulation (même focale) : oui/non
- Lésion encapsulée : oui/non (inclusion en totalité de la lésion)
- Capsule lésionnelle infiltrée : oui/non (avec l'importance de l'infiltration)
- Extension extra-thyroïdienne : oui/non (focale ou massive)
- Taille de la tumeur (la plus volumineuse si multifocale)
- Invasion vasculaire : oui/non (et son importance)
- Multifocalité : oui/non
- Bilatéralité : oui/non
- Limites de résection envahies : oui/non (limites repérées à l'encre)
- Nombre de ganglions régionaux métastatiques avec leur localisation et le nombre total : N+/N
 - Rupture capsulaire ganglionnaire : oui/non
 - Taille de la métastase ganglionnaire la plus volumineuse.

■ **Classification pTNM (en indiquant l'année de la classification utilisée)**

REFERENCES

- [1] LA VECCHIA C, MALVEZZI M, BOSETTI C, GARAVELLO W, BERTUCCIO P, LEVI F ET AL. THYROID CANCER MORTALITY AND INCIDENCE: A GLOBAL OVERVIEW. *INT J CANCER* 2015;136:2187-95.
- [2] MAZZAFERRI EL, JHIANG SM. LONG-TERM IMPACT OF INITIAL SURGICAL AND MEDICAL THERAPY ON PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CANCER. *AM J MED* 1994;97:418-28.
- [3] MELLIERE D, HINDIE E, BECQUEMIN JP, DESGRANGES P, ALLAIRE E, GEACHAN E. [DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA--HOW TO IMPROVE THE LONG-TERM RESULTS? TWENTY-FIVE-YEAR OUTCOMES OF 850 PATIENTS]. *BULL ACAD NATL MED* 2006;190:89-106; DISCUSSION -9.
- [4] SAMAAAN NA, SCHULTZ PN, HICKEY RC, GOEPFERT H, HAYNIE TP, JOHNSTON DA ET AL. THE RESULTS OF VARIOUS MODALITIES OF TREATMENT OF WELL DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS: A RETROSPECTIVE REVIEW OF 1599 PATIENTS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 1992;75:714-20.
- [5] SCIUTO R, ROMANO L, REA S, MARANDINO F, SPERDUTI I, MAINI CL. NATURAL HISTORY AND CLINICAL OUTCOME OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 1503 PATIENTS TREATED AT A SINGLE INSTITUTION. *ANN ONCOL* 2009;20:1728-35.
- [6] VACCARELLA S, FRANCESCHI S, BRAY F, WILD CP, PLUMMER M, DAL MASO L. WORLDWIDE THYROID-CANCER EPIDEMIC? THE INCREASING IMPACT OF OVERDIAGNOSIS. *N ENGL J MED* 2016;375:614-7.
- [7] VAN NOSTRAND D. THE BENEFITS AND RISKS OF I-131 THERAPY IN PATIENTS WITH WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *THYROID* 2009;12:1381-91.
- [8] CAGLAR M, BOZKURT FM, AKCA CK, VARGOL SE, BAYRAKTAR M, UGUR O ET AL. COMPARISON OF 800 AND 3700 MBQ IODINE-131 FOR THE POSTOPERATIVE ABLATION OF THYROID REMNANT IN PATIENTS WITH LOW-RISK DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *NUCL MED COMMUN* 2012;33:268-74.
- [9] CHENG W, MA C, FU H, LI J, CHEN S, WU S ET AL. LOW- OR HIGH-DOSE RADIOIODINE REMNANT ABLATION FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: A META-ANALYSIS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2013;98:1353-60.
- [10] CLERC J, BIENVENU-PERRARD M, DE MALLERAY CP, DAGOUSSET F, DELBOT T, DREYFUSS M ET AL. OUTPATIENT THYROID REMNANT ABLATION USING REPEATED LOW 131-IODINE ACTIVITIES (740 MBq/20 mCi²) IN PATIENTS WITH LOW-RISK DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2012;97:871-80.
- [11] HAUGEN BR, ALEXANDER EK, BIBLE KC, DOHERTY GM, MANDEL SJ, NIKIFOROV YE ET AL. 2015 AMERICAN THYROID ASSOCIATION MANAGEMENT GUIDELINES FOR ADULT PATIENTS WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER: THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES TASK FORCE ON THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *THYROID* 2016;26:1-133.
- [12] VERBURG FA, STOKKEL MP, DUREN C, VERKOOIJEN RB, MADER U, VAN ISSELT JW ET AL. NO SURVIVAL DIFFERENCE AFTER SUCCESSFUL (131)I ABLATION BETWEEN PATIENTS WITH INITIALLY LOW-RISK AND HIGH-RISK DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *EUR J NUCL MED MOL IMAGING* 2010;37:276-83.
- [13] GROGAN RH, KAPLAN SP, CAO H, WEISS RE, DEGROOT LJ, SIMON CA ET AL. A STUDY OF RECURRENCE AND DEATH FROM PAPILLARY THYROID CANCER WITH 27 YEARS OF MEDIAN FOLLOW-UP. *SURGERY* 2013;154:1436-46; DISCUSSION 46-7.

- [14] JONKLAAS J, SARLIS, NJ., LITOFSKY, D, AIN, KB, BIGOS, ST., BRIERLEY JD, COOPER, DS, HAUGEN, BR, LANDENSON, PW, MAGNER, J., ROBBINS, J., ROSS, DS, SKARULIS, M, MAXON, HR., SHERMAN, SI. OUTCOMES OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA FOLLOWING INITIAL THERAPY. THYROID 2006;12:1229-42.
- [15] CASTAGNA MG, MAINO F, CIPRI C, BELARDINI V, THEODOROPOULOU A, CEVENINI G ET AL. DELAYED RISK STRATIFICATION, TO INCLUDE THE RESPONSE TO INITIAL TREATMENT (SURGERY AND RADIOIODINE ABLATION), HAS BETTER OUTCOME PREDICTIVITY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS. EUR J ENDOCRINOL 2011;165:441-6.
- [16] CASTAGNA MG, TALA JURY HP, CIPRI C, BELARDINI V, FIORAVANTI C, PASQUI L ET AL. THE USE OF ULTRASENSITIVE THYROGLOBULIN ASSAYS REDUCES BUT DOES NOT ABOLISH THE NEED FOR TSH STIMULATION IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. J ENDOCRINOL INVEST 2011;34:E219-23.
- [17] KIM S, WEI JP, BRAVEMAN JM, BRAMS DM. PREDICTING OUTCOME AND DIRECTING THERAPY FOR PAPILLARY THYROID CARCINOMA. ARCH SURG 2004;139:390-4; DISCUSSION 3-4.
- [18] MALANDRINO P, LATINA A, MARESCALCO S, SPADARO A, REGALBUTO C, FULCO RA ET AL. RISK-ADAPTED MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER ASSESSED BY A SENSITIVE MEASUREMENT OF BASAL SERUM THYROGLOBULIN. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2011;96:1703-9.
- [19] VERBURG FA, MADER U, REINERS C, HANSCHIED H. LONG-TERM SURVIVAL IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER IS WORSE AFTER LOW-ACTIVITY INITIAL POST-SURGICAL ¹³¹I THERAPY IN BOTH HIGH- AND LOW-RISK PATIENTS. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2014;99:4487-96.
- [20] GIOVANELLA L, SURIANO, S., CERIANI, L., VERBURG, FA. UNDETECTABLE THYROGLOBULIN IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA AND RESIDUAL RADIOIODINE UPTAKE ON A POSTABLATION WHOLE-BODY SCAN. CLINICAL NUCLEAR MEDICINE 2011;2:109-12.
- [21] TUTTLE RM, TALA H, SHAH J, LEBOEUF R, GHOSSEIN R, GONEN M ET AL. ESTIMATING RISK OF RECURRENCE IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AND RADIOACTIVE IODINE REMNANT ABLATION: USING RESPONSE TO THERAPY VARIABLES TO MODIFY THE INITIAL RISK ESTIMATES PREDICTED BY THE NEW AMERICAN THYROID ASSOCIATION STAGING SYSTEM. THYROID 2010;20:1341-9.
- [22] VAISMAN F, SHAHA A, FISH S, MICHAEL TUTTLE R. INITIAL THERAPY WITH EITHER THYROID LOBECTOMY OR TOTAL THYROIDECTOMY WITHOUT RADIOACTIVE IODINE REMNANT ABLATION IS ASSOCIATED WITH VERY LOW RATES OF STRUCTURAL DISEASE RECURRENCE IN PROPERLY SELECTED PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER. CLIN ENDOCRINOL (Oxf) 2011;75:112-9.
- [23] COLLINI P, SAMPIETRO G, PILOTTI S. EXTENSIVE VASCULAR INVASION IS A MARKER OF RISK OF RELAPSE IN ENCAPSULATED NON-HURTHLE CELL FOLLICULAR CARCINOMA OF THE THYROID GLAND: A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF 18 CONSECUTIVE CASES FROM A SINGLE INSTITUTION WITH A 11-YEAR MEDIAN FOLLOW-UP. HISTOPATHOLOGY 2004;44:35-9.
- [24] O'NEILL CJ, VAUGHAN L, LEAROYD DL, SIDHU SB, DELBRIDGE LW, SYWAK MS. MANAGEMENT OF FOLLICULAR THYROID CARCINOMA SHOULD BE INDIVIDUALISED BASED ON DEGREE OF CAPSULAR AND VASCULAR INVASION. EUR J SURG ONCOL 2011;37:181-5.

- [25] SUGINO K, ITO K, NAGAHAMA M, KITAGAWA W, SHIBUYA H, OHKUWA K ET AL. PROGNOSIS AND PROGNOSTIC FACTORS FOR DISTANT METASTASES AND TUMOR MORTALITY IN FOLLICULAR THYROID CARCINOMA. *THYROID* 2011;21:751-7.
- [26] HUANG C, HSUEH C, LIU FH, CHAO TC., LIN JD. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR MINIMALLY AND WIDELY INVASIVE FOLLICULAR THYROID CARCINOMAS. *SURG ONCOL* 2011;20:1-6.
- [27] SUGINO K, KAMEYAMA K., ITO K., NAGAHAMA N., KITAGAWA W., SHIBUYA H., OHKUWA K., YANO Y., URUNO T., AKAISHI J., SUZUKI A., MASAKI C., ITO K. OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS OF 251 PATIENTS WITH MINIMALLY INVASIVE FOLLICULAR THYROID CARCINOMA. *THYROID* 2012;22:798-804.
- [28] BALOCH ZW, SEETHALA RR, FAQUIN WC, PAPOTTI MG, BASOLO F, FADDA G ET AL. NONINVASIVE FOLLICULAR THYROID NEOPLASM WITH PAPILLARY-LIKE NUCLEAR FEATURES (NIFTP): A CHANGING PARADIGM IN THYROID SURGICAL PATHOLOGY AND IMPLICATIONS FOR THYROID CYTOPATHOLOGY. *CANCER CYTOPATHOL* 2016.
- [29] NIKIFOROV YE, SEETHALA RR, TALLINI G, BALOCH ZW, BASOLO F, THOMPSON LD ET AL. NOMENCLATURE REVISION FOR ENCAPSULATED FOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: A PARADIGM SHIFT TO REDUCE OVERTREATMENT OF INDOLENT TUMORS. *JAMA ONCOL* 2016.
- [30] POLLER DN, NIKIFOROV YE. NON-INVASIVE FOLLICULAR THYROID NEOPLASM WITH PAPILLARY-LIKE NUCLEI: REDUCING OVERTREATMENT BY RECLASSIFYING AN INDOLENT VARIANT OF PAPILLARY THYROID CANCER. *J CLIN PATHOL* 2016.
- [31] BALOCH ZW, LIVOLSI VA. ENCAPSULATED FOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH BONE METASTASES. *MOD PATHOL* 2000;13:861-5.
- [32] LIU J, SINGH B, TALLINI G, CARLSON DL, KATABI N, SHAHA A ET AL. FOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF A PROBLEMATIC ENTITY. *CANCER* 2006;107:1255-64.
- [33] VIVERO M, KRAFT S, BARLETTA JA. RISK STRATIFICATION OF FOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *THYROID* 2013;23:273-9.
- [34] GARDNER RE, TUTTLE RM, BURMAN KD, HADDADY S, TRUMAN C, SPARLING YH ET AL. PROGNOSTIC IMPORTANCE OF VASCULAR INVASION IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG* 2000;126:309-12.
- [35] METE O, ASA SL. PATHOLOGICAL DEFINITION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF VASCULAR INVASION IN THYROID CARCINOMAS OF FOLLICULAR EPITHELIAL DERIVATION. *MOD PATHOL* 2011;24:1545-52.
- [36] RIVERA M, RICARTE-FILHO J, PATEL S, TUTTLE M, SHAHA A, SHAH JP ET AL. ENCAPSULATED THYROID TUMORS OF FOLLICULAR CELL ORIGIN WITH HIGH GRADE FEATURES (HIGH MITOTIC RATE/TUMOR NECROSIS): A CLINICOPATHOLOGIC AND MOLECULAR STUDY. *HUM PATHOL* 2010;41:172-80.
- [37] RIVERA M, RICARTE-FILHO J, KNAUF J, SHAHA A, TUTTLE M, FAGIN JA ET AL. MOLECULAR GENOTYPING OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA FOLLICULAR VARIANT ACCORDING TO ITS HISTOLOGICAL SUBTYPES (ENCAPSULATED VS INFILTRATIVE) REVEALS DISTINCT BRAF AND RAS MUTATION PATTERNS. *MOD PATHOL* 2010;23:1191-200.
- [38] LEUNG AK, CHOW SM, LAW SC. CLINICAL FEATURES AND OUTCOME OF THE TALL CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *LARYNGOSCOPE* 2008;118:32-8.

- [39] MICHELS JJ, JACQUES M, HENRY-AMAR M, BARDET S. PREVALENCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TALL CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *HUM PATHOL* 2007;38:212-9.
- [40] MORENO EGEA A, RODRIGUEZ GONZALEZ JM, SOLA PEREZ J, SORIA COGOLLOS T, PARRILLA PARICIO P. PROGNOSTIC VALUE OF THE TALL CELL VARIETY OF PAPILLARY CANCER OF THE THYROID. *EUR J SURG ONCOL* 1993;19:517-21.
- [41] GHOSSEIN RA, LEBOEUF R, PATEL KN, RIVERA M, KATABI N, CARLSON DL ET AL. TALL CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITHOUT EXTRATHYROID EXTENSION: BIOLOGIC BEHAVIOR AND CLINICAL IMPLICATIONS. *THYROID* 2007;17:655-61.
- [42] LIVOLSI VA. PAPILLARY THYROID CARCINOMA: AN UPDATE. *MOD PATHOL* 2011;24 SUPPL 2:S1-9.
- [43] LIVOLSI VA. PAPILLARY CARCINOMA TALL CELL VARIANT (TCV): A REVIEW. *ENDOCR PATHOL* 2010;21:12-5.
- [44] OO JS, HONG S, PARK CS. DIFFUSE SCLEROSING VARIANT IS A MAJOR SUBTYPE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN THE YOUNG. *THYROID* 2009;19:1225-31.
- [45] FUKUSHIMA M, ITO Y, HIROKAWA M, AKASU H, SHIMIZU K, MIYAUCHI A. CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF DIFFUSE SCLEROSING VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN JAPAN: AN 18-YEAR EXPERIENCE AT A SINGLE INSTITUTION. *WORLD J SURG* 2009;33:958-62.
- [46] CHEN JH, FAQUIN WC, LLOYD RV, NOSE V. CLINICOPATHOLOGICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF NINE CASES OF COLUMNAR CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *MOD PATHOL* 2011;24:739-49.
- [47] ASIOLI S, ERICKSON LA, SEBO TJ, ZHANG J, JIN L, THOMPSON GB ET AL. PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH PROMINENT HOBNAIL FEATURES: A NEW AGGRESSIVE VARIANT OF MODERATELY DIFFERENTIATED PAPILLARY CARCINOMA. A CLINICOPATHOLOGIC, IMMUNOHISTOCHEMICAL, AND MOLECULAR STUDY OF EIGHT CASES. *AM J SURG PATHOL* 2010;34:44-52.
- [48] CARDIS E, HOWE G, RON E, BEBESHKO V, BOGDANOVA T, BOUVILLE A ET AL. CANCER CONSEQUENCES OF THE CHERNOBYL ACCIDENT: 20 YEARS ON. *J RADIOL PROT* 2006;26:127-40.
- [49] NIKIFOROV YE. RADIATION-INDUCED THYROID CANCER: WHAT WE HAVE LEARNED FROM CHERNOBYL. *ENDOCR PATHOL* 2006;17:307-17.
- [50] LLOYD RV, BUEHLER D, KHANAFSHAR E. PAPILLARY THYROID CARCINOMA VARIANTS. *HEAD NECK PATHOL* 2011;5:51-6.
- [51] CETTA F, MONTALTO G, GORI M, CURIA MC, CAMA A, OLSCHWANG S. GERMLINE MUTATIONS OF THE APC GENE IN PATIENTS WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS-ASSOCIATED THYROID CARCINOMA: RESULTS FROM A EUROPEAN COOPERATIVE STUDY. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2000;85:286-92.
- [52] HARACH HR, WILLIAMS GT, WILLIAMS ED. FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS ASSOCIATED THYROID CARCINOMA: A DISTINCT TYPE OF FOLLICULAR CELL NEOPLASM. *HISTOPATHOLOGY* 1994;25:549-61.
- [53] DELELLIS RA, LLOYD RV, HEITZ PU, CHARIS E. *PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMORS OF ENDOCRINE ORGANS*. IARC PRESS; LYON, FRANCE 2004.
- [54] HAIGH PI, URBACH DR. THE TREATMENT AND PROGNOSIS OF HURTHLE CELL FOLLICULAR THYROID CARCINOMA COMPARED WITH ITS NON-HURTHLE CELL COUNTERPART. *SURGERY* 2005;138:1152-7; DISCUSSION 7-8.

- [55] KUO EJ, ROMAN, S.A., SOSA, J.A. PATIENTS WITH FOLLICULAR AND HURTHLE CELL MICROCARCINOMAS HAVE COMPROMISED SURVIVAL: A POPULATION LEVEL STUDY OF 22,738 PATIENTS. SURGERY 2013;1246-53.
- [56] VOLANTE M, COLLINI P, NIKIFOROV YE, SAKAMOTO A, KAKUDO K, KATOH R ET AL. POORLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: THE TURIN PROPOSAL FOR THE USE OF UNIFORM DIAGNOSTIC CRITERIA AND AN ALGORITHMIC DIAGNOSTIC APPROACH. AM J SURG PATHOL 2007;31:1256-64.
- [57] NASCIMENTO C, BORGET I, AL GHUZLAN A, DEANDREIS D, HARTL D, LUMBROSO J ET AL. POSTOPERATIVE FLUORINE-18-FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY: AN IMPORTANT IMAGING MODALITY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE HISTOLOGY OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER. THYROID 2015;25:437-44.
- [58] DECAUSSIN M, BERNARD MH, ADELEINE P, TREILLEUX I, PEIX JL, PUGEAT M ET AL. THYROID CARCINOMAS WITH DISTANT METASTASES: A REVIEW OF 111 CASES WITH EMPHASIS ON THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AN INSULAR COMPONENT. AM J SURG PATHOL 2002;26:1007-15.
- [59] HILTZIK D, CARLSON DL, TUTTLE RM, CHUAI S, ISHILL N, SHAHA A ET AL. POORLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS DEFINED ON THE BASIS OF MITOSIS AND NECROSIS: A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 58 PATIENTS. CANCER 2006;106:1286-95.
- [60] TO Y, HIGASHIYAMA T, TAKAMURA Y, MIYA A, KOBAYASHI K, MATSUZUKA F ET AL. RISK FACTORS FOR RECURRENCE TO THE LYMPH NODE IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA PATIENTS WITHOUT PREOPERATIVELY DETECTABLE LATERAL NODE METASTASIS: VALIDITY OF PROPHYLACTIC MODIFIED RADICAL NECK DISSECTION. WORLD J SURG 2007;31:2085-91.
- [61] ITO Y, TOMODA C, URUNO T, TAKAMURA Y, MIYA A, KOBAYASHI K ET AL. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXTRATHYROID EXTENSION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: MASSIVE BUT NOT MINIMAL EXTENSION AFFECTS THE RELAPSE-FREE SURVIVAL. WORLD J SURG 2006;30:780-6.
- [62] ITO Y, TOMODA, C., URUNO, T., TAKAMURA, Y., MIYA, A., KOBAYASHI, K., MATSUZUKA, F., KUMA, K., MIYAUCHI, A. . PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXTRATHYROID EXTENSION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: MASSIVE BUT NOT MINIMAL EXTENSION AFFECTS THE RELAPSE-FREE SURVIVAL. . WORLD J SURG 2006;30:780-6.
- [63] RADOWSKY J, HOWARD, RS., BURCH, HB., STOJADINOVIC, A. IMPACT OF DEGREE OF EXTRATHYROIDAL EXTENSION OF DISEASE ON PAPILLARY THYROID CANCER OUTCOME. THYROID 2014;24:241-4.
- [64] BORSON-CHAZOT F, BARDET S, BOURNAUD C, CONTE-DEVOLX B, CORONE C, D'HERBOMEZ M ET AL. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS OF VESICULAR ORIGIN. ANN ENDOCRINOL (PARIS) 2008;69:472-86.
- [65] COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR, KLOOS RT, LEE SL, MANDEL SJ ET AL. REVISED AMERICAN THYROID ASSOCIATION MANAGEMENT GUIDELINES FOR PATIENTS WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER. THYROID 2009;19:1167-214.
- [66] LEENHARDT L, ERDOGAN MF, HEGEDUS L, MANDEL SJ, PASCHKE R, RAGO T ET AL. 2013 EUROPEAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES FOR CERVICAL ULTRASOUND SCAN AND ULTRASOUND-GUIDED TECHNIQUES IN THE POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH THYROID CANCER. EUR THYROID J 2013;2:147-59.
- [67] LUSTER M, CLARKE SE, DIETLEIN M, LASSMANN M, LIND P, OYEN WJ ET AL. GUIDELINES FOR RADIOIODINE THERAPY OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER. EUR J NUCL MED MOL IMAGING 2008;35:1941-59.

- [68] PACINI F, SCHLUMBERGER, M., DRALLE, H., ELISEI, R., SMIT, JWA, WIERSINGA, W. AND THE EUROPEAN THYROID CANCER TASKFORCE. EUROPEAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA OF THE FOLLICULAR EPITHELIUM. EUR J ENDOCRINOL 2006;154:787-803.
- [69] BARDET S, CIAPPUCCINI R, QUAK E, RAME JP, BLANCHARD D, DE RAUCOURT D ET AL. PROGNOSTIC VALUE OF MICROSCOPIC LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2015;100:132-40.
- [70] LEPOUTRE-LUSSEY C, MADDAH D, GOLMARD JL, RUSS G, TISSIER F, TRESALLET C ET AL. POST-OPERATIVE NECK ULTRASOUND AND RISK STRATIFICATION IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS WITH INITIAL LYMPH NODE INVOLVEMENT. EUR J ENDOCRINOL 2014;170:837-46.
- [71] RANDOLPH GW, DUH QY, HELLER KS, LIVOLSI VA, MANDEL SJ, STEWARD DL ET AL. THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NODAL METASTASES FROM PAPILLARY THYROID CARCINOMA CAN BE STRATIFIED BASED ON THE SIZE AND NUMBER OF METASTATIC LYMPH NODES, AS WELL AS THE PRESENCE OF EXTRANODAL EXTENSION. THYROID 2012;22:1144-52.
- [72] SCHMIDT D, LINKE R, UDER M, KUWERT T. FIVE MONTHS' FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH AND WITHOUT IODINE-POSITIVE LYMPH NODE METASTASES OF THYROID CARCINOMA AS DISCLOSED BY (131)I-SPECT/CT AT THE FIRST RADIOABLATION. EUR J NUCL MED MOL IMAGING 2010;37:699-705.
- [73] DUCOUDRAY R, TRESALLET C, GODIRIS-PETIT G, TISSIER F, LEENHARDT L, MENEGAUX F. PROPHYLACTIC LYMPH NODE DISSECTION IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA: IS THERE A PLACE FOR LATERAL NECK DISSECTION? WORLD J SURG 2013;37:1584-91.
- [74] SHIN JH, HA TK, PARK HK, AHN MS, KIM KH, BAE KB ET AL. IMPLICATION OF MINIMAL EXTRATHYROIDAL EXTENSION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA. INT J SURG 2013;11:944-7.
- [75] CHEREAU N, BUFFET C, TRESALLET C, TISSIER F, GOLMARD JL, LEENHARDT L ET AL. DOES EXTRACAPSULAR EXTENSION IMPACT THE PROGNOSIS OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA? ANN SURG ONCOL 2014;21:1659-64.
- [76] FUKUSHIMA M, ITO, Y., HIROKAWA, M., MIYA, A., SHIMIZU, K., MIYAUCHI, A. . PROGNOSTIC IMPACT OF EXTRATHYROID EXTENSION AND CLINICAL LYMPH NODE METASTASIS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA DEPEND ON CARCINOMA SIZE. WORLD J SURG 2010;30:780-6.
- [77] MELO M, DA ROCHA, AG., VINAGRE, J., BATISTA, R., PEIXOTO, J., TAVARES, C., CELESTINO, R., ALMEIDA, A., SALGADO, C., ELOY, C., CASTRO, P., PRAZERES, H., LIMA, ., AMARO, T., LOBO, C., MARTINS, MJ., MOURA, M., CAVACO, B., LEITE, V., CAMESELLE-TEIJEIRO, JM., CARRILHO, F., CARVALHEIRO, M., MAXIMO, V., SOBRINHO-SIMÕES, M., SOARES, P. . TERT PROMOTER MUTATIONS ARE A MAJOR INDICATOR OF POOR OUTCOME IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2014;99.
- [78] XING M, LIU R, LIU X, MURUGAN AK, ZHU G, ZEIGER MA ET AL. BRAF V600E AND TERT PROMOTER MUTATIONS COOPERATIVELY IDENTIFY THE MOST AGGRESSIVE PAPILLARY THYROID CANCER WITH HIGHEST RECURRENCE. J CLIN ONCOL 2014;32:2718-26.
- [79] YANG X, LI J, LI X, LIANG Z, GAO W, LIANG J ET AL. TERT PROMOTER MUTATION PREDICTS RADIOIODINE REFRACTORY IN DISTANT METASTATIC DIFFERENTIATED THYROID CANCER. J NUCL MED 2016.

[80] KLOOS RT. THYROID CANCER RECURRENCE IN PATIENTS CLINICALLY FREE OF DISEASE WITH UNDETECTABLE OR VERY LOW SERUM THYROGLOBULIN VALUES. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2010;95:5241-8.

[81] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, BURMAN KD, VAN NOSTRAND D, WARTOFSKY L. DOES AN UNDETECTABLE RHTSH-STIMULATED TG LEVEL 12 MONTHS AFTER INITIAL TREATMENT OF THYROID CANCER INDICATE REMISSION? CLIN ENDOCRINOL (Oxf) 2011;74:111-7.

THEY ARE THYROGLOBULIN ANTIBODY POSITIVE OR DO NOT HAVE DISTINCTLY LOW THYROGLOBULIN AT INITIAL ASSESSMENT. THYROID 2011;21:1301-8.

Chapitre 5- **PRISE EN CHARGE DU CANCER THYROÏDIEN DE FAIBLE RISQUE DE RECHUTE (<5%)**

Les critères retenus de faible risque de rechute (< 5 %) de carcinomes thyroïdiens sont indiqués ci-dessous :

- **Carcinome papillaire thyroïdien avec les caractéristiques suivantes :**
 - pT1-pT2 N0-NX M0 et chirurgie R0
 - et absence de sous type agressif (Tall Cell, insulaire...)
 - et absence d'invasion vasculaire à l'histologie
 - et absence d'adénopathie diagnostiquée en pré opératoire ou si pN1 sur des curages prophylactiques, leur nombre est ≤ 5 et leur taille maximale < 0.2 cm
 - et si de l'iode est administrée, absence de fixation en dehors du lit thyroïdien sur la première scintigraphie corps entier post ablation.
 - à variante folliculaire encapsulé pT1-pT2
 - intra thyroïdien < 4 cm avec BRAF non muté
 - Micro carcinome papillaire uni focal intra thyroïdien BRAF muté
 - Micro carcinome papillaire multifocal
- **Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire pT1-pT2 et pT3 intra thyroïdien** et absence d'invasion ou invasion vasculaire minime < 4 embols

PAPILLAIRE ≤ 2 CM (Y COMPRIS SI MULTIPLE DONT LA SOMME DES FOYERS \leq A 2 CM)

▶ **Traitement : Prise en charge initiale**

Le diagnostique s'effectue en post-opératoire. Tous les patients ont donc bénéficié soit d'une lobo-isthmectomie soit d'une TT. La suite de la prise en charge initiale s'effectuera en fonction du résultat du dosage de la Tg.

Le dosage de Thyroglobuline sera réalisé avec une trousse de dosage de deuxième génération ultrasensible (Tg2) en situation basale (sous opothérapie) couplé à un dosage d'anticorps anti-Thyroglobuline (Ac anti-Tg) 4 à 6 semaines après la chirurgie.

- **Si thyroïdectomie totale (TT)**

L'objectif de Tg2 basale doit être ≤ 2 ng/mL avec Ac anti-Tg négatifs.

Si Tg2 basale > 2 ng/mL, on discutera un traitement complémentaire par l'iode 131 en RCP.

- **Si lobo-isthmectomie : pas de totalisation chirurgicale**

L'objectif de Tg2 basale doit être ≤ 5 ng/L avec Ac anti-Tg négatifs.

Si Tg2 basale > 5 ng/L, on discutera en RCP un traitement complémentaire chirurgical +/- Iode 131.

▶ Surveillance

- **Première année :**

A 1 an : échographie thyroïdienne et cervicale (selon les recommandations de la SFE) et Tg2 basale avec Ac anti-Tg

Au-delà de la première année en cas de rémission complète ;

Surveillance annuelle de Tg2 basale avec Ac anti-Tg et TSH pendant 5 ans

Posologie de LT4 : objectif TSH normale entre 0.5 et 3 µUI/ml

- **A 5 ans :**

Echographie thyroïdienne et cervicale (selon les recommandations de la SFE) et Tg2 basale avec Ac anti-Tg

- **Au-delà de 5 ans**

Tg2 basale, Ac anti-Tg et TSH tous les deux ans jusqu'à 10 ans puis tous les 5 ans.

Posologie de LT4 : objectif TSH normale entre 0.5 et 3 µUI/ml

PAPILLAIRE > 2 CM TT + CURAGE MEDIASTINO RECURENTIEL BILATERAL SI DIAGNOSTIC PRE OU PER OPERATOIRE

▶ Traitement : Prise en charge initiale

Les patients auront bénéficié d'une TT et d'un curage récurrentiel bilatéral pour ceux dont le diagnostic aura été fait en pre ou per-opératoire.

Recommandation :

Pas de reprise pour curage prophylactique post thyroïdectomie totale si diagnostic post thyroïdectomie totale.

Traitement par l'iode 131 : 1100 MBq (30 mCi) d'iode 131 après stimulation par TSH recombinante humaine (rhTSH)

Si scintigraphie corps entier à l'iode 131 post thérapeutique : pas de fixation en dehors de la loge thyroïdienne et pas de taux de Tg anormalement haut ou de taux d'Ac anti-Tg anormalement élevé.

▶ Surveillance

- **Première année**

Posologie de LT4 : objectif de TSH à 0.1 à 0,5 mUI/L avant la réévaluation par rhTSH à un an.

Evaluation de la Tg2 basale et Ac anti-Tg entre 2 et 3 mois

Évaluation à un an avec rhTSH : Tg2, Ac anti-Tg et échographie thyroïdienne et cervicale selon les recommandations de la SFE

Rémission complète si : Tg2 basale < 0.2 ng/mL et < 1 ng/mL sous rhTSH avec Ac anti-Tg négatifs.

- **Au-delà de la première année en cas de rémission complète**

Surveillance annuelle jusqu'à 5 ans avec Tg2 basale et Ac anti-Tg avec TSH normale < 3 µUI/ml et échographie thyroïdienne et cervicale (selon les recommandations de la SFE) à 5 ans

- **Au-delà de 5 ans**

Surveillance tous les deux ans avec Tg2 basale et Ac anti-Tg avec TSH normale < 3 µUI/ml jusqu'à 10 ans puis tous les 5 ans.

Chapitre 6- PRISE EN CHARGE DU CANCER DE RISQUE INTERMEDIAIRE

DEFINITION

Nous proposons de reprendre les critères de l'ATA 2016. Le groupe appelé «risque intermédiaire», correspond aux patients dont le risque de récurrence se situe entre 10 et 30%.

Il comprend:

- Les présentations histologiques agressives:
 - Variantes de carcinome papillaire :
 - à cellules hautes (Tall cell variant)
 - à cellules cylindriques (columnar cell variant)
 - sclérosante diffuse
 - solide ou trabéculaire
 - à cellules en « clou de tapissier » (hobnail cells)
 - Présence d'embolies vasculaires < 4 embols
- les tumeurs pT3 à extension extra thyroïdienne minime
- les extensions ganglionnaires
 - palpables
 - > 5 et dont la taille est inférieure à 2 mm, sans rupture capsulaire
 - ou < 5 comprises dont la taille est comprise entre 2 mm et 30 mm sans rupture capsulaire
- les tumeurs avec fixation extra-thyroïdienne à la scintigraphie post-dose à l'iode 131 lors de la totalisation isotopique.

La présence des critères suivants, augmentent le risque de récurrence de plus de 30% et placent donc le patient dans le groupe à haut risque de récurrence:

- *une extension extra-thyroïdienne pT4 ou pT3 avec extension massive*
- *une exérèse incomplète $\geq R1$*
- *une invasion vasculaire extensive ≥ 4 embols*
- *des adénopathies de plus de 3 cm ou en rupture capsulaire*
- *la présence de métastases.*

TRAITEMENT

► Chirurgie

La thyroïdectomie totale est le traitement de référence pour cette population. En cas de diagnostic post-opératoire après lobo-ithmectomie, une reprise pour totalisation chirurgicale est nécessaire.

L'intérêt d'un curage récurrentiel prophylactique en cas de diagnostic pré ou per opératoire reste débattu mais pratiqué dans de nombreuses équipes. En attendant le protocole Estimabl 3, nous proposons la réalisation de ce curage récurrentiel bilatéral prophylactique.

Un curage jugulo-carotidien ne sera réalisé qu'en cas d'atteinte ganglionnaire jugulo-carotidienne prouvée par échographie avec cytoponction et dosage de Tg dans le liquide de rinçage.

► Traitement par l'iode 131

Le bénéfice d'une totalisation isotopique pour cette catégorie de patient reste débattu avec une maladie persistante (structurale) à 5 à 10 ans chez 8% de ces patients après chirurgie seule (Vaisman Clin Endocrinol 2011, Durante 2012 JCEM). Les données sur l'efficacité en termes de survie globale ou de survie sans récurrence d'une totalisation sont peu nombreuses et proviennent essentiellement d'études rétrospectives. Néanmoins, les différentes sociétés savantes (SFE ETA) recommandent actuellement une totalisation isotopique avec une réserve pour les recommandations les plus récentes (should be considered selon ATA 2016). La stimulation par rhTSH est admise par tous pour cette catégorie. La dose recommandée varie de 1100 MBq (30 mCi) à 5550 MBq (150 mCi).

De nombreuses études ont évalué l'intérêt d'un dosage post opératoire de thyroglobuline comme facteur pronostic. Il apparaît que ce marqueur permet d'évaluer l'importance du résidu thyroïdien normal ou cancéreux. Ce dosage est corrélé au risque de récurrence et pourrait donc permettre de distinguer les patients pour lequel une totalisation isotopique serait nécessaire. Actuellement aucun seuil n'est proposé par l'ATA (p143) qui préconise néanmoins de discuter l'intérêt d'un traitement par iode 131 pour les patients avec une échographie post-opératoire normale, selon le taux de Tg sous Levothyrox 3 à 4 semaines après la thyroïdectomie totale.

Il apparaît dans ces conditions, qu'il nous semble raisonnable de continuer à appliquer les recommandations régionales et de totaliser les patients de ce groupe après stimulation exogène par rhTSH :

- 1100 MBq (30 mCi) pour les pT1N1/N0/Nx, pT2N0/x, pT3minimeN0
- 3700 MBq (100 mCi) pour les pT2N1, les pT3N1/Nx,

Rappel : Dans ce groupe de tumeur de risque intermédiaire, les atteintes ganglionnaires N1 ne présentent pas de rupture capsulaire.

S'il a été retenu l'absence de reprise chirurgicale pour les pT3 millimétrique, il en découle une absence de totalisation isotopique pour cette population. En cas d'absence de totalisation par l'iode 131, lors de la surveillance, un taux de Tg de plus de 5 ng/ml pour une hémithyroïdectomie et de 2 ng/ml pour une thyroïdectomie totale portera l'indication d'une totalisation isotopique, précédée si nécessaire d'une reprise chirurgicale en cas d'hémithyroïdectomie.

Chapitre 7- PRISE EN CHARGE DU CANCER DE HAUT RISQUE

DEFINITION

- pT4 N0-x-1 M0-1
- ou chirurgie R1-2
- ou M1
- ou Tg post-opératoire au moment du traitement par iode 131 très élevée évocatrice de maladie à distance
- ou pN1 avec plus grande taille du ganglion ≥ 3 cm
- ou carcinome folliculaire avec invasion vasculaire importante (≥ 4 foyers d'invasion vasculaire)
- Présence d'un contingent peu différencié ainsi que les carcinomes folliculaires à cellules oncocytaires

Remarques (selon ATA 2016) :

- Le risque de récurrence des patients N1 est dépendant du nombre de ganglions envahis, de leur taille et la présence d'une extension extra capsulaire ganglionnaire.
- Le risque de récurrence des patients pT3 dépend de la nature du pT3 qui est plus important en cas d'extension extra thyroïdienne massive qu'en cas de pT3 par la taille (> 4 cm).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE

▶ Sur le plan chirurgical

Une thyroïdectomie totale avec résection de toute la maladie locale doit être proposée sauf contre-indication à la prise en charge chirurgicale. (Forte recommandation, Niveau de preuve élevé)

Dans ces cas identifiés à haut risque (maladie N1 clinique et invasive), le recours à un chirurgien expérimenté permet d'envisager une chirurgie la plus exhaustive possible en minimisant au maximum la morbidité.

Le traitement du compartiment central en cas de maladie ganglionnaire avérée (aire VI) doit être associé à la thyroïdectomie totale. **(Forte recommandation, Niveau de preuve modéré).**

Un curage prophylactique du compartiment central bilatéral est à considérer même en l'absence de ganglions cliniques dans le compartiment central (cN0) en cas de maladie localement avancée (T3-T4), en cas de maladie ganglionnaire latérale clinique (cN1b). **(Faible recommandation, Faible niveau de preuve)**

Un curage du compartiment latéral est à réaliser en cas de maladie ganglionnaire cervicale prouvée par cytologie et/ou positivité de thyroglobuline dans le liquide de rinçage. **(Forte recommandation, Niveau de preuve modéré)**

[1] GOURIN CG, TUFANO RP, FORASTIERE AA, KOCH WM, PAWLIK TM, BRISTOW RE 2010 VOLUME-BASED TRENDS IN THYROID SURGERY. ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG 136:1191-1198

[2] STAVRAKIS AI, ITUARTE PH, KO CY, YEH MW 2007 SURGEON VOLUME AS A PREDICTOR OF OUTCOMES IN INPATIENT AND OUTPATIENT ENDOCRINE SURGERY. SURGERY 142:887-899

[3] LOYO M, TUFANO RP, GOURIN CG 2013 NATIONAL TRENDS IN THYROID SURGERY AND THE EFFECT OF VOLUME ON SHORT-TERM OUTCOMES. LARYNGOSCOPE 123:2056-2063

[4] SOSA JA, BOWMAN HM, TIELSCH JM, POWE NR, GORDON TA, UDELSMAN R 1998 THE IMPORTANCE OF SURGEON EXPERIENCE FOR CLINICAL AND ECONOMIC OUTCOMES FROM THYROIDECTOMY. ANN SURG 228:320-330

▶ **Traitement par l'iode radioactif**

- **Objectifs du traitement par iode 131**

Le traitement par iode doit être réalisé de façon à limiter les doses d'irradiation en adaptant les traitements aux facteurs de risque de rechute ou de maladie persistante et en impactant le moins possible la qualité de vie des patients

On distingue les objectifs (O) suivants :

a) Effet ablation :

- Détruire les reliquats thyroïdiens physiologiques après la chirurgie et obtenir une imagerie du corps entier de haute sensibilité, de la maladie résiduelle éventuelle, souvent améliorée en mode tomographique (TEMP scanner).
- L'ablation par iode 131 permet de faciliter la surveillance et la détection des rechutes, en négativant le taux de la Thyroglobuline (Tg) et en sensibilisant l'imagerie, lorsqu'elle est réitérée.
- Enfin, la réponse au traitement donne accès à une reclassification dynamique d'intérêt pronostique et permettant de personnaliser la prise en charge.

b) Effet adjuvant :

Irradier et détruire d'éventuels résidus tumoraux de faible volume, comme une atteinte ganglionnaire infra-centimétrique, dans le but d'améliorer la survie sans récurrence.

c) Effet thérapeutique :

Obtenir une destruction ou une réduction des sites tumoraux fixant l'iode 131, dans le but d'augmenter la survie globale et de limiter le taux de maladie persistante ou récidivante.

Les indications et les modalités d'administration des traitements par iode 131 dépendent :

- du geste chirurgical initial,
- du risque de maladie résiduelle/du risque de rechute ultérieure

- et de l'impact démontré ou non du traitement par iode 131 sur la survie sans récurrence et sur la survie.

Commentaires sur les indications de l'iode 131.

L'indication de l'iode 131 et son niveau d'activité seront déterminés en fonction des recommandations définies par une RCP multidisciplinaire.

Patients à risque élevé de rechute :

L'administration d'iode radioactif doit être réalisée en routine avec une forte activité > à 3700 MBq (100 mCi).

La préparation au traitement pour l'iode 131 sera réalisée en sevrage préférentiellement. (Forte recommandation. **Niveau de preuve modéré**). **SAUF *Contres indications au sevrage : cardiovasculaire, psychiatriques, état général, métastases osseuses algues**

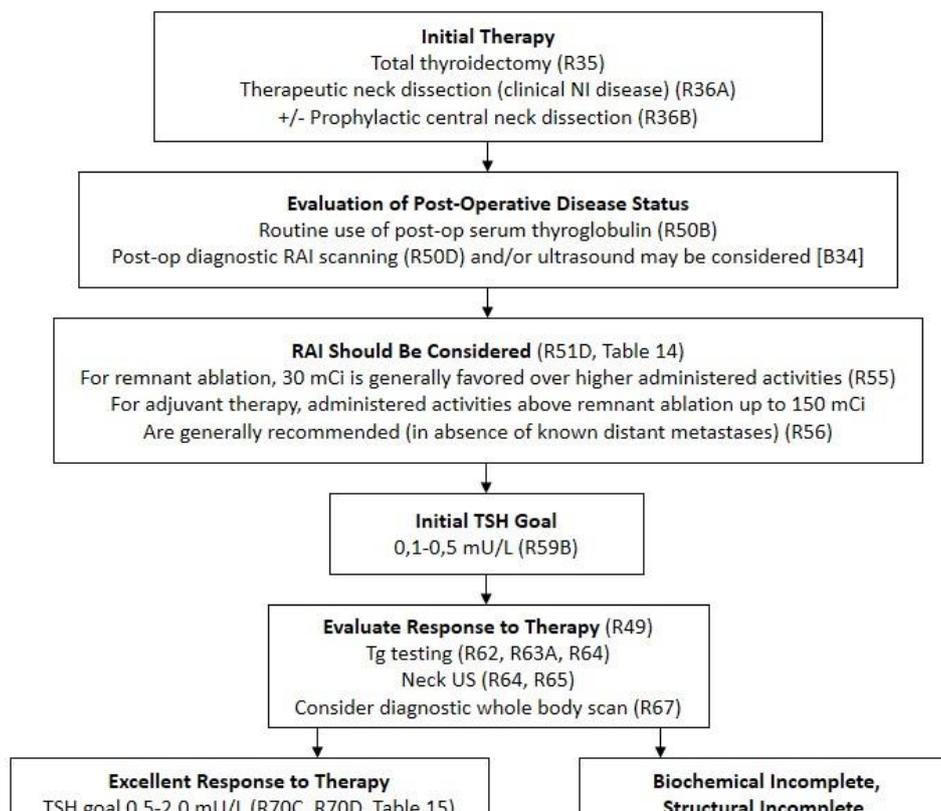
Schéma récapitulatif : Résumé des indications de l'iode 131 avec niveaux de preuves

Présentation TNM	Indication Iode 131 Et Type de recommandation et de niveau de preuve	Activité d'Iode 131, Mode de préparation et Type de recommandation et de niveau de preuve
Cas particulier des NIFTP (en attendant publication OMS2017)		
NIFTP ≥ 1cm et ≤ 4 cm	Traitement par Iode optionnel	Si traitement : Activité : faibles activités Préparation : rhTSH
NIFTP > 4 cm	Traitement par Iode proposé Avis du groupe de travail	Activité : faibles activités Préparation : rhTSH
Faible Risque (FR) de Récidive		
pT1a - N0/Nx- M0/Mx, pT1a multifocal somme des lésions ≤ 1cm.	Pas de traitement par Iode 131 Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	
pT1am (somme des lésions > 1cm), pT1b N0/Nx, M0/Mx, sans embolie vasculaire.	Traitement par Iode optionnel	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : rhTSH
pT2 N0/Nx pT1b, pT2 et pT3 intra-thyroïdien N0/Nx (folliculaire bien différencié avec angio-invasion minimale < 4 embolies) et pT1a/pT1bN1a M0/Mx avec atteinte ganglionnaire minimale.	Recommandé Recommandation faible, Niveau de preuve faible	Activité : favoriser les faibles activités Préparation : rhTSH Recommandation forte, Niveau de preuve élevé

Risque Intermédiaire (RI) de Récidive		
pT3 N0/Nx par extension extra thyroïdienne ou taille (hors NIFTP et folliculaire bien différencié à invasion minime), pT2N1, pT3N1, cN1, N1b, histologie agressive.	Recommandé Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Préparation : <ul style="list-style-type: none"> • rhTSH. • ou sevrage Activité : fonction : <ul style="list-style-type: none"> • caractéristiques RI • atteinte ganglionnaire cf. lignes ci-après
Atteinte ganglionnaire limitée (≤ 5 N1 de taille < 2 mm) ou pT3N0/Nx		
Au moins un critère de RI et statut pT2N1, micro pT3N1, invasion vasculaire limitée (< 4 emboles).	Recommandé Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Faible ou forte activité d'iode 131 Préparation : rhTSH. Recommandation forte, Niveau de preuve moyen
Plusieurs critères RI,	Recommandé Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Une forte activité peut être envisagée Recommandation forte, Niveau de preuve moyen
Atteinte ganglionnaire intermédiaire (cN0, ≤ 5 N1 de taille : 2 à 10 mm)		
Tout patient avec critères de RI	Recommandé Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Faible ou forte activité discutée en RCP Recommandation forte, Niveau de preuve moyen
Atteinte ganglionnaire plus importante : cN1et/ou ganglions ≥ 10 mm et ≤ 30 mm et/ou RC+ et/ou plus de 5 ganglions		
Tout patient avec critères de RI	Recommandé Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Forte activité Recommandation faible, Niveau de preuve moyen
Patients à risque élevé de rechute (RE)		
pT4, tous N ou M1 ou N1 > 30 mm invasion vasculaire > 4 emboles pour les folliculaires	Recommandé en routine Recommandation forte, Niveau de preuve moyen	Préparation : sevrage Activité : forte Recommandation forte, Niveau de preuve moyen

► Surveillance

Figure 7



Chapitre 8- **PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE PERSISTANTE ET OU RECIDIVANTE**

Quels critères retenir pour définir la maladie locorégionale résiduelle et/ou récidivante après le traitement initial par la chirurgie (thyroïdectomie totale avec ou sans chirurgie ganglionnaire associée) et l'iode 131 ?

- Maladie cliniquement détectable
- Maladie biologiquement détectable définie
 - par une thyroglobuline sérique > 0,2 ng/ml sous hormonothérapie et/ou >1 ng/ml après stimulation (Tg deuxième génération), en absence d'anticorps anti Tg (1-2).
 - Anticorps antiTg positifs et progressifs
- Persistance ou apparition d'une maladie détectée par la scintigraphie à l'iode 131 ou la TEP/TDM au 18-FDG, réalisée à distance du traitement initial
- Maladie détectable par l'échographie de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires cervicales.

La survie globale est impactée par la présence de maladie persistante ou récidivante. (3)

L'obtention d'une rémission complète clinique, biologique, métabolique et morphologique est un objectif majeur y compris pour l'ajustement du niveau de la TSH sous hormonothérapie (4-5).

La surveillance pour détecter une maladie persistante ou récidivante est basée sur la thyroglobuline sérique (obtenue sous hormonothérapie ou après stimulation par TSH endogène ou exogène), l'échographie cervicale et de la loge thyroïdienne (avec éventuelle ponction ganglionnaire ou de toutes anomalies suspectes pour analyse cytologique et dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage) et la TEP/TDM au 18-FDG. (6-25).

La scintigraphie à l'iode 131 avec une activité diagnostique garde son intérêt en cas d'anti corps Anti-Tg positifs, en cas de fixation hors de la loge thyroïdienne lors de la scintigraphie post-thérapeutique et chez les patients à haut risque de récidive.

DEFINITIONS

La maladie persistante peut être définie par la mise en évidence d'une maladie clinique et/ou biologique, et/ou métabolique (Iode 131 et/ou TEP/TDM au 18-FDG) et/ou morphologique malgré un traitement initial correspondant au référentiel. (26)

La récidive est une maladie qui survient chez un patient en rémission complète obtenue après le traitement initial.

RECOMMANDATION ET NIVEAU DE PREUVE

Qu'il s'agisse de maladie locorégionale persistante ou récidivante, les indications de l'iode 131 dans ces situations du fait de l'absence d'étude randomisée ne font pas l'objet de consensus ou de

recommandations fortes ni de niveau d'évidence moyen ou élevé (**Faible recommandation, niveau de preuve faible**) qu'il s'agisse :

- Du seuil de thyroglobuline sous hormonothérapie ou en stimulation au-delà duquel il sera recommandé d'administrer une dose thérapeutique d'iode 131. (27-32)
- De la méthode optimale de stimulation à utiliser lors de l'administration d'iode 131, rhTSH ou sevrage hormonal. (33-34)
- Ou de l'activité thérapeutique d'iode 131 à administrer de manière empirique ou après études dosimétriques. (35-42)

Toutefois, on retrouve dans les pratiques et dans la littérature des études rétrospectives et des recommandations des groupes d'experts, des tendances ou des propositions qui permettent d'orienter les indications thérapeutiques d'iode 131 dans le cadre des récives ou maladie résiduelle loco-régionales. Il s'agit d'indications sélectives de traitement par l'iode 131 à valider au sein d'une réunion multidisciplinaire régionale ou nationale.

EN CAS DE MALADIE BIOLOGIQUE ISOLEE

Deux possibilités se présentent :

- Une thyroglobuline sérique anormalement élevée sans correspondance morphologique et/ou scintigraphique (toute modalité d'imagerie confondue), le seuil de thyroglobuline sérique au-delà duquel un traitement par l'iode radioactif peut être proposé est de 10 ng/ml si obtenu en sevrage et de 5 ng/ml si obtenu après rhTSH en tenant compte de la cinétique de la thyroglobuline y compris en basal. (25-31).
- Une augmentation isolée des anticorps anti-thyroglobuline avec une thyroglobuline sérique indétectable (sans correspondance morphologique et/ou scintigraphique, toute modalité d'imagerie confondue).

Dans ces situations, l'administration de l'iode 131, validée par une réunion multidisciplinaire, est recommandée en défreination hypophysaire (en cas de contre-indications à une défreination hypophysaire, la stimulation sera réalisée par rhTSH) avec une activité de 3700 MBq (100 mCi).

La répétition de ce traitement est dépendante de la nature iodo-fixante ou non de la maladie existante visualisée sur la scintigraphie post thérapeutique.

En cas d'absence de fixation à la scintigraphie post thérapeutique, la maladie sera classée iodo-réfractaire et l'administration de nouvelle activité thérapeutique d'iode 131 n'est pas recommandée. Il n'existe pas de données ayant démontrées l'intérêt de nouvelles irradiations par l'iode 131 dans cette situation.

Recommandation :

Au moins un traitement par l'iode 131 est préconisé avec une activité de 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 en sevrage (en cas de contre-indications à une défébration hypophysaire, la stimulation peut être réalisée par rhTSH) devant :

- un taux sérique de thyroglobuline au-delà de 10 ng/ml en sevrage
- ou de 5 ng/ml après rhTSH
- et en augmentation (« rising Tg »)
- ou devant des anticorps anti-thyroglobuline anormalement élevés et en augmentation significative (> 50 %).

EN CAS DE MALADIE BIOLOGIQUE ISOLEE

Comme définie dans le paragraphe C. avec en correspondance des anomalies morphologiques détectées soit par échographie cervicale et/ou TEP-18-FDG sous rhTSH, un traitement par une activité thérapeutique est discutée à visée à la fois diagnostique et thérapeutique.

APRES TRAITEMENT CHIRURGICAL OU PHYSIQUE

(Radiothérapie externe, thermo-ablation ou alcoolisation) de métastases ganglionnaires ou de maladie de la loge thyroïdienne, pour maladie résiduelle ou récidivante, l'administration thérapeutique d'iode 131 est discutée en « adjuvant » du traitement chirurgical.

Il n'existe aucune étude randomisée dans la littérature permettant de recommander l'iode 131 dans ces situations selon qu'il s'agisse de résection complète ou incomplète, (R0 ou R1), qu'il est ou pas constaté de rupture capsulaire ganglionnaire. (43,44)

L'indication de l'iode 131 sera sélective au cas par cas en cas de maladie biologique résiduelle au décours de la chirurgie basée sur le taux sérique de thyroglobuline ou d'anticorps anti-thyroglobuline de référence connu avant la prise en charge chirurgicale.

La répétition ultérieure de ce traitement dépend de la mise en évidence de maladie résiduelle iodo-fixante ou non. En cas d'absence de fixation à la scintigraphie post thérapeutique, la maladie sera classée iodo-réfractaire et l'administration de nouvelle activité thérapeutique d'iode 131 est déconseillée.

Recommandation :

Au moins un traitement par l'iode est préconisé avec une activité empirique de 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 en sevrage (en cas de contre-indications à une défébration hypophysaire, la stimulation peut être réalisée par rhTSH) si après exérèse chirurgicale ou traitement physique (radiothérapie externe, thermo ablation ou alcoolisation) d'une maladie résiduelle ou récidive, il est constaté la persistance d'une maladie biologique résiduelle basée sur le taux sérique de thyroglobuline ou

d'anticorps anti-thyroglobuline par rapport au taux de référence connu avant la prise en charge chirurgicale.

EN CAS DE MALADIE LOCOREGIONALE NON RESECABLE,

Le traitement par l'iode 131 est discuté dans un objectif de réduction tumorale ou à visée de destruction tumorale par la répétition d'activités thérapeutiques d'iode 131, et éventuellement en association avec radiothérapie externe ou d'autres traitements physiques.

Les activités thérapeutiques sont administrées en sevrage et la répétition de traitement doit tenir compte en plus de la captation de l'iode 131 des cibles à traiter, de leur volume, de la réponse au traitement sur le plan biologique, morphologique et/ou métabolique, de l'apparition de nouveaux sites métastatiques malgré le traitement par l'iode 131 et en particulier des informations obtenues par la TEP au 18-FDG. Les maladies fixant le 18-FDG sont peu ou pas répondeuses au traitement par l'iode 131. (45-49)

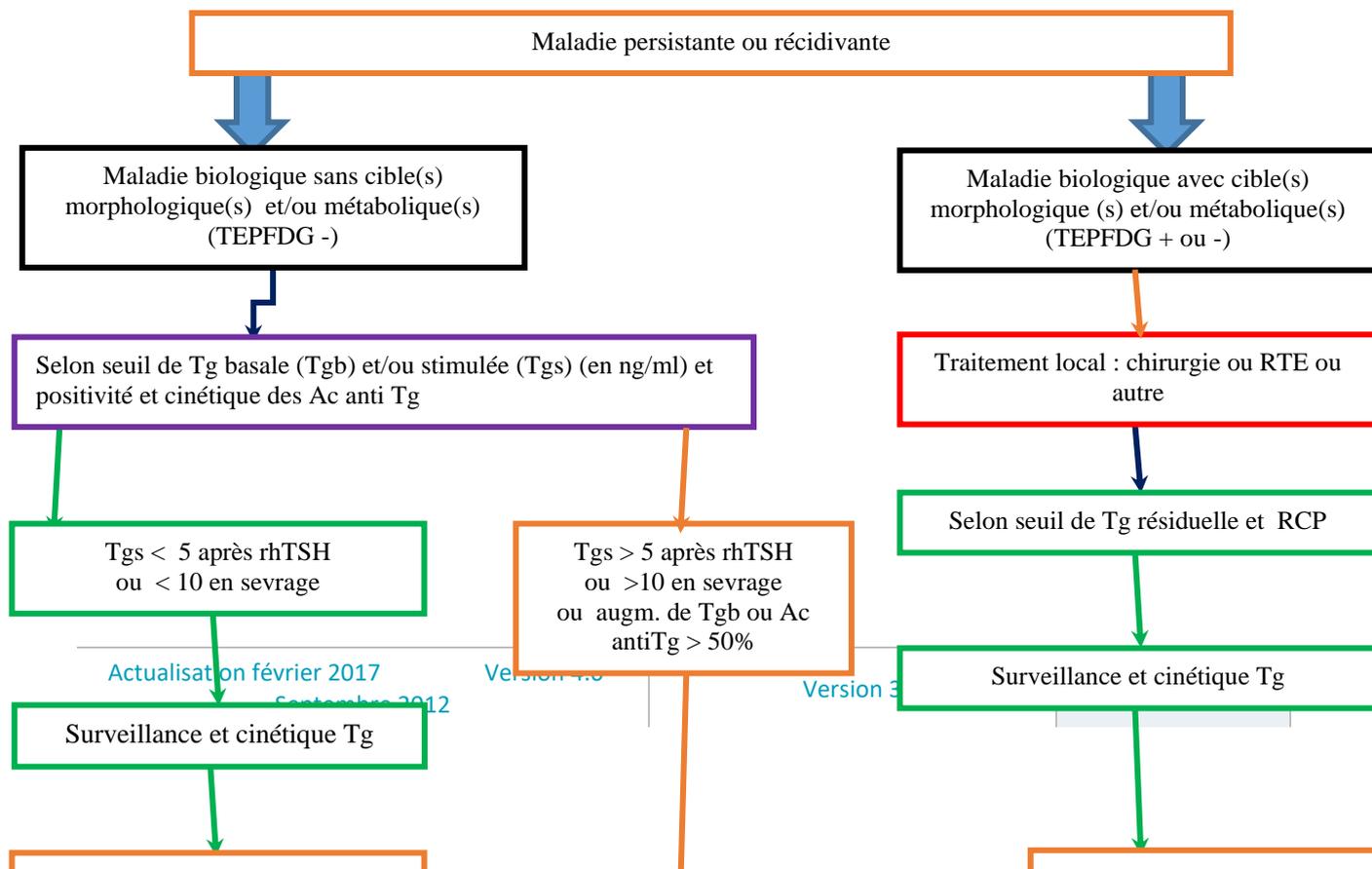
La balance bénéfices risques de cancers secondaires qui pourraient être liée à la répétition des traitements par l'iode 131 doit être évaluée.

Recommandation :

Au moins un traitement par l'iode est préconisé avec une activité empirique de 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 en sevrage (en cas de contre-indications à une défébrination hypophysaire, la stimulation peut être réalisée par rhTSH). Ce traitement peut être répété en fonctions des résultats obtenus sur la maladie inextirpable.

ARBRE DECISIONNEL

Figure 9 : Maladie persistante ou récidivante



REFERENCES

- [1] SHAH J, LEBOEUF R, GHOSSEIN R, GONEN M, BROKHIN M, OMRY G, FAGIN JA, SHAHA A. 2010 ESTIMATING RISK OF RECURRENCE IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AND RADIOACTIVE IODINE REMNANT ABLATION: USING RESPONSE TO THERAPY VARIABLES TO MODIFY THE INITIAL RISK ESTIMATES PREDICTED BY THE NEW AMERICAN THYROID ASSOCIATION STAGING SYSTEM. *THYROID*. 2010 DEC;20(12):1341-9.)
- [2] VAISMAN F1, MOMESSO D, BULZICO DA, PESSOA CH, DIAS F, CORBO R, VAISMAN M, TUTTLE RM, 2012, SPONTANEOUS REMISSION IN THYROID CANCER PATIENTS AFTER BIOCHEMICAL INCOMPLETE RESPONSE TO INITIAL THERAPY, *CLIN ENDOCRINOL (Oxf)*. 2012 JUL;77(1):132-8.)
- [3] LINKS TP, VAN TOL KM, JAGER PL, PLUKKER JT, PIERS DA, BOEZEN HM, DULLAART RP, DE VRIES EG, SLUITER WJ 2005 LIFE EXPECTANCY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER: A NOVEL APPROACH TO SURVIVAL ANALYSIS. *ENDOCR RELAT CANCER* 12:273-280.)
- [4] BIONDI B, FILETTI S, SCHLUMBERGER M 2005 THYROID-HORMONE THERAPY AND THYROID CANCER: A REASSESSMENT. *NAT CLIN PRACT ENDOCRINOL METAB* 1:32-40.)
- [5] KIM S, WEI JP, BRAVEMAN JM, BRAMS DM 2004 PREDICTING OUTCOME AND DIRECTING THERAPY FOR PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *ARCH SURG* 139:390-394.)
- [6] SCHLUMBERGER M, BERG G, COHEN O, DUNTAS L, JAMAR F, JARZAB B, LIMBERT E, LIND P, PACINI F, REINERS C, SANCHEZ FF, TOFT A, WIERSINGA WM 2004 FOLLOW-UP OF LOW-RISK PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: A EUROPEAN PERSPECTIVE. *EUR J ENDOCRINOL* 150:105-112.
- [7] BERGER F, FRIEDRICH U, KNESEWITSCH P, HAHN K 2011 DIAGNOSTIC ¹³¹I WHOLE-BODY SCINTIGRAPHY 1 YEAR AFTER THYROABLATIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER: CORRELATION OF
- [8] RESULTS TO THE INDIVIDUAL RISK PROFILE AND LONG-TERM FOLLOW-UP. *EUR J NUCL MED MOL IMAGING* 38:451-458.
- [9] MALANDRINO P, LATINA A, MARESCALCO S, SPADARO A, REGALBUTO C, FULCO RA, SCOLLO C, VIGNERI R, PELLEGRITI G 2011 RISK-ADAPTED MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER ASSESSED BY A SENSITIVE MEASUREMENT OF BASAL SERUM THYROGLOBULIN. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 96:1703-1709.
- [10] SOYLUK O, BOZTEPE H, ARAL F, ALAGOL F, OZBEY NC 2011 PAPILLARY THYROID CARCINOMA PATIENTS ASSESSED TO BE AT LOW OR INTERMEDIARY RISK AFTER PRIMARY TREATMENT ARE AT GREATER RISK OF LONG TERM RECURRENCE IF THEY ARE THYROGLOBULIN ANTIBODY POSITIVE OR DO NOT HAVE DISTINCTLY LOW THYROGLOBULIN AT INITIAL ASSESSMENT. *THYROID* 21:1301-1308.
- [11] KLOOS RT 2010 THYROID CANCER RECURRENCE IN PATIENTS CLINICALLY FREE OF DISEASE WITH UNDETECTABLE OR VERY LOW SERUM THYROGLOBULIN VALUES. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 95:5241-5248.
- [12] ROSARIO PW, FURTADO MS, MINEIRO FILHO AF, LACERDA RX, CALSOLARI MR 2012 VALUE OF REPEAT STIMULATED THYROGLOBULIN TESTING IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA CONSIDERED TO BE FREE OF DISEASE IN THE FIRST YEAR AFTER ABLATION. *THYROID* 22:482-486.
- [13] BRASSARD M, BORGET I, EDET-SANSON A, GIRAUDET AL, MUNDLER O, TOUBEAU M, BONICHON F, BORSON-CHAZOT F, LEENHARDT L, SCHVARTZ C, DEJAX C, BRENOT-ROSSI I, TOUBERT ME, TORLONTANO M, BENHAMOU E, SCHLUMBERGER M 2011 LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH PAPILLARY AND
- [14] FOLLICULAR THYROID CANCER: A PROSPECTIVE STUDY ON 715 PATIENTS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 96:1352-1359.
- [15] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, BURMAN KD, VAN ND, WARTOFSKY L 2011 DOES AN UNDETECTABLE rHTSH-STIMULATED Tg LEVEL 12 MONTHS AFTER INITIAL TREATMENT OF THYROID CANCER INDICATE REMISSION? *CLIN ENDOCRINOL (Oxf)* 74:111-117.

- [16] CROCETTI U, DURANTE C, ATTARD M, MANIGLIA A, TUMINO S, BRUNO R, BONFITTO N, DICEMBRINO F, VARRASO A, MERINGOLO D, FILETTI S, TRISCHITTA V, TORLONTANO M 2008 PREDICTIVE VALUE OF RECOMBINANT HUMAN TSH STIMULATION AND NECK ULTRASONOGRAPHY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS. *THYROID* 18:1049-1053.
- [17] TORLONTANO M, ATTARD M, CROCETTI U, TUMINO S, BRUNO R, COSTANTE G, D'AZZO G, MERINGOLO D, FERRETTI E, SACCO R, ARTURI F, FILETTI S 2004 FOLLOW-UP OF LOW RISK PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER: ROLE OF NECK ULTRASONOGRAPHY IN DETECTING LYMPH NODE METASTASES. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 89:3402-3407.
- [18] GIOVANELLA L, MAFFIOLI M, CERIANI L, DE PD, SPRIANO G 2009 UNSTIMULATED HIGH SENSITIVE THYROGLOBULIN MEASUREMENT PREDICTS OUTCOME OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. *CLIN CHEM LAB MED* 47:1001-1004.
- [19] CHINDRIS AM, DIEHL NN, CROOK JE, FATOURECHI V, SMALLRIDGE RC 2012 UNDETECTABLE SENSITIVE SERUM THYROGLOBULIN (<0.1 NG/ML) IN 163 PATIENTS WITH FOLLICULAR CELL-DERIVED THYROID CANCER: RESULTS OF RHTSH STIMULATION AND NECK ULTRASONOGRAPHY AND LONG-TERM BIOCHEMICAL AND CLINICAL FOLLOW-UP. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 97:2714-2723.
- [20] VAISMAN F, TALA H, GREWAL R, TUTTLE RM 2011 IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER, AN INCOMPLETE STRUCTURAL RESPONSE TO THERAPY IS ASSOCIATED WITH SIGNIFICANTLY WORSE CLINICAL OUTCOMES THAN ONLY AN INCOMPLETE THYROGLOBULIN RESPONSE. *THYROID* 21:1317-1322.
- [21] VERBURG FA, LUSTER M, CUPINI C, CHIOVATO L, DUNTAS L, ELISEI R, FELDT-RASMUSSEN U, RIMMELE H, SEREGNI E, SMIT JW, THEIMER C, GIOVANELLA L 2013 IMPLICATIONS OF THYROGLOBULIN ANTIBODY POSITIVITY IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER: A CLINICAL POSITION STATEMENT. *THYROID* 23:1211-1225.
- [22] SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, WANG CC, GUTTLER RB, SINGER PA, FATEMI S, LOPRESTI JS, NICOLOFF JT 1998 SERUM THYROGLOBULIN AUTOANTIBODIES: PREVALENCE, INFLUENCE ON SERUM THYROGLOBULIN MEASUREMENT, AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 83:1121-1127.
- [23] SEO JH, LEE SW, AHN BC, LEE J 2010 RECURRENCE DETECTION IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS WITH ELEVATED SERUM LEVEL OF ANTITHYROGLOBULIN ANTIBODY: SPECIAL EMPHASIS ON USING (18)F-FDG PET/CT. *CLIN ENDOCRINOL (Oxf)* 72:558-563.
- [24] DIAZ-SOTO G, PUIG-DOMINGO M, MARTINEZ-PINO I, MARTINEZ DE OSABA MJ, MORA M, RIVERA-FILLAT F, HALPERIN I 2011 DO THYROID CANCER PATIENTS WITH BASAL UNDETECTABLE Tg MEASURED BY CURRENT IMMUNOASSAYS REQUIRE RHTSH TESTING? *EXP CLIN ENDOCRINOL DIABETES* 119:348-352
- [25] HAN JM, KIM WB, YIM JH, KIM WG, KIM TY, RYU JS, GONG G, SUNG TY, YOON JH, HONG SJ, KIM EY, SHONG YK 2012 LONG-TERM CLINICAL OUTCOME OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS WITH UNDETECTABLE STIMULATED THYROGLOBULIN LEVEL ONE YEAR AFTER INITIAL TREATMENT. *THYROID* 22:784-790.
- [26] STEPHANE BARDET, RENAUD CIAPPUCCINI, ELSKE QUAK, JEAN-PIERRE RAME, DAVID BLANCHARD, DOMINIQUE DE RAUCOURT, EMMANUEL BABIN, JEAN-JACQUES MICHELS, DOMINIQUE VAUR, NATACHA HEUTTE, 2014, PROGNOSTIC VALUE OF MICROSCOPIC LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER, *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 10.121-1199-2010
- [27] MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA, BRAVERMAN LE, PACINI F, WARTOFSKY L, HAUGEN BR, SHERMAN SI, COOPER DS, BRAUNSTEIN GD, LEE S, DAVIES TF, ARAFAH BM, LADENSON PW, PINCHERA A 2003 A CONSENSUS REPORT OF THE ROLE OF SERUM THYROGLOBULIN AS A MONITORING METHOD FOR LOW-RISK PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 88:1433-1441.
- [28] ROBERT C. SMALLRIDGE, NANCY DIEHL, VICTOR BERNET, 2014, PRACTICE TRENDS IN PATIENTS WITH PERSISTENT DETECTABLE THYROGLOBULIN AND NEGATIVE DIAGNOSTIC RADIOIODINE WHOLE BODY SCANS: A SURVEY OF AMERICAN THYROID ASSOCIATION MEMBERS. *THYROID* 24 : 1501-1507

- [29] PADOVANI RP, ROBENSHTOK E, BROKHIN M, TUTTLE RM 2012 EVEN WITHOUT ADDITIONAL THERAPY, SERUM THYROGLOBULIN CONCENTRATIONS OFTEN DECLINE FOR YEARS AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AND RADIOACTIVE REMNANT ABLATION IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *THYROID* 22:778-783.)
- [30] MAZZAFERRI EL, KLOOS RT 2001 CLINICAL REVIEW 128: CURRENT APPROACHES TO PRIMARY THERAPY FOR PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CANCER. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 86:1447- 1463
- [31] PACINI F, AGATE L, ELISEI R, CAPEZZONE M, CECCARELLI C, LIPPI F, MOLINARO E, PINCHERA A 2001 OUTCOME OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITH DETECTABLE SERUM TG AND NEGATIVE DIAGNOSTIC (131)I WHOLE BODY SCAN: COMPARISON OF PATIENTS TREATED WITH HIGH (131)I ACTIVITIES VERSUS UNTREATED PATIENTS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 86:4092-4097
- [32] FATOURECHI V, HAY ID, JAVEDAN H, WISEMAN GA, MULLAN BP, GORMAN CA 2002 LACK OF IMPACT OF RADIOIODINE THERAPY IN TG-POSITIVE, DIAGNOSTIC WHOLE-BODY SCAN-NEGATIVE PATIENTS WITH FOLLICULAR CELL-DERIVED THYROID CANCER. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 87:1521-1526
- [33] KABASAKAL L, SELCUK NA, SHAFIPOUR H, OZMEN O, ONSEL C, USLU I 2004 TREATMENT OF IODINE-NEGATIVE THYROGLOBULIN-POSITIVE THYROID CANCER: DIFFERENCES IN OUTCOME IN PATIENTS WITH MACROMETASTASES AND PATIENTS WITH MICROMETASTASES. *EUR J NUCL MED MOL IMAGING* 31:1500-1504
- [34] YIM JH, KIM EY, BAE KW, KIM WG, KIM TY, RYU JS, GONG G, HONG SJ, YOON JH, SHONG YK 2013 LONG-TERM CONSEQUENCE OF ELEVATED THYROGLOBULIN IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *THYROID* 23:58-63
- [35] BRAGA M, RINGEL MD, COOPER DS 2001 SUDDEN ENLARGEMENT OF LOCAL RECURRENT THYROID TUMOR AFTER RECOMBINANT HUMAN TSH ADMINISTRATION. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 86:5148-5151
- [36] POTZI C, MOAMENI A, KARANIKAS G, PREITFELLNER J, BECHERER A, PIRICH C, DUDCZAK R 2006 COMPARISON OF IODINE UPTAKE IN TUMOUR AND NONTUMOUR TISSUE UNDER THYROID HORMONE DEPRIVATION AND WITH RECOMBINANT HUMAN THYROTROPIN IN THYROID CANCER PATIENTS. *CLIN ENDOCRINOL (Oxf)* 65:519 -523)
- [37] YIM JH, KIM WB, KIM EY, KIM WG, KIM TY, RYU JS, MOON DH, SUNG TY, YOON JH, KIM SC, HONG SJ, SHONG YK 2011 ADJUVANT RADIOACTIVE THERAPY AFTER REOPERATION FOR LOCOREGIONALLY RECURRENT PAPILLARY THYROID CANCER IN PATIENTS WHO INITIALLY UNDERWENT TOTAL THYROIDECTOMY AND HIGH-DOSE REMNANT ABLATION. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 96:3695-3700
- [38] HAYMART MR, MUENZ DG, STEWART AK, GRIGGS JJ, BANERJEE M 2013 DISEASE SEVERITY AND RADIOACTIVE IODINE USE FOR THYROID CANCER. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 98:678-686
- [39] HIGASHI T, NISHII R, YAMADA S, NAKAMOTO Y, ISHIZU K, KAWASE S, TOGASHI K, ITASAKA S, HIRAOKA M, MISAKI T, KONISHI J 2011 DELAYED INITIAL RADIOACTIVE IODINE THERAPY RESULTED IN POOR SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA : A RETROSPECTIVE STATISTICAL ANALYSIS OF 198 CASES. *J NUCL MED* 52:683-689
- [41] VAN ND, WARTOFSKY L 2007 RADIOIODINE IN THE TREATMENT OF THYROID CANCER. *ENDOCRINOL METAB CLIN NORTH AM* 36:807-viii
- [42] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, VAN ND, ATKINS F, BURMAN K, JONKLAAS J, METE M, WARTOFSKY L 2011 EFFICACY OF DOSIMETRIC VERSUS EMPIRIC PRESCRIBED ACTIVITY OF 131I FOR THERAPY OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 96:3217-3225
- [43] VAN ND, ATKINS F, YEGANEH F, ACIO E, BURSAW R, WARTOFSKY L 2002 DOSIMETRICALLY DETERMINED DOSES OF RADIOIODINE FOR THE TREATMENT OF METASTATIC THYROID CARCINOMA. *THYROID* 12:121-134
- [44] CHIESA C, CASTELLANI MR, VELLANI C, ORUNESU E, NEGRI A, AZZERONI R, BOTTA F, MACCAURO M, ALIBERTI G, SEREGNI E, LASSMANN M, BOMBARDIERI E 2009 INDIVIDUALIZED DOSIMETRY IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *Q J NUCL MED MOL IMAGING* 53:546-561

- [45] LASSMANN M, REINERS C, LUSTER M 2010 DOSIMETRY AND THYROID CANCER: THE INDIVIDUAL DOSAGE OF RADIOIODINE. ENDOCR RELAT CANCER 17:R161-R172.)
- [46] T.J. FAHEY. (2012) ADJUVANT RADIOACTIVE THERAPY AFTER REOPERATION FOR LOCOREGIONALLY RECURRENT PAPILLARY THYROID CANCER IN PATIENTS WHO INITIALLY UNDERWENT TOTAL THYROIDECTOMY AND HIGH-DOSE REMNANT ABLATION. YEARBOOK OF SURGERY 2012, 174-175
- [47] MARK L. URKEN, MIRA MILAS, GREGORY W. RANDOLPH, RALPH TUFANO, DONALD BERGMAN, VICTOR BERNET, ELISE M. BRETT, JAMES D. BRIERLEY, RHODA COBIN, GERARD DOHERTY, JOSHUA KLOPPER, STEPHANIE LEE, JOSEF MACHAC, JEFFREY I. MECHANICK, LISA A. ORLOFF, DOUGLAS ROSS, ROBERT C. SMALLRIDGE, DAVID J TERRIS, JASON B CLAIN, MICHAEL TUTTLE, DAVID W. EISELE. (2015) MANAGEMENT OF RECURRENT AND PERSISTENT METASTATIC LYMPH NODES IN WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER: A MULTIFACTORIAL DECISION-MAKING GUIDE FOR THE THYROID CANCER CARE COLLABORATIVE. HEAD & NECK 37:10.1002/HED.v37.4, 605-614
- [48] ROBBINS RJ, WAN Q, GREWAL RK, REIBKE R, GONEN M, STRAUSS HW, TUTTLE RM, DRUCKER W, LARSON SM 2006 REAL-TIME PROGNOSIS FOR METASTATIC THYROID CARCINOMA BASED ON 2-[18F]FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE-POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY SCANNING. J CLIN ENDOCRINOL METAB 91:498-505
- [49] WANG W, LARSON SM, TUTTLE RM, KALAIGIAN H, KOLBERT K, SONENBERG M, ROBBINS RJ 2001 RESISTANCE OF [18F]-FLUORODEOXYGLUCOSE-AVID METASTATIC THYROID CANCER LESIONS TO TREATMENT WITH HIGH-DOSE RADIOACTIVE IODINE. THYROID 11:1169-1175
- [50] SALVATORE B, PAONE G, KLAIN M, STORTO G, NICOLAI E, D'AMICO D, DELLA MORTE AM, PACE L, SALVATORE M 2008 FLUORODEOXYGLUCOSE PET/CT IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER AND ELEVATED THYROGLOBULIN AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AND (131)I ABLATION. Q J NUCL MED MOL IMAGING 52:2-8

Chapitre 9- PRISE EN CHARGE DES CANCERS METASTATIQUES

GENERALITES

La fréquence des métastases à distance est faible (moins de 10 % des patients). Elles peuvent être présentes d'emblée dans 50 % des cas ou survenir dans la surveillance (50 % des cas). Les localisations les plus fréquentes sont le poumon et le squelette.

La morbidité et la mortalité sont liées au type histologique initial, aux anomalies moléculaires, aux sites métastatiques, à l'âge, à la perte de fixation de l'iode et inversement à la captation du 18 fluoro-desoxy-glucose (FDG) [1] à [4].

Tout patient avec métastases à distance doit avoir au moins un traitement par iode 131. La scintigraphie post-thérapeutique et le bilan morphologique qui doit être systématiquement associé (scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, TEP-FDG couplée au scanner et selon la clinique, une imagerie de l'encéphale ou du rachis(IRM)) vont permettre de mesurer la taille des lésions, de s'assurer de l'absence de lésion non iodofixante et de fixer la stratégie thérapeutique : traitement par iode seul ou en association avec des traitements loco régionaux, détermination du caractère réfractaire à l'iode ou non.

La fixation d'iode 131 est mise en évidence chez 2/3 des patients environ. Une rémission complète est observée chez environ 40% des patients dont les métastases fixent l'iode 131, et dans la majorité des cas avec une activité cumulée administrée de 600 mCi ou moins. Elle est observée chez les patients jeunes (< 40 ans lors de la découverte des métastases) avec de petites métastases de cancer bien différencié, fixant bien l'iode 131 et peu ou pas le FDG. A l'inverse les patients âgés, ayant une tumeur peu différenciée, des métastases volumineuses et une fixation du FDG importante répondent rarement à l'iode 131, même en cas de fixation de l'iode 131 [1].

QUELLE ACTIVITE ?

Le traitement de la maladie métastatique pose le problème récurrent du choix de l'activité d'iode 131 à administrer. Une forte activité empirique de 3,7 à 7.4 GBq (100 à 200 mCi) est préconisée. Les activités administrées après étude dosimétrique n'ont pas démontré leur supériorité par rapport aux activités empiriques.

QUELLE PREPARATION ?

Recommandation :

Le traitement sera réalisé en sevrage hormonal.

En cas de risque de mauvaise tolérance de l'hypothyroïdie, de déficit thyroïdienne, de délai préjudiciable, la TSH recombinante peut être utilisée (hors AMM).

Si un scanner est réalisé avec injection de produit de contraste iodé, l'administration d'iode 131 est à différer de 6 semaines après injection de produit de contraste iodé, après vérification de la saturation iodée par une iodurie sur miction.

INDICATION DE L'IODE 131 EN FONCTION DU SITE METASTATIQUE (POUMON, OS, CERVEAU) :

▶ Métastases pulmonaires [1 à 5] :

La décision d'un traitement par Iode 131 doit prendre en compte la taille des lésions, leur capacité de fixer l'iode, leur réponse éventuelle lors d'un traitement préalable, et l'évolutivité.

Les micrométastases pulmonaires représentent la situation idéale pour observer une efficacité, voire une guérison grâce à l'iode 131. Ce sont des lésions soit infraradiologiques, soit de quelques millimètres. Elles doivent être traitées par des activités répétées d'iode 131 tous les 6 à 12 mois, tant qu'il persiste une fixation significative et qu'il existe une réponse morphologique et/ou biologique et/ou scintigraphique. L'activité à administrer est empirique de 3,7 GBq à 7,4 GBq (100 à 200 mCi) (recommandation ATA 77 forte, niveau de preuve modéré) [15]

Recommandation : En présence de micrométastases diffuses ou isolées, le traitement par l'iode 131 est à visée curative si possible avec répétition des traitements jusqu'à disparition des fixations. Les traitements se font tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an. Au-delà de 600 mCi d'iode 131, la répétition des activités sera validée en RCP nationale TUTHYREF sur proposition de la RCP régionale. Les traitements seront réalisés en sevrage hormonal avec une activité empirique de 3,7 GBq (100 mCi) d'iode 131. Je pense qu'il vaut mieux mettre les deux de 3,7 à 7,4 pour ne pas contraindre les médecins qui souhaitent administrer plus que 3,7. En cas de contre-indication à un sevrage hormonal, l'utilisation de la rhTSH (hors AMM) sera proposée et validée préférentiellement en RCP.

Une évaluation pulmonaire pourrait être envisagée dans l'éventualité d'une fibrose pulmonaire.

Pour les macrométastases pulmonaires : elles ne doivent être traitées par l'iode que s'il existe une fixation et un bénéfice documenté (réduction de taille et de la thyroglobuline). L'activité administrée est empirique 3,7 à 7,4 GBq (100 à 200 mCi) (recommandation ATA 78 faible, niveau de preuve faible) [15]

Recommandation :

En présence de macrométastases pulmonaires, le traitement par iode 131 ne sera répété (activité empirique de 3,7 GBq (100mCi)) idem que précédemment (3,7 à 7,4) en sevrage hormonal que si les métastases sont fixantes et qu'il y a un bénéfice morphologique et biologique. En cas de contre-indication à un sevrage hormonal, l'utilisation de la rhTSH (hors AMM) sera proposée et validée préférentiellement en RCP.

▶ **Métastases osseuses [6 à 10]:**

Dans la mesure où les localisations métastatiques osseuses visibles en imagerie sont rarement traitées de façon complète par l'iode 131, il est nécessaire de discuter de façon systématique des traitements locaux qui peuvent associer des stratégies chirurgicales, une radiothérapie externe et des traitements tels que la radio fréquence, la cryothérapie ou la cimentoplastie.

Pour les lésions du rachis menaçantes, un avis neurochirurgical sera nécessaire.

Les lésions fixant l'iode 131 peuvent bénéficier d'un traitement par iode 131 (recommandation ATA 79 forte niveau de preuve modéré). Il est réalisé avec une dose empirique de 3.7 à 7.4 GBq (100 à 200 mCi) (recommandation ATA 79 faible, niveau de preuve faible) [15]

Recommandation :

En présence de métastases osseuses, il est nécessaire d'associer au traitement par l'iode 131, en cas de maladie iodo-fixante, des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe, autres traitements). Le traitement par l'iode 131 sera réalisé avec une activité empirique de 3.7 à 7,4 GBq (100 à 200 mCi) en sevrage hormonal. En cas de contre- indication à un sevrage hormonal, l'utilisation de la rhTSH (hors AMM) sera proposée et validée préférentiellement en RCP.

La répétition des traitements sera systématiquement validée en RCP régionale ou nationale.

▶ **Métastases cérébrales [11 et 12] :**

Les métastases cérébrales peuvent être isolées ou associées à d'autres sites métastatiques. L'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie externe sont à discuter en priorité. L'indication d'un traitement par radiothérapie externe de l'encéphale in toto, en cas de miliaire cérébrale, doit être posée avec précaution au regard de la survie parfois prolongée de certains patients porteurs de tumeurs bien différenciées. Le traitement par l'iode 131 peut être envisagé, pour les lésions fixant l'iode 131, encadré par une corticothérapie. En raison du risque d'œdème inflammatoire et d'augmentation des lésions due à la stimulation par la TSH, il faut systématiquement discuter et envisager les possibilités d'un traitement associé par chirurgie et/ou une radiothérapie externe (recommandation ATA 94 Recommandation faible, niveau de preuve faible) [15].

La stimulation sera préférentiellement réalisée par rhTSH.

Recommandation :

En présence de métastases cérébrales, un traitement par l'iode 131 préférentiellement sous rhTSH doit être envisagé en association avec un traitement chirurgical et/ou une radiothérapie externe, encadré dans tous les cas d'une corticothérapie au moment de l'administration de l'iode 131.

MALADIE REFRACTAIRE A L'IODE 131- THERAPIES CIBLEES

L'évolution vers une maladie réfractaire sous-entend une inefficacité ou une perte d'efficacité de l'iode 131, qui ne doit plus alors être proposée au patient dans l'état actuel des connaissances. On considère comme réfractaire à l'iode 131 un patient dont les lésions ne fixent pas l'iode 131, ou dont certaines

lésions seulement fixent l'iode 131, ou dont les lésions progressent malgré une fixation significative de l'iode 131 à leur niveau, même en cas de diminution du taux de Tg. Il s'agit d'une pathologie rare représentant 4-5 cas/million et par an.

Avec l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques (thérapies ciblées) capables d'inhiber les voies de signalisation responsables de la dédifférenciation, le caractère réfractaire pourrait être reversé chez certains patients dans les temps à venir. Deux études récentes [13], [14] ont montré la possibilité d'obtenir avec ces molécules un certain degré de redifférenciation se traduisant par une restauration de la captation de l'iode.

Des protocoles de recherche sont nécessaires pour juger de leur utilité. Elles ne sont pas indiquées en routine clinique.

Recommandation :

Il n'y a pas de place pour une utilisation de l'iode 131 en association avec des ITK à visée de redifférenciation en dehors des protocoles de recherche clinique.

REFERENCES :

- [1] DURANTE C, HADDY N, BAUDIN E, LEBoulLEUX S, HARTL D, TRAVAGLI JP, CAILLOU B, RICARD M, LUMBROSO JD, DE VATHAIRE F, SCHLUMBERGER M 2006 LONG-TERM OUTCOME OF 444 PATIENTS WITH DISTANT METASTASES FROM PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMA: BENEFITS AND LIMITS OF RADIOIODINE THERAPY. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 91(8):2892-9
- [2] SABRA MM, DOMINGUEZ JM, GREWAL RK, LARSON SM, GHOSSEIN RA, TUTTLE RM, FAGIN JA 2013 CLINICAL OUTCOMES AND MOLECULAR PROFILE OF DIFFERENTIATED THYROID CANCERS WITH RADIOIODINE-AVID DISTANT METASTASES. J CLIN ENDOCRINOL METAB 98(5): E829-E836
- [3] NIXON IJ, WHITCHER MM, PALMER FL, TUTTLE RM, SHAHA AR, SHAH JP, PATEL SG, GANLY I 2012 THE IMPACT OF DISTANT METASTASES AT PRESENTATION ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED CARCINOMA OF THE THYROID GLAND. THYROID SEP;22(9):884-9
- [4] ROBBINS RJ, QIANG W, GREWAL RK, REIBKE R, GONEN M, STRAUSS W, TUTTLE RM, DRUCKER W, LARSON SM 2006 REAL-TIME PROGNOSIS FOR METASTATIC THYROID CARCINOMA BASED ON 2-[18F]FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE-POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY SCANNING. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 91: 498-205
- [5] CHO SW1, CHOI HS, YEOM GJ, LIM JA, MOON JH, PARK DO J, CHUNG JK, CHO BY, YI KH, PARK YJ 2014 LONG-TERM PROGNOSIS OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITH LUNG METASTASIS IN KOREA AND ITS PROGNOSTIC FACTORS. THYROID. FEB;24(2):277-86
- [6] CAZZATO RL, BONICHON F, BUY X, GODBERT Y, DE FIGUEREIDO BH, POINTILLART V, PALUSSIÈRE J 2015 OVER TEN YEARS OF SINGLE-INSTITUTION EXPERIENCE IN PERCUTANEOUS IMAGE-GUIDED TREATMENT OF BONE METASTASES FROM DIFFERENTIATED THYROID CANCER. EUR J SURG ONCOL. SEP;41(9):1247-55
- [7] BERNIER MO, LEENHARDT L, HOANG C, AURENGO A, MARY JY, MENEGAUX F, ENKAOUA E, TURPIN G, CHIRAS J, SAILLANT G, HEJBLUM G 2001 SURVIVAL AND THERAPEUTIC MODALITIES IN PATIENTS WITH BONE METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS. J CLIN ENDOCRINOL METABOL 86: 1568-1573

- [8] PITTAS AG, ADLER M, FAZZARI M, TICKOO S, ROSAI J, LARSON SM, ROBBINS RJ 2000 BONE METASTASES FROM THYROID CARCINOMA: CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC VARIABLES IN ONE HUNDRED FORTY-SIX PATIENTS. THYROID 10:261-268
- [9] QUAN GM, POINTILLART V, PALUSSIÈRE J, BONICHON F 2012 MULTIDISCIPLINARY TREATMENT AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH VERTEBRAL METASTASES FROM THYROID CARCINOMA. THYROID. FEB;22(2):125-30
- [10] QIU ZL1, SONG HJ, XU YH, LUO QY 2011 EFFICACY AND SURVIVAL ANALYSIS OF ¹³¹I THERAPY FOR BONE METASTASES FROM DIFFERENTIATED THYROID CANCER. J CLIN ENDOCRINOL METAB. OCT;96(10):3078-86
- [11] CHIU AC, DELPASSAND ES, SHERMAN SI 1997 PROGNOSIS AND TREATMENT OF BRAIN METASTASES IN THYROID CARCINOMA. J CLIN ENDOCRINOL METAB 82:3637-3642
- [12] HENRIQUES DE FB, GODBERT Y, SOUBEYRAN I, CARRAT X, LAGARDE P, CAZEAU AL, ITALIANO A, SARGOS P, KANTOR G, LOISEAU H, BONICHON F 2014 BRAIN METASTASES FROM THYROID CARCINOMA: A RETROSPECTIVE STUDY OF 21 PATIENTS. THYROID 24:270-276
- [13] HO AL, GREWAL RK, LEBOEUF R, ET AL 2013 SELUMETINIB-ENHANCED RADIOIODINE UPTAKE IN ADVANCED THYROID CANCER. N ENGL J MED 368:623-32
- [14] ROTHENBERG SM, MCFADDEN DG, PALMER EL, ET AL 2015 REDIFFERENTIATION OF IODINE-REFRACTORY BRAF V600E-MUTANT METASTATIC PAPILLARY THYROID CANCER WITH DABRAFENIB. CLIN CANCER RES 21:1028-35
- [15] HAUGEN BR Md1,2, ALEXANDER EK3, BIBLE KC4, DOHERTY G5, MANDEL SJ6, NIKIFOROV YE7, PACINI F8,9, RANDOLPH G10, SAWKA A11, SCHLUMBERGER M12, SCHUFF KG13, SHERMAN SI14, SOSA JA15, STEWARD D16, TUTTLE RM Md17, WARTOFSKY L18 2015 AMERICAN THYROID ASSOCIATION MANAGEMENT GUIDELINES FOR ADULT PATIENTS WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER. THYROID. 2015 OCT 14. [EPUB AHEAD OF PRINT]

Chapitre 10- **RADIOTHÉRAPIE EXTERNE**

INDICATIONS 1–10

Il n'y a pas d'indication à l'irradiation post-opératoire systématique des cancers différenciés de la thyroïde.

Les données bibliographiques disponibles concernant la place de la radiothérapie après chirurgie des cancers différenciés de la thyroïde reposent sur des analyses rétrospectives souvent monocentriques prenant rarement en compte les progrès technologiques récents.

Néanmoins, des résultats convergents permettent d'identifier des situations où la radiothérapie postopératoire peut être discutée pour améliorer le contrôle locorégional :

- **Résidu macroscopique (résection R2) inaccessible à une reprise chirurgicale**
- **Forte suspicion de résidu microscopique**
 - ✓ Résection R1
 - ✓ Irradiation des régions ganglionnaires quand il y a, sur l'analyse anatomopathologique du curage, des adénopathies en rupture capsulaire (N+R+) volumineuses et/ou multiples
 - ✓ Extension de la tumeur primitive en dehors de la capsule thyroïdienne avec envahissement des tissus adjacents (pT4)
 - ✓ Invasion trachéo-oesophagienne : après chirurgie de type « Shaving » en cas d'invasion superficielle ou après chirurgie plus agressive en cas d'invasion plus profonde
- **Récidive locorégionale inaccessible à une reprise chirurgicale**
- **Récidives locorégionales itératives contraignant à des reprises chirurgicales multiples exposant à terme au risque de séquelles fonctionnelles sévères ou au risque de chirurgie impossible ou incomplète.**
- **Types histologiques agressifs**

Le choix sera pondéré sur l'âge car le bénéfice de l'irradiation n'a été démontré, dans certaines études, que pour des sous-groupes de populations âgées de > 45 ans (voire > 60 ans) et en raison d'un souci d'évaluation du rapport bénéfice/risque en cas d'irradiation de patients jeunes.

L'indication sera discutée collégalement en consultation avec un médecin oncologue radiothérapeute.

RECOMMANDATIONS TECHNIQUES 11–13

Le traitement sera proposé préférentiellement dans les trois mois qui suivent la chirurgie.

Il est recommandé de traiter en rayons X de haute énergie (RX \geq 6MV).

Il est recommandé de traiter en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec complément de dose intégré (Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT).

Une dose équivalente à 70 Gy (ED_{2Gy}) sera délivrée sur les masses tumorales macroscopiques : masse inopérable, zone en résection R2.

Une dose équivalente à 60-66 Gy (ED_{2Gy}) sera délivrée sur les lits opératoires considérés à risque élevé de récurrence : zone en résection R1, localisation d'une adénopathie en rupture capsulaire.

Une dose équivalente à 45-50 Gy (ED_{2Gy}) sera délivrée en prophylaxie péritumorale et ganglionnaire définie selon l'appréciation du potentiel évolutif de la tumeur.

REFERENCES

- [1] TUBIANA, M. ET AL. EXTERNAL RADIOTHERAPY IN THYROID CANCERS. *CANCER* 55, 2062–2071 (1985).
- [2] PHILIPS, P., HANZEN, C., ANDRY, G., VAN HOUTTE, P. & FRÜLING, J. POSTOPERATIVE IRRADIATION FOR THYROID CANCER. *EUR. J. SURG. ONCOL. J. EUR. SOC. SURG. ONCOL. BR. ASSOC. SURG. ONCOL.* 19, 399–404 (1993).
- [3] FARAHATI, J. ET AL. DIFFERENTIATED THYROID CANCER. IMPACT OF ADJUVANT EXTERNAL RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH PERITHYROIDAL TUMOR INFILTRATION (STAGE PT4). *CANCER* 77, 172–180 (1996).
- [4] TSANG, R. W. ET AL. THE EFFECTS OF SURGERY, RADIOIODINE, AND EXTERNAL RADIATION THERAPY ON THE CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. *CANCER* 82, 375–388 (1998).
- [5] BRIERLEY, J., TSANG, R., PANZARELLA, T. & BANA, N. PROGNOSTIC FACTORS AND THE EFFECT OF TREATMENT WITH RADIOACTIVE IODINE AND EXTERNAL BEAM RADIATION ON PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER SEEN AT A SINGLE INSTITUTION OVER 40 YEARS. *CLIN. ENDOCRINOL. (OXF.)* 63, 418–427 (2005).
- [6] KEUM, K. C. ET AL. THE ROLE OF POSTOPERATIVE EXTERNAL-BEAM RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER INVADING THE TRACHEA. *INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS.* 65, 474–480 (2006).
- [7] TEREZAKIS, S. A. ET AL. ROLE OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED OR RECURRENT NONANAPLASTIC THYROID CANCER: MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER EXPERIENCE. *INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS.* 73, 795–801 (2009).
- [8] SIA, M. A., TSANG, R. W., PANZARELLA, T. & BRIERLEY, J. D. DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITH EXTRATHYROIDAL EXTENSION: PROGNOSIS AND THE ROLE OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY. *J. THYROID RES.* 2010, 183461 (2010).
- [9] SUN, X. S. ET AL. INDICATIONS OF EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN NON-ANAPLASTIC THYROID CANCER AND IMPACT OF INNOVATIVE RADIATION TECHNIQUES. *CRIT. REV. ONCOL. HEMATOL.* 86, 52–68 (2013).
- [10] HAUGEN, B. R. ET AL. 2015 AMERICAN THYROID ASSOCIATION MANAGEMENT GUIDELINES FOR ADULT PATIENTS WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *THYROID OFF. J. AM. THYROID ASSOC.* (2015). DOI:10.1089/THY.2015.0020
- [11] AZRIF, M., SLEVIN, N. J., SYKES, A. J., SWINDELL, R. & YAP, B. K. PATTERNS OF RELAPSE FOLLOWING RADIOTHERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER: IMPLICATION FOR TARGET VOLUME DELINEATION. *RADIOTHER. ONCOL. J. EUR. SOC. THER. RADIOL. ONCOL.* 89, 105–113 (2008).

- [12] SCHWARTZ, D. L. ET AL. POSTOPERATIVE EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER: OUTCOMES AND MORBIDITY WITH CONFORMAL TREATMENT. INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 74, 1083–1091 (2009).
- [13] KIM, T. H. ET AL. THE EFFECT OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY VOLUME ON LOCOREGIONAL CONTROL IN PATIENTS WITH LOCOREGIONALLY ADVANCED OR RECURRENT NONANAPLASTIC THYROID CANCER. RADIAT. ONCOL. LOND. ENGL. 5, 69 (2010).

Chapitre 11- **PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES PEU DIFFÉRENCIÉS ET ANAPLASIQUES**

Toute prise en charge d'un cancer thyroïdien anaplasique doit être discutée et validée en RCP de recours régionale ou nationale sans retarder la mise en route du traitement.

DEFINITION

Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs malignes indifférenciées développées aux dépens du parenchyme thyroïdien.

ÉPIDEMIOLOGIE

Les cancers anaplasiques représentent environ 1,6 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre de deux par million d'habitants [1]. Ils prédominent largement chez les sujets âgés, avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie. Cependant, plusieurs cas ont été observés chez des personnes de moins de 45 ans [2]. Le rapport homme/femme serait proche de 1 à 1,5, même si d'autres avancent une prédominance féminine.

ÉTIOLOGIE

Un grand nombre de cancers anaplasiques semblent résulter de la dédifférenciation d'un cancer papillaire, mais aussi vésiculaire [4,5]

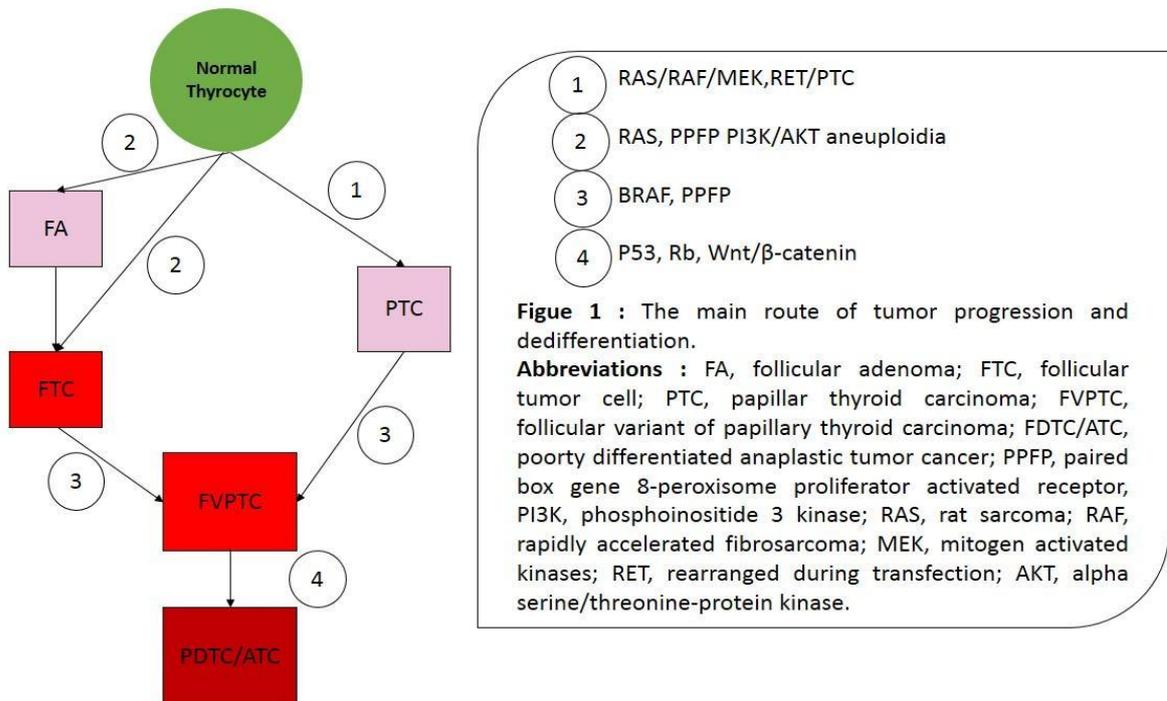


Figure 10 : Etiologie

PRONOSTIC

Les facteurs de meilleur pronostic sont : un âge inférieur à 60 ans, le sexe féminin, une tumeur de moins de 5–6 cm, une maladie localisée, et un état général conservé [1,6,10,12]. Dans toutes les études rétrospectives, l'extension métastatique apparaît comme étant l'élément pronostique le plus défavorable. Un tableau cervical aigu ainsi que l'existence de signes inflammatoires avec polynucléose supérieur à 10 000 éléments par millimètre cube ont été également retenus comme facteurs de mauvais pronostic [14].

La survie moyenne est de quatre à neuf mois, mais de rares malades ont une survie supérieure à deux ans [6]. Traditionnellement le diagnostic d'épithélioma anaplasique est à remettre en cause lorsque la survie excède un an, même si les prises en charge thérapeutiques actuelles ont amélioré le pronostic.

DESCRIPTION CLINIQUE

La majorité des cancers anaplasiques se révèle par la transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien : augmentation de volume, douleurs, compression trachéale, dysphonie, précédant souvent la dysphagie. La disparition de la mobilité de la masse tumorale lors de la déglutition, l'envahissement cutané ou ganglionnaire, le retentissement sur l'état général signent d'emblée la gravité de la situation.

À l'exception de très rares formes localisées (T2-T3), précocement reconnues par la clinique, **l'immense majorité des cancers anaplasiques sont diagnostiqués au stade III et IV de la classification TNM signant d'emblée la gravité du pronostic.**

On a montré qu'au moment du diagnostic, la taille de la tumeur est en moyenne de 8 cm, l'invasion extra capsulaire et ganglionnaire est présente dans 90 % des cas, des métastases sont détectables chez 20 à 50 % des patients [6,7]. Celles-ci se développent rapidement, au niveau du poumon (80 % des cas), parfois des os et du cerveau [6].

BILAN INITIAL

L'échographie cervicale permet une évaluation ganglionnaire et la réalisation d'une cytoponction qui peut orienter vers ce diagnostic, mais un prélèvement biopsique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer une autre étiologie en particulier un lymphome (immunohistochimie).

Un scanner cervico-thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste couplé ou non à une IRM et/ou une TEP-FDG permet une évaluation de la maladie locorégionale et à distance.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Macroscopiquement, la tumeur est infiltrante, invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques.

Histologiquement, la tumeur est constituée par la prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes. Le pronostic de ces trois formes est identique. La présence de cellules épidermoïdes, d'aspect ostéoclastique ou sarcomateux est possible.

En immunohistochimie, la tumeur n'exprime plus guère la thyroglobuline ou les autres marqueurs de différenciation thyroïdienne (NIS, RTSH, TTF1). En revanche, la kératine est fréquemment présente,

comme la protéine p53 ou les marqueurs de prolifération : Ki67 et *proliferative cell nuclear antigen* (PCNA) [13].

La présence d'un contingent cellulaire différencié est habituelle dans les cancers anaplasiques, ce qui plaide en faveur de la transformation d'un cancer différencié. À l'inverse, le diagnostic de cancer anaplasique doit être retenu dès qu'un contingent de cellules indifférenciées est présent dans une tumeur papillaire ou vésiculaire. Une attention particulière doit être prise vis-à-vis des cancers indifférenciés à petites cellules qui peuvent correspondre à des lymphomes, des épithéliomas médullaires, des cancers vésiculaires peu différenciés ou à des métastases intrathyroïdiennes [2].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il comprend les autres cancers massivement et rapidement constitués au sein du parenchyme thyroïdien : il est important d'éliminer

- un lymphome malin (classiquement d'emblée diffus et constitué à partir d'une thyroïdite lymphocytaire initiale) qui relèvera d'un traitement spécifique.
- une métastase intrathyroïdienne (notamment d'un cancer du rein, des bronches, du sein...)
- d'autres cancers thyroïdiens différenciés.

PRISE EN CHARGE : (FIGURES 2 ET 3)

La prise en charge doit être rapide pour deux raisons :

- le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court,
- et le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie [7].

Il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. L'approche thérapeutique consiste en une stratégie multimodale combinant chirurgie, radiothérapie externe cervicomédiastinale au mieux hyperfractionnée et accélérée, et chimiothérapie essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences et combinaisons thérapeutiques possibles.

Recommandations

Toute prise en charge d'un cancer thyroïdien anaplasique doit être discutée et validée en RCP de recours régionale ou nationale sans retarder la mise en route du traitement.

▶ Chimiothérapie

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50 % des cas.

La molécule de référence reste la doxorubicine. Utilisée seule, elle donne des taux de réponse modestes de l'ordre de 22 % [19], très légèrement améliorés par l'association au cisplatine ou à la bléomycine [20–22].

▶ Radiothérapie

La finalité de la radiothérapie est diverse.

- Elle est proposée dans un but curatif lorsqu'elle intervient à titre adjuvant ou néoadjuvant en complément du traitement chirurgical.
- On l'utilise aussi en première intention pour permettre une intervention ultérieure sur un volume tumoral jugé au départ chirurgicalement inabordable [23].

- Enfin, elle peut être réalisée dans l'urgence, à visée palliative, avec un plan de traitement simplifié devant des signes compressifs majeurs.

Il n'existe pas de plan de traitement standardisé. La plupart des données rétrospectives rapportent

- l'utilisation de la radiothérapie en postopératoire avec un schéma conventionnel utilisant entre 30 et 60 Gy.
- toutefois, une irradiation hyperfractionnée, accélérée administrant 1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46 Gy sur la région cervicale et le médiastin supérieur, avec éventuelle surimpression du volume tumoral, semble plus efficace. Elle permet d'augmenter la dose totale irradiée sur la tumeur au prix d'une toxicité cutanée et muqueuse moindre [9,24].

► Chirurgie

La place du traitement chirurgical est controversée :

- essentielle lorsque l'ablation de la tumeur peut être complète chez un patient capable de recevoir en amont ou en aval le traitement par chimioradiothérapie [17,25,26],
- inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe oesotrachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis [4,27].
- **Dans les formes localisées** de cancer anaplasique, la chirurgie vise à l'ablation de la tumeur macroscopique pour accroître l'efficacité de la radiothérapie dans un souci de préservation des structures nobles.
- **En cas de tumeur localement invasive** jugée d'emblée inextirpable, une chimioradiothérapie première pourrait permettre de sélectionner les patients chez qui un traitement chirurgical réalisé dans un second temps peut être bénéfique.
- **Pour certains auteurs, même au stade de maladie métastatique**, une chirurgie de réduction tumorale, associée à la radiochimiothérapie peut être proposée chez certains patients dans un but palliatif, pour éviter le décès par asphyxie [23].
- **Une trachéotomie temporaire ou définitive**, la mise en place d'une endoprothèse œsophagienne, voire d'une nutrition par gastrostomie sont parfois indispensables en cas de compression majeure des voies aérodigestives supérieures.

► Traitements combinés

Dans la plupart des séries institutionnelles, les malades recevant (ou en état de recevoir) la combinaison des différents traitements bénéficient d'un meilleur contrôle local de leur maladie et d'une survie prolongée [26,28].

► Chirurgie plus chimiothérapie :

Thyroïdectomie totale avec ablation macroscopique complète de leur tumeur, suivie d'une chimioradiothérapie [4, 26].

Recommandation

Quatre schémas de traitements combinés ont été proposés avec un niveau de réponse thérapeutique similaire compte tenu des biais de sélection probables :

- doxorubicine en monothérapie à la dose de 10 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire + radiothérapie hyperfractionnée (1,6 Gy en deux fractions, trois jours par semaine, total de 57 Gy) ± chirurgie. [29]
- doxorubicine en monothérapie à la dose fixe de 20mg en perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant trois semaines avec radiothérapie hyperfractionnée concomitante (1 à 1,6 Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 46 Gy) ± chirurgie, puis éventuelle reprise de la monochimiothérapie par doxorubicine. [9]
- polychimiothérapie concomitante à la radiothérapie pendant dix jours associant bléomycine 5 mg/j en intramusculaire, cyclophosphamide 200 mg/j en perfusion intraveineuse, 5fluoro-uracile 500 mg uniquement au deuxième jour + radiothérapie hyperfractionnée (total de 30–40 Gy sur trois à quatre semaines, en deux fractions quotidiennes) ± chirurgie. [30]
- polychimiothérapie par doxorubicine 60 mg/m² à j1 et cisplatine 120 mg/m² à j1 toutes les quatre semaines + radiothérapie hyperfractionnée s'intercalant entre le deuxième et troisième cycle de chimiothérapie (1,25Gy en deux fractions quotidiennes, cinq jours par semaine, total de 40 Gy/ avec surimpression du lit tumoral jusqu'à 50–55 Gy) ± chirurgie.

SOINS DE SUPPORT

Une prise en charge palliative des patients ayant un cancer anaplasique thyroïdien est souvent nécessaire. Certains malades ne sont pas en mesure de bénéficier de ces combinaisons thérapeutiques en raison d'une altération majeure de l'état général dès le diagnostic, d'autres porteurs de tumeurs chimiorésistantes ou radiorésistantes voient leur maladie progresser rapidement sous traitement.

En cas d'évolution cervicale compressive, il faut prendre en charge une dyspnée angoissante pour le malade et son entourage.

- L'oxygénothérapie est proposée à visée symptomatique.
- Les corticoïdes peuvent diminuer l'oedème péri-tumoral, ils sont recommandés dans la lymphangite carcinomateuse.
- Les benzodiazépines à demi-courte *per os* (lorazepam, bromazepam, alprazolam) ou injectables (midazolam) peuvent être utilisées pour diminuer l'anxiété du patient.
- S'il existe des sécrétions bronchiques abondantes, on propose de réduire les apports hydriques et de discuter le recours à un anticholinergique par voie sous-cutanée (scopolamine hydrobromide, atropine).
- En cas de dyspnée asphyxique, la prescription de morphine associée à celle des benzodiazépines réduit la fréquence respiratoire.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES : PLACE DES THERAPIES CIBLEES

La mortalité très élevée du cancer anaplasique de la thyroïde et l'insuffisance des thérapies conventionnelles imposent la recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

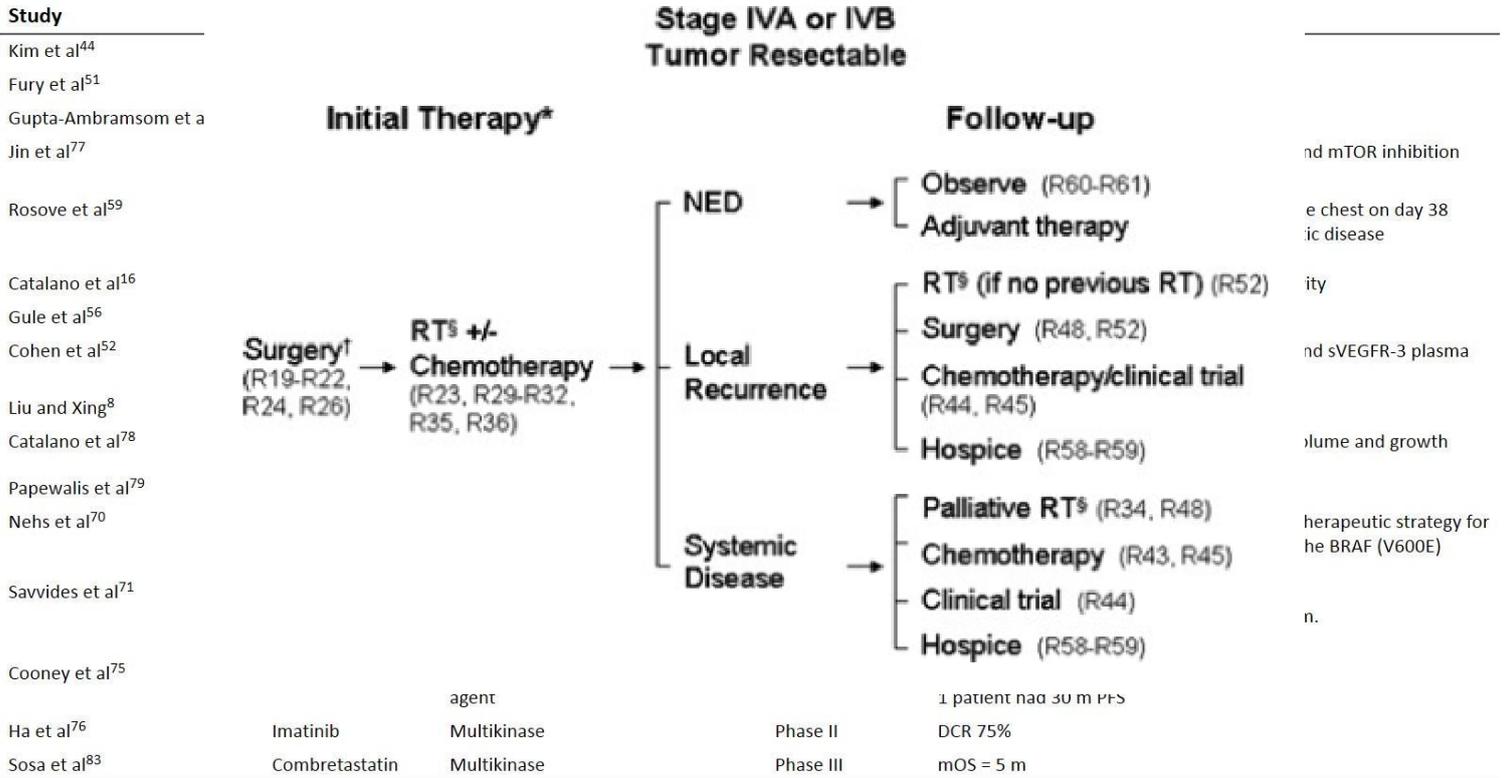
L'évolution des connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire a permis d'identifier un certain nombre de mécanismes moléculaires altérés dans les cellules tumorales anaplasiques thyroïdiennes par rapport au tissu thyroïdien sain.

Les applications thérapeutiques des approches ciblées font leur entrée en cancérologie thyroïdienne avec des résultats prometteurs.

Certains traitements visent à restaurer la différenciation cellulaire, à bloquer l'action d'oncogènes anormalement activés. D'autres inhibent spécifiquement le récepteur de l'EGF anormalement surexprimé ou l'angiogénèse tumorale.

Plusieurs essais avec différentes thérapies ciblées ont été rapportés dans la littérature. Ces thérapies ne montrent pas une supériorité par rapport à la chimiothérapie classique (*Figure 11*).

Dans le cas d'envahissement cervical important leur utilisation doit être prudente car peuvent entraîner des complications hémorragiques graves sources de décès des patients.



Notes : *Orthopedic mouse model; **ATC cell lines

Abbreviations: P, preclinical; mTOR, mammalian target of rapamycin; PR, partial response; SD, stable disease; m, months; OS, Overall survival; DCR, disease control rate; PFS, progression free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; MEK, mitogen activated kinases; PI3K, phosphoinositide 3 kinases; mOS, median overall survival; « F-FDG-PET; « F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; VPA, valproic acid; s, serum

Figure SEQ Figure 1 ARABIC 11 : Place des thérapies ciblées dans les carcinomes anaplasiques [32]

Figure SEQ Figure * ARABIC 12 : Arbre décisionnel des carcinomes peu différenciés et anaplasiques résecables [41]

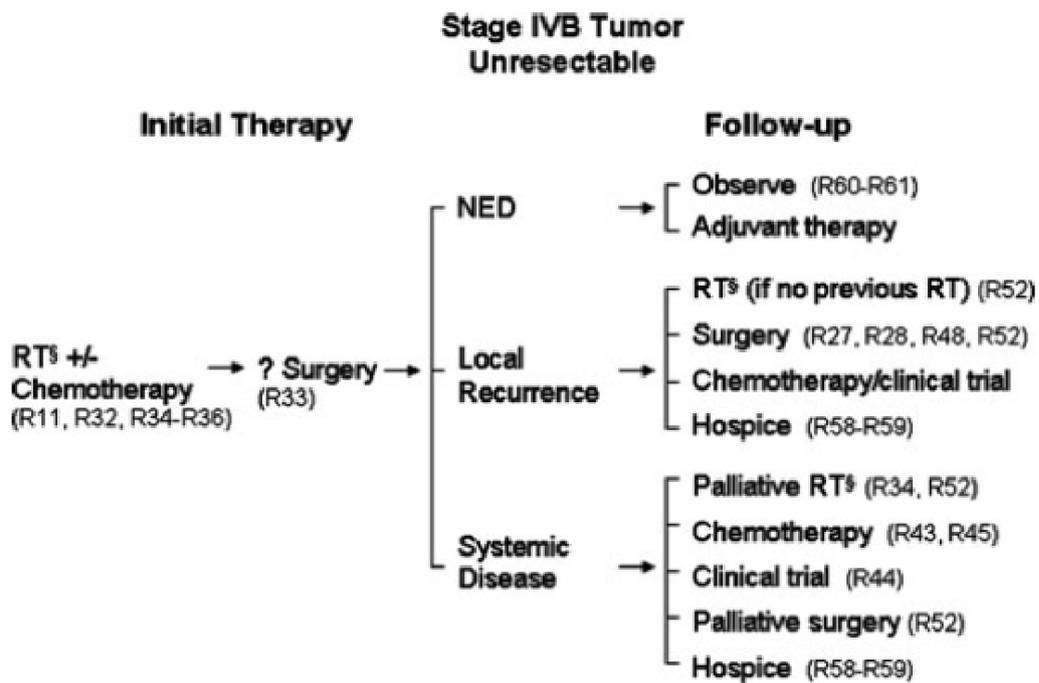


Figure 13 : Arbre décisionnel des carcinomes peu différenciés et anaplasiques non résecables [41]

REFERENCES

- [1] GILLILAND FD, HUNT WC, MORRIS DM, KEY CR. PROGNOSTIC FACTORS FOR THYROID CARCINOMA. A POPULATION BASED STUDY OF 15,698 CASES FROM THE SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) PROGRAM (1973–1991). *CANCER* 1997;79:564–73.
- [2] SCHLUMBERGER MP. THYROID TUMORS. IN: ANAPLASTIC THYROID CANCINOMA. PARIS: NUCLEON; 2003.
- [3] LAMPERTICO P. ANAPLASTIC (SARCOMATOID) CARCINOMA OF THE THYROID GLAND. *SEMIN DIAGN PATHOL* 1993;10:159–68.
- [5] VENKATESH YS, ORDONEZ NG, SCHULTZ PN, HICKEY RC, GOEPFERT H, SAMAAAN NA. ANAPLASTIC CARCINOMA OF THE THYROID. A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 121 CASES. *CANCER* 1990;66:321–30.
- [7] ARE C, SHAHA AR. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: BIOLOGY, PATHOGENESIS, PROGNOSTIC FACTORS, AND TREATMENT APPROACHES. *ANN SURG ONCOL* 2006;13:453–64;
- [14] MCIVER B, HAY ID, GIUFFRIDA DF, DVORAK CE, GRANT CS, THOMPSON GB, ET AL. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: A 50-YEAR EXPERIENCE AT A SINGLE INSTITUTION. *SURGERY* 2001;130:1028–34.
- [15] PASIEKA JL. ANAPLASTIC THYROID CANCER. *CURR OPIN ONCOL* 2003;15:78–83.
- [16] BASARIA S, UDELSMAN R, TEJEDOR-SOJO J, WESTRA WH, KRASNER AS. ANAPLASTIC PSEUDOTHYROIDITIS. *CLIN ENDOCRINOL (OXF)* 2002;56:553–5.
- [17] TENNVALL J, LUNDELL G, WAHLBERG P, BERGENFELZ A, GRIMELIUS L, AKERMAN M, ET AL. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: THREE PROTOCOLS COMBINING DOXORUBICIN, HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY AND SURGERY. *BR J CANCER* 2002;86:1848–53.
- [18] BESIC N, HOCEVAR M, ZGAINAR J, POGACNIK A, GRAZIO-FRKOVIC S, AUERSPERG M. PROGNOSTIC FACTORS IN ANAPLASTIC CARCINOMA OF THE THYROID: A MULTIVARIATE SURVIVAL ANALYSIS OF 188 PATIENTS. *LANGENBECKS ARCH SURG* 2005;390:203–8.
- [19] US-KRASOVEC M, GOLOUH R, AUERSPERG M, BESIC N, RUPARCIC-OBLAK L. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA IN FINE NEEDLE ASPIRATES. *ACTA CYTOL* 1996;40:953–8.
- [20] GIUFFRIDA D, GHARIB H. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT. *ANN ONCOL* 2000;11:1083–9.
- [21] SARLIS NJ. EXPRESSION PATTERNS OF CELLULAR GROWTH-CONTROLLING GENES IN NON-MEDULLARY THYROID CANCER: BASIC ASPECTS. *REV ENDOCR METAB DISORD* 2000;1:183–96.
- [22] SUGITANI I, KASAI N, FUJIMOTO Y, YANAGISAWA A. PROGNOSTIC FACTORS AND THERAPEUTIC STRATEGY FOR ANAPLASTIC CARCINOMA OF THE THYROID. *WORLD J SURG* 2001;25:617–22.
- [23] BRIGNARDELLO E, GALLO M, BALDI I, PALESTINI N, PIOVESAN A, GROSSI E, ET AL. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: CLINICAL OUTCOME OF 30 CONSECUTIVE PATIENTS REFERRED TO A SINGLE INSTITUTION IN THE PAST 5 YEARS. *EUR J ENDOCRINOL* 2007;156:425–30.
- [24] CARCANGIU ML, STEEPER T, ZAMPI G, ROSAI J. ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA. A STUDY OF 70 CASES. *AM J CLIN PATHOL* 1985;83:135–58.
- [25] KOBAYASHI T, ASAKAWA H, UMESHITA K, TAKEDA T, MARUYAMA H, MATSUZUKA F, ET AL. TREATMENT OF 37 PATIENTS WITH ANAPLASTIC CARCINOMA OF THE THYROID. *HEAD NECK* 1996;18:36–41.
- [26] BESIC N, AUERSPERG M, US-KRASOVEC M, GOLOUH R, FRKOVIC-GRAZIO S, VODNIK A. EFFECT OF PRIMARY TREATMENT ON SURVIVAL IN ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA. *EUR J SURG ONCOL* 2001;27:260–4.

- [27] AHUJA S, ERNST H. CHEMOTHERAPY OF THYROID CARCINOMA. J ENDOCRINOL INVEST 1987;10:303–10.
- [28] SHIMAOKA K, SCHOENFELD DA, DE WYS WD, CREECH RH, DeCONTI R. A RANDOMIZED TRIAL OF DOXORUBICIN VERSUS DOXORUBICIN PLUS CISPLATIN IN PATIENTS WITH ADVANCED THYROID CARCINOMA. CANCER 1985;56:2155–60.
- [29] WILLIAMS SD, BIRCH R, EINHORN LH. PHASE II EVALUATION OF DOXORUBICIN PLUS CISPLATIN IN ADVANCED THYROID CANCER: A SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP TRIAL. CANCER TREAT REP 1986;70:405–7.
- [30] DE BESI P, BUSNARDO B, TOSO S, GIRELLI ME, NACAMULLI D, SIMIONI N, ET AL. COMBINED CHEMOTHERAPY WITH BLEOMYCIN, ADRIAMYCIN, AND PLATINUM IN ADVANCED THYROID CANCER. J ENDOCRINOL INVEST 1991;14:475–80.
- [32] NERINA DENARO; CRISTIANA LO NIGRO; ELVIO G RUSSI; MARCO C MERLANO; THE ROLE OF CHEMOTHERAPY AND LATEST EMERGING TARGET THERAPIES IN ANAPLASTIC THYROID CANCER; ONCO TARGETS AND THERAPY 2013;6 1231–1241
- [33] TENNVALL J, LUNDELL G, HALLQUIST A, WAHLBERG P, WALLIN G, TIBBLIN S. COMBINED DOXORUBICIN, HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY, AND SURGERY IN ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA. REPORT ON TWO PROTOCOLS. THE SWEDISH ANAPLASTIC THYROID CANCER GROUP. CANCER 1994;74:1348–54.
- [34] DE CREVOISIER R, BAUDIN E, BACHELOT A, LEBoulLEUX S, TRAVAGLI JP, CAILLOU B, ET AL. COMBINED TREATMENT OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA WITH SURGERY, CHEMOTHERAPY, AND HYPERFRACTIONATED ACCELERATED EXTERNAL RADIOTHERAPY. INT J RADIAT ONCOL BIOL PHYS 2004;60:1137–43.
- [35] PIERIE JP, MUZIKANSKYA,GAZ RD, FAQUIN WC, OTT MJ. THE EFFECT OF SURGERY AND RADIOTHERAPY ON OUTCOME OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA. ANN SURG ONCOL 2002;9:57–64.
- [36] HAIGH PI, ITUARTE PH, WU HS, TRESELER PA, POSNER MD, QUIVEY JM, ET AL. COMPLETELY RESECTED ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA COMBINED WITH ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND IRRADIATION IS ASSOCIATED WITH PROLONGED SURVIVAL. CANCER 2001;91:2335–42.
- [37] LU WT, LIN JD, HUANG HS, CHAO TC. DOES SURGERY IMPROVE THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA ? OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG 1998;118:728–31.
- [38] SUGINO K, ITO K, MIMURA T, NAGAHAMA M, FUKUNARI N, KUBO A, ET AL. THE IMPORTANT ROLE OF OPERATIONS IN THE MANAGEMENT OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA. SURGERY 2002;131:245–8.
- [39] KIM JH, LEEPER RD. TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED THYROID CARCINOMA WITH COMBINATION DOXORUBICIN AND RADIATION THERAPY. CANCER 1987;60:2372–5.
- [40] TALLROTH E, WALLIN G, LUNDELL G, LÄWHAGEN T, EINHORN J. MULTIMODALITY TREATMENT IN ANAPLASTIC GIANT CELL THYROID CARCINOMA. CANCER 1987;60:1428–31.
- [41] SMALLRIDGE RC, AIN KB, ASA SL, ET AL; AMERICAN THYROID ASSOCIATION ANAPLASTIC THYROID CANCER GUIDELINES TASKFORCE. THYROID. 2012 Nov;22(11):1104–39.

Chapitre 12- **RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROÏDIENS PÉDIATRIQUES**

Le nodule thyroïdien chez l'enfant est rare : cependant le risque qu'il soit malin est très supérieur à celui de l'adulte (22 à 26%).

Si la prévalence globale du cancer thyroïdien chez l'enfant est faible (2% de l'ensemble des cancers thyroïdiens), elle augmente entre 15 et 19 ans avec alors une prédominance féminine franche (5/1). Les formes chez l'enfant < 10-15 ans (pré pubère) semblent plus agressives et ce sont aussi celles qui sont associées aux facteurs de risque connus (l'irradiation; susceptibilité génétique)

Le cancer thyroïdien pédiatrique, essentiellement papillaire, a une présentation, une évolution et un pronostic différents de ceux de l'adulte:

En effet sa présentation est souvent multifocale, voire bilatérale, métastatique ganglionnaire au diagnostic (> 50%) et métastatique au poumon dans 25% des cas ! Cependant, malgré cette présentation clinique agressive, ces cancers sont très iododépendants et leur pronostic est bon (2% mortalité). La surveillance à très long terme est indispensable ; environ 1/3 enfants avec des métastases pulmonaires évoluent vers une maladie persistante mais non évolutive après I131.

L'enjeu actuel de la prise en charge de ces cancers est de conserver ce bon pronostic tout en réduisant si possible la morbidité liée aux traitements

L'évaluation et le traitement des nodules thyroïdiens chez l'enfant doivent être identiques à ceux des adultes avec comme exception une indication chirurgicale d'emblée si Bethesda 3 à la cytoponction.

Les enfants avec CTD doivent être orientés vers une équipe transdisciplinaire expérimentée dans la prise en charge des CTD de l'enfant afin d'en permettre un traitement optimal, réduire le risque des traitements et permettre le suivi à long terme.

Toute suspicion de CDT de l'enfant doit être discutée en RCP avant la chirurgie (avec un enregistrement sur la RCP pédiatrique)

La thyroïdectomie totale est toujours recommandée (du fait de l'incidence accrue de formes multifocales, bilatérales et des résultats à long terme montrant une diminution du risque chez l'enfant de récurrence et de persistance de la maladie après TT). La chirurgie thyroïdienne (dont les complications sont classiquement augmentées chez l'enfant) doit être réalisée dans une structure pédiatrique qui a l'habitude de cette chirurgie, avec une unité de soins intensifs, des équipes spécialisées pédiatriques en endocrinologie, anesthésie, radiologie et médecine nucléaire. Idéalement, le chirurgien réalise au moins 30 chirurgies cervicales annuelles.

Le niveau de risque est évalué en post opératoire en 3 niveaux (bas, intermédiaire, élevé) avec proposition de prise en charge et de suivi structuré spécifique à l'enfant (Recommandations ATA)

I131 est indiqué pour le traitement de la maladie ganglionnaire ou locorégionale persistante qui ne peut être réséquée et les métastases connues ou suspectées. Après une première administration I131,

compte tenu de la cinétique d'activité prolongée particulière de l'¹³¹I chez l'enfant, la décision de poursuite du traitement doit être individualisée : La balance bénéfice – risque doit être discutée individuellement.

REFERENCES

- [1] FRANCIS G, WAGUESPACK S, BAUER A ET AL. MANAGEMENT GUIDELINES FOR CHILDREN WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER. THE ATA GUIDELINES TASK FORCE ON PEDIATRIC THYROID CANCER. THYROID, 2015, 25.DOI:10.1089/THY.2014.0460
- [2] LAZAR L, LEBENTHAL Y, SEGAL K ET AL. PEDIATRIC THYROID CANCER: POSTOPERATIVE CLASSIFICATIONS AND RESPONSE TO INITIAL THERAPY AS PROGNOSTIC FACTORS. . J CLIN ENDOCRINOL METAB 2016; DOI: 10.1210/JC.2015-3960
- [3] KLEIN HESSELINK M, NIES M, BOCCA G ET AL. PEDIATRIC DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN THE NETHERLANDS: A NATIONWIDE FOLLOW-UP STUDY. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2015;DOI:10.1210/JC.2015-3290

Chapitre 13- ANNEXES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : FORMULAIRE DE COMPTE RENDU STANDARDISE	12
FIGURE 2 : SIGNIFICATION DU SCORE TI-RADS	13
FIGURE 3 : STRATIFICATION DU RISQUE DE MALIGNITE	14
FIGURE 4 : COMPTE RENDU CYTOLOGIQUE	16
FIGURE 5 : INDICATION DE LA CYTOPONCTION EN FONCTION DE LA TAILLE ECHOGRAPHIQUE DU NODULE ET DE LA CLASSIFICATION TI-RADS	Erreur ! Signet non défini.
FIGURE 6 : CONDUITE A TENIR SELON LE RESULTAT DE LA CYTOPONCTION AVEC LA CLASSIFICATION BETHESDA	Erreur ! Signet non défini.
FIGURE 7 : CLINICAL DECISION-MAKING AND MANAGEMENT RECOMMENDATIONS IN ATA <i>INTERMEDIATE RISK</i> DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS THAT HAVE UNDERGONE TOTAL THYROIDECTOMY	Erreur ! Signet non défini.
FIGURE 9 : MALADIE PERSISTANTE OU RECIDIVANTE	48
FIGURE 10 : ETIOLOGIE	63
FIGURE 11 : PLACE DES THERAPIES CIBLEES DANS LES CARCINOMES ANAPLASIQUES	Erreur ! Signet non défini.
FIGURE 12 : ARBRE DECISIONNEL DES CARCINOMES PEU DIFFERENCIES ET ANAPLASIQUES RESECABLES [41]	Erreur ! Signet non défini.
FIGURE 13 : ARBRE DECISIONNEL DES CARCINOMES PEU DIFFERENCIES ET ANAPLASIQUES NON RESECABLES [41]	69

FICHE METHODE « REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE » (RCP)

La page suivante présente la fiche méthode « Réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) » de la HAS publiée en mai 2014.

Développement professionnel continu (DPC)

– Fiche
méthod
e –

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

M
a
i
2
0
1
4

Cette fiche décrit la réalisation d'une RCP dans un programme de DPC conforme à une orientation nationale ou régionale et mis en œuvre par un organisme de DPC enregistré auprès de l'OGDPC et évalué positivement par la CSI de la profession correspondante ou la CS du HCPP. Elle complète la fiche « Méthodes et modalités de DPC ».

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment.

En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision de tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation, mais le dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné et cette prise en charge enregistrée et archivée.

De plus, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins

3 médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais. La présence du médecin traitant du patient est sollicitée, mais n'est pas obligatoire.

Toutefois, les RCP ne sont pas exclusives à l'oncologie et peuvent être utilisées dans d'autres spécialités, notamment pour des prises en charge complexes. Dans ce cas, il est nécessaire que soient représentées toutes les disciplines indispensables pour le diagnostic et pour le traitement.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

Pour que la participation régulière à des RCP dans le cadre de l'activité clinique du professionnel puisse valider son obligation de DPC, elle doit nécessairement correspondre à une présence régulière aux RCP au cours desquelles il présente des cas de patients.

■ Les RCP sont organisées selon les principes suivants :

1. Organisation de la RCP

- L'organisation de la RCP doit être formalisée avec un rythme clairement établi adapté à la spécialité et à l'activité (mais doit être d'au moins 2 fois par mois en oncologie) et doit comprendre :
 - un **coordonnateur**. Son rôle est d'établir la liste des patients dont le dossier doit être analysé à la prochaine réunion, d'en avertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients, et de convoquer le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions envisagées ;
 - un **secrétariat** ;
 - la **traçabilité** systématique de toutes les décisions, dont au moins un exemplaire doit être placé dans le dossier du malade (papier ou électronique) ;
 - l'**indication** des références scientifiques utilisées ou de l'essai thérapeutique qui serait proposé au patient ;
 - le **nom du médecin/professionnel référent** qui doit assurer le suivi de la décision (explication au patient et organisation de la prise en charge).

2. Analyse des dossiers de patients

Au cours de la RCP, le dossier de chaque patient est présenté à tour de rôle et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé.

■ La RCP doit procéder régulièrement à l'évaluation :

- de la pertinence des classements entre simple présentation et demande de discussion ;
- de l'adéquation des décisions avec les recommandations ;
- de la concordance entre la proposition thérapeutique de la RCP et le traitement effectivement délivré.

L'appropriation des recommandations ou des référentiels utilisés lors de la RCP peut faire l'objet d'une action de formation spécifique.

3 · A v i s d e l a R C P

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient. Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier du patient. Un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des participants, celui des patients dont les dossiers sont évalués, et la décision prise, est tenu à jour par le secrétariat.

La réalisation d'une RCP devra être complétée par un temps explicite de formation qui peut être :

- soit intégré à la démarche au moment de l'appropriation des recommandations ou dans le cadre d'une action d'amélioration à réaliser ;
- soit externalisé, en complément de la RCP et articulée avec elle.

- Les documents requis pour une RCP sont :
 - une charte ou procédure ou un règlement intérieur de la RCP qui en précise l'organisation et le fonctionnement ;
 - un compte rendu de chaque réunion avec liste de présence des participants.

- Il est demandé au professionnel de santé une démarche explicite permettant :
 1. de décrire son **implication** dans le programme de DPC en renseignant **chaque année un bilan individuel d'activité**, notamment la traçabilité de l'application des décisions de la RCP pour les patients dont il a la charge (ou la raison argumentée de sa non-application) ;

 2. d'assurer la **traçabilité** de ses actions en gardant auprès de lui tous les **documents justificatifs** susceptibles de lui être demandés. Par exemple : compte rendu de réunion avec noms des participants, fiche de suivi d'action d'amélioration, attestation de présence à une formation, résultats d'évaluation, nouvelle procédure de prise en charge, suivi d'indicateurs, etc.

Pour en savoir +

- Coordination de la mesure de la performance et amélioration de la qualité, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Cahier des charges des réunions de concertation pluridisciplinaire. Projet COMPAQH. Villejuif 2009.
http://www.compaqhpst.fr/data/indicateurs/12_GYC_V2_CDC.pdf
- Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. Paris: ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille; 2013.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_101_220205.pdf
- Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. Plan cancer 2003-2009. Paris: ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2013.
http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/Historique/Plan_cancer_2003-2007_MILC.pdf

- Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan cancer 2009-2013. Paris: ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2010. http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013_02112009.pdf
- Site de l'Institut national du cancer (INCa) : <http://www.e-cancer.fr/>

RCP DE RECOURS THYROÏDE

IUCT –		Thyroïde
Rangueil-Larrey		
Coordonnateurs	Sébastien Fontaine, Slimane Zerdoud	
Quorum	Présence obligatoire : 1 chirurgien (ORL, chirurgie endocrinienne ou chirurgie thoracique), 1 Médecin nucléaire, 1 endocrinologue	
Périodicité	1 ^{er} , 2 ^{ème} et 4 ^{ème} Mardi du mois et le 3 ^{ème} Jeudi de chaque mois.	
Lieu	Accessible en télémedecine : - Hôpital Larrey, salle de télémedecine au rez-de-chaussée - Hôpital Joseph Ducuing - IUCT Oncopole salle 107 au 1 ^{er} étage	
Médecins relais	Delphine Bastié Sébastien Fontaine Claire Renaud (05 67 77 18 03) Slimane Zerdoud (05 31 15 56 28) Anne Decotte Céline Mouly Jérôme Sarini Laetitia Collin	
Secrétariat	Elisabeth Rosique : 05 31 15 60 28 rosique.elisabeth@iuct-oncopole.fr	