

Traduction en français du résumé des recommandations ATA, NCCN, JAES et ESMO pour les nodules et cancers de la thyroïde du site TIRO.expert, tous droits appartenant à la THANC foundation (copyright).



Se référer au site <https://tiro.expert/recommendations/> (QR code ci-dessous) pour plus d'informations, tableaux, figures et liens vers les webinars, bibliographies virtuelles et réunions de concertation pluridisciplinaires virtuels (THANC foundation).

TIRO = Thyroid International Recommendations Online

TIRO : Nodules et cancers de la thyroïde: recommandations internationales en ligne

TIRO vous permet de rapidement retrouver les recommandations internationales les plus citées sur les nodules et les cancers de la thyroïde.

A propos de TIRO

TIRO « Thyroid International Recommendations Online » est un résumé des recommandations internationales Américaines, Européennes et Japonaises concernant le bilan et le traitement des nodules et des cancers de la thyroïde.

Ainsi, les recommandations les plus récentes sont consultables en accédant au site web ou à l'appli.

Le site fournit une comparaison des consensus et des recommandations et signale les similitudes et les différences, pour identifier les sujets qui ne sont pas toujours consensuels.

TIRO est également une ressource dynamique en ligne avec des séances de bibliographie hebdomadaires, des présentations et des réunions de concertation pluridisciplinaires virtuelles avec des spécialistes internationaux.

Le niveau de preuve pour la prise en charge des nodules et des cancers de la thyroïde change à une vitesse incroyable.

De ce fait, la prise en charge basée sur les recommandations publiées peut rapidement devenir obsolète. TIRO permet aux médecins et aux chirurgiens de se tenir informés de toutes les nouvelles informations de haut niveau de preuve dès qu'elles apparaissent.

Facile à naviguer

Permet de comparer les différentes recommandations

Dynamique et actualisé

Accès aux avis des experts

Pourquoi avons-nous développé TIRO?

TIRO a été développé pour donner un accès rapide et facile aux recommandations internationales sur les nodules et les cancers de la thyroïde. Ce résumé des différentes recommandations internationales mondialement reconnues permet aux médecins d'accéder rapidement à toutes les recommandations à la fois. C'est le « Guideline des Guidelines » en matière de thyroïde.

Les recommandations publiées dans les revues médicales et scientifiques sont nombreuses, longues et difficiles à lire. De plus, l'information est figée et peut vite devenir obsolète. Enfin, les recommandations publiées ne pas toujours basées sur des études de haut niveau de preuve, mais souvent sur les avis d'expert.

Un des objectifs de TIRO est de pallier ces lacunes dans les recommandations actuelles. Là où le niveau de preuve n'est pas très élevé, les séances de bibliographie et les discussions virtuelles en ligne permettent de s'approprier de nouvelles données dès que de nouveaux articles scientifiques sont publiés et de questionner leurs auteurs et d'autres spécialistes internationaux. Ces séances virtuelles sont enregistrées et mises en ligne à côté des résumés des recommandations, ce qui permet de mettre à jour les connaissances quasiment en temps réel.

Qui a créé TIRO ?

TIRO a été développé par une équipe multidisciplinaire de spécialistes internationaux de la thyroïde.

Comment utiliser TIRO ?

Les outils de navigation vous permettent d'accéder facilement à tout le contenu des recommandations et à tout le contenu vidéo mis à jour régulièrement.

Aperçu

Chaque aperçu est sous-divisé en 3 parties : **1/ le plan, 2/ les suppléments et 3/ les recommandations divergentes**

Le plan contient le résumé des recommandations de prise en charge. Il suffit de cliquer sur le sujet souhaité dans ce plan et vous serez automatiquement dirigé vers le texte des recommandations correspondantes.

Le **plan** peut être consulté à tout moment, soit en cliquant sur le « i » à gauche de votre écran de smartphone ou de tablette, soit en tapant la lettre « i » sur votre clavier d'ordinateur.

Les **suppléments** permettent d'accéder aux enregistrements vidéo des séances de bibliographie, des présentations et des réunions de concertation pluridisciplinaires internationales virtuelles. Ces suppléments sont mis à jour régulièrement pour actualiser les connaissances en temps réel.

Les **recommandations divergentes** entre les différentes recommandations internationales sont exposées et discutées. Quand nous avons commencé TIRO, il est rapidement devenu évident que les recommandations divergent sur certains thèmes. Nous avons voulu exposer ces divergences et les discuter dans le contexte des connaissances actuelles et du niveau de preuve. Cette rubrique fournit un résumé de ces divergences, avec le texte en rouge. De plus, nous avons demandé à divers experts dans chaque domaine de commenter l'origine et la signification de ces divergences.

Tableaux et figures

Ils figurent dans le texte des recommandations (voir : le plan). Nous avons également créé un onglet qui permet d'accéder directement aux tableaux et aux figures sans passer par le texte. Ces tableaux et figures sont d'accès libre et peuvent être copiés et utilisés pour des présentations à but éducatif ou dans les publications scientifiques. Ces ressources sont enregistrées dans « Creative Commons ». Lorsque vous utilisez ces matériaux, il suffit de nous citer dans vos références :

« Copyright© TIRO, THANC Foundation. All rights reserved. Available at <https://tiro.expert> »

Naviguer sur le site

Si vous souhaitez naviguer entre les différentes recommandations et accéder aux aperçus et aux plans, vous pouvez utiliser le **menu** en haut et à droite de l'écran, représenté par l'icône à 3 lignes horizontales.

Pour retourner à la page d'accueil, cliquer sur le **logo TIRO** en haut et au milieu de la page.

Rechercher

A tout moment, vous pouvez faire une recherche par mot clé en utilisant l'icône loupe situé en haut et à gauche de l'écran.

Recommandations de prise en charge

Les recommandations dans TIRO sont basées sur les recommandations de prise en charge des nodules et des cancers de la thyroïde déjà publiées. Les recommandations dans TIRO ne sont donc pas nouvelles mais représentent un résumé des recommandations déjà existantes et publiées par diverses organisations scientifiques internationales. Notre objectif est de fournir aux cliniciens des informations claires quant à l'état de l'art actuel dans la prise en charge de ces patients, selon les recommandations publiées, tout en soulignant les sujets d'accord et de divergence entre les différentes recommandations.

- **Bilan initial des nodules thyroïdiens**
- **Prise en charge initiale des cancers de la thyroïde**
- **Classification initiale et selon la réponse après traitement**
- **Place de l'iode radioactif dans le traitement des cancers de la thyroïde**
- **Traitements systémiques dans le traitement des cancers de la thyroïde**
- **Prise en charge de la maladie persistante ou des récurrences des cancers de la thyroïde**
- **Essais thérapeutiques**
- **Tableaux et Figures**

Bilan initial des nodules thyroïdiens

1. Examen clinique
 - a. Antécédents et comorbidités
 - b. Examen physique
2. Examens de laboratoire
 - a. TSH, thyroglobulinémie, calcitoninémie
3. Examens d'imagerie
 - a. Echographie
 - i. Caractéristiques échographiques
 - ii. Classifications basées sur les caractéristiques échographiques
 - b. Ponction cytologique à l'aiguille fine guidée par échographie
4. Prise en charge des nodules thyroïdiens bénins
5. Analyses moléculaires
6. Prise en charge selon les résultats cytologiques
 - a. Matériel insuffisant (Bethesda I)
 - b. Bénin (Bethesda II)
 - c. Atypies de signification indéterminée (Bethesda III)
 - d. Suspect de néoplasme folliculaire ou à cellules de Hürthle (Bethesda IV)
 - e. Suspect de malignité (Bethesda V)
 - f. Malin (Bethesda VI)
7. Bilan du nodule thyroïdien pendant la grossesse
8. Bilan du nodule thyroïdien chez l'enfant

Prise en charge initiale des cancers de la thyroïde

1. Bilan préopératoire
 - a. Antécédents, comorbidités et examen physique
 - b. Hypercalcémie découverte de manière concomitante
 - c. Examens d'imagerie pour cancers ou nodules suspects de malignité
2. Surveillance active
 - a. Carcinome papillaire intrathyroïdien ≤ 1 cm
 - b. **Fréquence du suivi échographique**
 - c. Indications chirurgicales
3. Traitement chirurgical
 - a. **La chirurgie initiale**
 - b. **Indications de lobectomie thyroïdienne**
 - c. **Chirurgie en présence de nodules contro-latéraux**
 - d. **Indications de thyroïdectomie totale**
 - e. **Indications pour l'examen histologique extemporané**
4. Thyroïdectomie de totalisation
 - a. Indications après lobectomie thyroïdienne
 - b. **Indications pour carcinomes folliculaires**
 - c. Bilan pré-opératoire avant totalisation
5. Curages ganglionnaires
 - a. Adénopathie suspecte ou métastatique dans le compartiment central (cN1a)
 - i. Patients cN1a
 - ii. Patients cN0
 - b. Adénopathie suspecte ou métastatique dans le compartiment latéral (cN1b)
 - i. Patients cN1b
 - ii. Patients cN0
6. Evaluation péri-opératoire de la voix et du larynx, parathyroïdes
 - a. Neuromonitorage
 - b. Parathyroïdes
7. Bilan et prise en charge des cancers localement invasifs
 - a. Préservation ou résection du nerf récurrent
 - b. Envahissement trachéal
 - c. Envahissement laryngé
 - d. Envahissement oesophagien
 - e. Envahissement de l'axe vasculaire
8. Eléments importants pour la prise de décision
 - a. Eléments importants dans l'évaluation pré-opératoire
 - b. Eléments importants à noter pendant l'intervention chirurgicale
 - c. Classification post-opératoire du niveau de risque de récurrence ; complications post-opératoires

Classification initiale et selon la réponse après traitement

1. Classification initiale et évaluation de la réponse après traitement
 - a. Comment classer les patients
2. Recommandations de suivi selon la réponse après traitement
 - a. Réponse excellente
 - i. Fréquence de la surveillance
 - ii. Objectifs de TSH
 - iii. Place de la scintigraphie diagnostique
 - b. Réponse indéterminée
 - i. Objectifs de TSH
 - c. Réponse biologique incomplète
 - d. Réponse morphologique incomplète

Place de l'iode radioactif dans le traitement des cancers de la thyroïde

1. Bilan sanguin et précautions après scanner avec injection de produit de contraste iodé
 - a. Bilan sanguin avant iode radioactif
 - b. Précaution après scanner injecté
2. Préparation avant administration de l'iode radioactif
 - a. Régime pauvre en iode
 - b. Sevrage en hormones thyroïdiennes
 - c. Stimulation par la TSH recombinante humaine injectable
3. Grossesse et allaitement
 - a. Grossesse
 - b. Allaitement
4. Éléments post-opératoires pouvant orienter l'indication d'iode radioactif
 - a. Scintigraphie diagnostique post-opératoire
 - b. Thyroglobulinémie post-opératoire
 - c. Marqueurs moléculaires
5. Objectifs de l'iode radioactif et activités administrées
 - a. Ablation du reliquat thyroïdien
 - b. Traitement adjuvant
 - c. Traitement de maladie résiduelle connue
6. Imagerie métabolique (iode radioactif et ¹⁸FDG-PET) pour le suivi post-thérapeutique
 - a. Scintigraphie diagnostique avec l'iode radioactif
 - b. ¹⁸FDG-PET scanner
 - c. Caractéristiques des cancers réfractaires à l'iode
7. Complications de l'iode radioactif
 - a. Atteinte des glandes salivaires
 - b. Dysgueusie et agueusie
 - c. Hypofertilité
 - d. Cancers radio-induits
 - e. Dysfonctionnement lacrymaux

Traitements systémiques dans le traitement des cancers de la thyroïde

1. Maladie métastatique réfractaire à l'iode
 - a. Protocoles de re-différentiation
 - b. Inhibiteurs de kinases
 - i. Quand commencer, quand arrêter
 - c. Gestion des toxicités
2. Non-réponse aux traitements systémiques
3. Traitement systémique néo-adjuvant ; chirurgie dans le contexte des traitements systémiques
4. La radiothérapie
 - a. Cancers localement avancés
 - b. Cancers en récurrence locale
5. La chimiothérapie cytotoxique
6. Les bisphosphonates et inhibiteurs du ligand RANK
7. Thérapies ciblant les altérations moléculaires tumorales
8. Indications pour tests génétiques somatiques
 - a. Formes histologiques agressives, métastases en progression, cancers réfractaires à l'iode

Prise en charge de la maladie persistante ou des récurrences des cancers de la thyroïde

Définitions

1. Récurrences locales
2. Récurrences ganglionnaires
3. Récurrences métastatiques
 - a. Bilan et orientation thérapeutique
Thyroglobuline en augmentation sans anomalie en imagerie morphologique
 - b. Prise en charge selon le site métastatique
Place des traitements locaux
4. Prise en charge des cancers persistants ou en récurrence
 - a. Récurrences ganglionnaires
 - i. Paramètres individuels
 - ii. Paramètres biologiques
 - iii. Critères chirurgicales
 - b. Chirurgie des récurrences ganglionnaires
5. Prise en charge des récurrences envahissant les voies aérodigestives
 - a. Considérations générales
 - b. Simple surveillance
 - c. Résection chirurgicale
 - d. Traitement adjuvant
 - e. Cancers non-résécables
 - f. Récurrences des cancers à cellules de Hürthle
 - g. Critères décisionnels avant chirurgie
6. Place de l'iode radioactif dans la maladie persistante ou ayant récidivé

Essais thérapeutiques

Arguments en faveur des essais cliniques pour patients éligibles

Tableaux et Figures

Aller sur le site pour accéder aux tableaux et aux figures correspondants :

Echographie et cytologie
Prise en charge chirurgicale
Anatomie cervicale
Traitement et suivi
Risque de récurrence
Classification AJCC

Droits d'auteur

Toutes les figures et tableaux qui figurent sur le site sont enregistrés sous « Creative Commons » ([creativecommons.org / link](https://creativecommons.org/)). Cette licence donne le droit de les utiliser dans des présentations ou des publications à condition de citer la référence dans la bibliographie ou dans une note de bas de page :

Copyright© TIRO, THANC Foundation. All rights reserved. Available at <https://tiro.expert>

Si vous modifiez les images, cependant, vous devez les enregistrer de nouveau chez « Creative Commons » pour obtenir une nouvelle licence.

Bilan initial des nodules thyroïdiens

9. Examen clinique

c. Antécédents et comorbidités¹⁻³

Chez un patient ayant un nodule thyroïdien ou une suspicion de nodule thyroïdien, l'interrogatoire doit comporter la recherche des antécédents suivants :

- Antécédent familial de phéochromocytome, d'hyperparathyroïdie, et/ou de cancer de la thyroïde chez un parent de premier degré (ascendant direct, fratrie, descendant direct)
- Antécédent personnel d'un autre cancer
- Radiothérapie cervico-faciale dans l'enfance
- Irradiation toto-corporelle pour greffe de moelle
- Exposition à des radiations ionisantes
- Symptômes : dysphonie, dysphagie, sensation de compression cervicale

d. Examen physique¹⁻³

Chez un patient ayant un facteur de risque de cancer de la thyroïde ou qui a des symptômes en rapport avec un nodule thyroïdien il faut faire un examen physique centré sur la glande thyroïde et les aires ganglionnaires cervicales.

10. Examens de laboratoire

b. TSH, thyroglobulinémie, calcitoninémie

Un dosage de la **TSH** est recommandé dans l'évaluation des nodules thyroïdiens de diagnostic récent. Les nodules hyperfonctionnels (nodules « chauds ») sont plus souvent bénins par rapport aux nodules non-hyperfonctionnels (nodules « froids »).¹⁻²

Le dosage de la **thyroglobuline** sérique avant de réaliser une thyroïdectomie totale n'est pas un examen fiable pour le diagnostic de malignité. Chez un patient ayant un nodule thyroïdien, le dosage de la thyroglobulinémie n'est pas recommandé.¹⁻²

Le dosage de la **calcitonine** sérique peut aider à identifier les patients ayant un carcinome médullaire de la thyroïde.⁴

- Cependant, du fait de la rareté des cancers médullaires de la thyroïde et de l'existence de cas avec une fausse élévation de la calcitoninémie, les recommandations divergent quant à au dosage systématique de la calcitoninémie dans le bilan initial d'un nodule thyroïdien.¹⁻⁴

11. Examens d'imagerie

c. Echographie

Une échographie de la thyroïde et des aires ganglionnaires cervicales est recommandée chez tous les patients ayant un nodule thyroïdien découvert cliniquement ou sur un examen d'imagerie ou ayant une suspicion de nodule thyroïdien.

Il est recommandé de noter dans le compte-rendu de l'échographie les caractéristiques du nodule : taille, localisation, composition (liquide/solide), échogénéité, forme, contours, présence d'images hyperéchogènes et/ou calcifications.^{1,5,6}

Ces caractéristiques permettent de classer le nodule selon le risque de malignité et porter l'indication de la ponction cytologique.

Les recommandations sont unanimes sur les caractéristiques échographiques qui doivent toujours être évaluées et notées dans le compte-rendu. Cependant, il existe quelques discordances quant au système de classification à adopter pour l'indication de la ponction cytologique. Les deux classifications les plus utilisées sont basées sur^{1,5,6} :

- Un système selon aspect échographique du nodule
- Un système classification par points pour chaque critère échographique

iii. Caractéristiques échographiques qui doivent toujours figure dans le compte-rendu

iv. Classifications des nodules

La ponction cytologique est recommandée selon la classification échographique (score ou classification TIRADS ou EU-TIRADS) et la taille du nodule (diamètre maximal). Un seuil en millimètres pour indiquer une cytoponction pour les nodules classés TR3 à TR5 ou Eu-Tirads 3 à Eu-Tirads 5 est défini. Pour les nodules inférieurs au seuil, une surveillance échographique est recommandée.⁶

d. Ponction cytologique à l'aiguille fine guidée par échographie (cytoponction échoguidée)^{1,5,6}

La ponction cytologique à l'aiguille fine guidée par échographie est le standard diagnostique recommandé pour l'évaluation des nodules thyroïdiens après l'évaluation échographique. Elle doit toujours être écho-guidée. L'indication de la cytoponction est déterminée par la taille du nodule et par les caractéristiques échographiques suivantes : échogénéité, contenu kystique, contours, forme, et microcalcifications.

Une cytoponction n'est pas recommandée pour les nodules < ou =1 cm quel que soit les caractéristiques échographiques.

Cytoponction selon la classification par points

- La ponction cytologique à l'aiguille fine guidée par échographie (cytoponction) est le standard diagnostique recommandé pour l'évaluation des nodules thyroïdiens après la réalisation de l'échographie. L'indication de la cytoponction est déterminée par la taille du nodule et par les caractéristiques échographiques suivantes : échogénéité, contenu kystique, contours, forme, et microcalcifications.
- Une cytoponction n'est pas recommandée pour les nodules < ou =1 cm quel que soit les caractéristiques échographiques.

- La cytoponction est recommandée pour les nodules fortement suspects > 1 cm de diamètre. Un nodule fortement suspect est défini par un score total ≥ 7 points selon les caractéristiques échographiques (figure 1, figure 2).
 - Les nodules fortement suspects < ou = 1 cm peuvent être surveillés.^{5,6}
- La cytoponction est recommandée pour les nodules modérément suspects > 1.5 cm de diamètre. Un nodule modérément suspect est défini par un score total de 4 à 6 points selon les caractéristiques échographiques (figure 1, figure 2).
 - Les nodules modérément suspects <1.5 cm peuvent être surveillés.^{5,6}
- La cytoponction est recommandée pour les nodules peu suspects > 2.5 cm. Un nodule légèrement suspect est défini par un score total de 3 points selon les caractéristiques échographiques (figure 1, figure 2).
 - Les nodules peu suspects <2.5 cm peuvent être surveillés.^{5,6}
- La cytoponction n'est pas recommandée si le nodule est non-suspect en échographie. Un nodule non- suspect est défini par un score total de 2 points selon les caractéristiques échographiques (figure 1, figure 2).
 - Les nodules non-suspects ne nécessitent pas de surveillance échographique.
- La cytoponction n'est pas recommandée si le nodule est classé bénin en échographie. Un nodule bénin est défini par un score total de 0 points selon les caractéristiques échographiques (figure 1, figure 2).
 - Les nodules classés bénins en échographie ne nécessitent pas de surveillance échographique.

<h3>Cytoponction selon la classification basée sur l'aspect échographique</h3>
--

- La cytoponction est recommandée pour les nodules fortement suspects > 1 cm de diamètre. Un nodule fortement suspect est défini comme un nodule hypoéchogène avec un ou plusieurs des caractéristiques suivantes : contours irréguliers, microcalcifications, forme plus haut que large, calcifications périphériques avec suspicion d'extension extra-thyroïdienne, image d'extension extra-thyroïdienne. EU-TIRADS 5
- La cytoponction est recommandée pour les nodules moyennement suspects > 1,5 cm de diamètre. Un nodule moyennement suspect est défini par un nodule modérément hypoéchogène sans microcalcifications, sans forme plus haut que large, et sans image d'extension extra-thyroïdienne. EU-TIRADS 4
- La cytoponction est recommandée pour les nodules peu suspects > 2 cm de diamètre. Un nodule peu suspect est défini par un nodule hyperéchogène ou isoéchogène sans contours irréguliers, microcalcifications, forme plus haut que large, ou image d'extension extra-thyroïdienne. (EU-TIRADS 3)
- Pour les nodules purement kystiques ou purement spongiformes, une cytoponction n'est pas recommandée. (EU-TIRADS 2)

12. Prise en charge des nodules thyroïdiens bénins¹

La chirurgie peut être indiquée pour des nodules bénins de plus de 4 cm particulièrement s'ils augmentent de taille ou s'il existe des symptômes de compression locale.

13. Analyses moléculaires¹

Les analyses moléculaires doivent être réalisées dans les laboratoires accrédités.

Les analyses moléculaires peuvent aider dans la décision thérapeutique pour les nodules cliniquement et radiologiquement non suspects mais qui sont cytologiquement classés Bethesda III ou Bethesda IV.

Les analyses moléculaires peuvent être pratiquées en cas de nodule cytologiquement classé Bethesda V (suspect de malignité) si les résultats de ces analyses moléculaires modifieraient la prise en charge chirurgicale.

Il faut informer les patients concernant les bénéfices potentiels mais aussi concernant les limites de ces techniques, et en particulier les incertitudes sur la spécificité ou la sensibilité de ces tests.

Bien qu'il ne soit pas écrit explicitement dans les recommandations de l'ATA, les recommandations NCCN sont en faveur de la surveillance des nodules cliniquement et radiologiquement non-suspects classés Bethesda III ayant une analyse moléculaire en faveur de la bénignité et une surveillance ou une chirurgie pour les nodules Bethesda IV avec une analyse moléculaire en faveur de la bénignité.⁵

Si les analyses moléculaires sont en faveur d'une lésion maligne, la chirurgie (lobectomie ou thyroïdectomie totale) est recommandée.

Si les analyses moléculaires sont associées à un risque élevé de carcinome papillaire (en particulier la mutation BRAF^{V600E} ou une translocation RET/PTC), la prise en charge devra être celle d'un carcinome papillaire Bethesda VI.

[Lien vers « Prise en charge initiale des cancers de la thyroïde »](#)

Aucun test moléculaire spécifique n'est à préférer à l'heure actuelle.

14. Prise en charge selon les résultats cytologiques

a. Matériel insuffisant (Bethesda I)

Si une première cytoponction d'un nodule solide ne permet pas d'obtenir un diagnostic cytologique, il est recommandé de répéter la cytoponction échoguidée avec lecture extemporanée de la cytologie si possible.^{1,5}

Si le nodule est kystique, la cytologie devra être répétée seulement s'il existe des zones solides échographiquement suspectes.

Si la cytologie reste Bethesda I mais le nodule n'est pas échographiquement suspect, il peut être surveillé ou opéré à but diagnostique.^{1,5}

La chirurgie devra être discutée en cas de ^{1,6} :

- Nodule fortement suspect en échographie, ou
- Augmentation en taille >20% dans 2 dimensions, ou
- Suspicion clinique de malignité.

b. Bénin (Bethesda II)

Aucun traitement n'est nécessaire dans l'immédiat pour les nodules classés Bethesda II, bénin.

La surveillance du nodule sera décidée en fonction des aspects échographiques suivants ^{1,5,6} :

- Nodules fortement suspects : répéter l'échographie et la cytoponction dans les 12 mois
- Nodules moyennement ou peu suspects : répéter l'échographie dans les 12 à 24 mois ; discuter une nouvelle cytoponction si le nodule augmente de taille de >20% dans 2 dimensions (au moins 2 mm ou >50% du volume) ou en cas de l'apparition d'images échographiques suspectes
- Nodules très peu suspects : aucune surveillance ou échographie après 24 mois
- Si la cytologie est bénigne à deux reprises pour le même nodule, il n'est plus nécessaire de surveiller ce nodule ultérieurement.

c. Atypies de signification indéterminée (Bethesda III) ^{1,5}

Une lobectomie thyroïdienne à but diagnostique ou une surveillance peuvent être proposées lorsque la première cytologie ou la deuxième cytologie sont en faveur d'une lésion comportant des atypies de signification indéterminée (Bethesda III), en fonction des facteurs de risque cliniques et échographiques et selon la préférence du patient, si une analyse moléculaire n'est pas pratiquée ou n'est pas concluante.

Une lobectomie thyroïdienne ou une thyroïdectomie totale à but diagnostique est indiquée si l'analyse moléculaire est en faveur d'une lésion suspecte de malignité.

Une thyroïdectomie totale peut être plus adaptée dans ce contexte selon l'aspect échographique et les éléments cliniques, par exemple :

- Nodule volumineux (> 4 cm de grand axe)
- Antécédents familiaux thyroïdiens
- Antécédent personnel d'exposition à des radiations ionisantes
- Préférence du patient
- Résultats de l'analyse moléculaire.

Si les analyses moléculaires, les données cliniques et les données radiologiques sont tous en faveur d'une lésion bénigne, une surveillance est indiquée comme pour les nodules à cytologie bénigne.

- d. Suspect de néoplasme folliculaire ou néoplasme à cellules de Hürthle (anciennement cellules oncocytaires) (Bethesda IV)^{1,5}

Si les données cliniques ou radiologiques sont suspectes de malignité, une lobectomie ou une thyroïdectomie totale est indiquée.

Sinon, les analyses moléculaires peuvent être pratiquées afin d'orienter la prise en charge. Une chirurgie est indiquée si les analyses moléculaires ne sont pas réalisées, sont inconcluantes ou donnent des résultats en faveur d'une lésion suspecte de malignité. Une surveillance peut être proposée si les données cliniques et radiologiques sont en faveur d'une lésion à bas risque de malignité ou si le patient ne souhaite pas subir une intervention chirurgicale.

Une thyroïdectomie totale peut être plus adaptée selon l'aspect échographique et les éléments cliniques, par exemple :

- Nodule volumineux (> 4 cm de grand axe)
- Antécédents familiaux de cancer thyroïdien
- Antécédent personnel d'exposition à des radiations ionisantes
- Préférence du patient
- Résultats de l'analyse moléculaire.

Si les analyses moléculaires, les données cliniques et les données radiologiques sont toutes en faveur d'une lésion bénigne, une surveillance est indiquée comme pour les nodules à cytologie bénigne.

- e. Suspect de malignité (Bethesda V)

La prise en charge d'un nodule à cytologie suspecte de malignité est celle d'un nodule à cytologie maligne.^{1,5}

Les analyses moléculaires peuvent être réalisées pour les nodules à cytologie suspecte (Bethesda V) si les résultats en impacteraient la prise en charge chirurgicale.¹

- f. Malin (Bethesda VI)

La chirurgie est généralement indiquée pour les nodules à cytologie maligne > ou = 1 cm.⁵ Une lobectomie peut suffire pour les cancers papillaires de la thyroïde entre 1 et 4 cm de diamètre ayant les caractéristiques suivantes⁵:

- Absence de métastases ganglionnaires ou de métastases à distance
- Absence d'argument clinique ou radiologique en faveur d'une extension extra-thyroïdienne
- Absence d'antécédent d'exposition à des radiations ionisantes

En dehors de ces cas précis, une thyroïdectomie totale est à préférer.⁵

La chirurgie peut ne pas être réalisée si le patient a une espérance de vie très courte, a des comorbidités rendant la chirurgie très à risque ou a une affection intercurrente plus urgente.

En cas de diagnostic de carcinome médullaire, une chirurgie est généralement indiquée quelle que soit la taille du nodule.

En cas de diagnostic de carcinome anaplasique, un bilan complémentaire est nécessaire avant de discuter l'indication chirurgicale.

15. Bilan du nodule thyroïdien pendant la grossesse¹

Si indiquée selon l'échographie et la taille du nodule, la ponction cytologique doit être réalisée malgré une grossesse, chez une patiente hypo- ou euthyroïdienne.⁷

En cas d'hyperthyroïdie persistant au-delà de 16 semaines gestationnelles, la prise en charge peut être reportée en attendant l'accouchement et la fin de l'allaitement. A partir de ce moment, si l'hyperthyroïdie persiste, une scintigraphie thyroïdienne peut-être réalisée pour déterminer le caractère fonctionnel ou non du nodule.

Un carcinome papillaire de la thyroïde diagnostiqué en début de grossesse doit être surveillé par échographie. En cas d'augmentation importante de la taille avant 24-26 semaines gestationnelles ou s'il existe des adénopathies suspectes sur l'échographie, une chirurgie peut être discutée pendant la grossesse. Dans le cas contraire, si la tumeur est stable à mi-terme ou si le diagnostic est fait pendant la deuxième moitié de la grossesse, la chirurgie peut être réalisée après l'accouchement.

16. Bilan du nodule thyroïdien chez l'enfant¹

Les enfants atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde doivent être pris en charge par une équipe médicale ayant de l'expérience dans le traitement des cancers de la thyroïde pédiatriques. Ceci permettra d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire, d'éviter des sur- ou sous-traitements et d'optimiser la surveillance ultérieure.

Le bilan et la prise en charge des nodules thyroïdiens chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte avec plusieurs exceptions :

a/ Les caractéristiques cliniques et échographiques, plutôt que la seule taille du nodule, doivent être prise en compte

b/ Toute ponction cytologique chez l'enfant doit être réalisée sous guidage échographique

c/ Il n'est pas indiquée de ponctionner un nodule chaud chez l'enfant tant qu'une chirurgie sera réalisée

d/ La forme sclérosante diffuse est plus fréquente chez l'enfant et doit être suspectée en cas d'infiltration diffuse et suspecte de la thyroïde chez l'enfant

e/ Chez l'enfant, la chirurgie est à préférer plutôt que de répéter la cytoponction pour les nodules à cytologie indéterminée (Bethesda III et IV).

Les analyses mutationnelles n'ont pas été validées chez l'enfant et ne sont pas recommandées en routine à l'heure actuelle.

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice*. Published online May 2016:1-60. doi:[10.4158/ep161208.g](https://doi.org/10.4158/ep161208.g)
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
5. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. Published online May 2017:587-595. doi:[10.1016/j.jacr.2017.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046)
7. Alexander E, Pearce E, Brent G, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi:[10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457)

Prise en charge initiale des cancers de la thyroïde

9. Bilan préopératoire

d. Antécédents, comorbidités et examen physique¹

En pré-opératoire, les antécédents et éléments cliniques suivants doivent être recherchés :

- Antécédent personnel ou familial de complication de l'anesthésie générale
- Antécédent personnel d'intubation difficile
- Antécédent chirurgical cervical et en particulier endartériectomie carotidienne, chirurgie du rachis cervical, chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne
- Antécédent hémorragique ou anomalie de la coagulation sanguine
- Traitement anticoagulant ou antiplaquettaire
- Pathologie digestive avec diarrhée chronique ou antécédent de bypass gastrique
 - o En cas d'antécédent de bypass gastrique, le patient doit être informé qu'il a un risque plus important d'hypocalcémie sévère en cas de thyroïdectomie totale ou de totalisation

e. Hypercalcémie découverte lors du bilan pré-opératoire²

En cas de diagnostic pré-opératoire d'hypercalcémie, un bilan étiologique doit être réalisée, à la recherche en particulier d'une hyperparathyroïdie.

En cas de diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, le traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie devra être réalisé en même temps que la chirurgie thyroïdienne.

Un bilan pré-opératoire doit également être réalisé chez les patients ayant des antécédents d'hyperparathyroïdie primaire familiale.

f. Examens d'imagerie pour les cancers ou nodules suspects de malignité

Il est recommandé de réaliser en pré-opératoire une échographie thyroïdienne et cervicale. Il est important d'avoir une documentation méticuleuse de la taille et de la localisation de éléments tumoraux et de l'envahissement éventuel des structures adjacentes. ^{1, 3-5}

Une imagerie en coupes sériées (tomodensitométrie ou IRM) avec injection de produit de contraste est recommandée en cas de maladie localement avancée, y compris pour les tumeurs localement invasives ou symptomatiques et/ou les adénopathies palpables volumineuses. ¹⁻⁴

Il est recommandé de pratiquer une cytoponction des adénopathies échographiquement suspectes pour confirmer la malignité si possible et si les résultats modifieraient la prise en charge. ^{2,3,6}

- Pour classer une tumeur cN1b, il n'est nécessaire que d'avoir la preuve de l'existence d'une seule adénopathie métastatique dans le compartiment latéral.

Une cytoponction échoguidée est recommandée en cas d'adénopathie suspecte dans le compartiment central si elle est techniquement possible et si les résultats sont susceptibles de

modifier la prise en charge chirurgicale. L'alternative est de réséquer les adénopathies suspectes lors de l'intervention et de pratiquer un examen histologique extemporané.

Le dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction peut être demandé en plus de la cytologie bien que l'interprétation du taux de Tg dans le liquide de rinçage peut être délicate chez les patients ayant leur thyroïde en place.⁶

La réalisation d'un ¹⁸FDG-TEP scanner n'est pas recommandée de manière systématique dans le bilan initial de la plupart des cancers de la thyroïde.^{5,6}

10. Surveillance active

a. Carcinome papillaire intrathyroïdien ≤ 1 cm

Une surveillance active peut être proposée à la place de la chirurgie pour certains patients sélectionnés ayant un cancer papillaire de la thyroïde intrathyroïdien à bas risque mesurant ≤ 1 cm de diamètre (T1a, microcarcinome papillaire). Les cancers localisés près de la capsule postérieure de la thyroïde à proximité du nerf récurrent sont le plus souvent à récuser pour la surveillance active.

Plusieurs données sont en faveur d'une exérèse chirurgicale plutôt que d'une surveillance active :

- Suspicion cytologique d'une forme histologique agressive
- Tumeur localisée en sous-capsulaire près du nerf récurrent ou près de la trachée
- Métastases à distance
- Antécédent d'exposition à des radiations ionisantes
- Extension extra-thyroïdienne
- Patient âgé < 20 ans
- Pathologie thyroïdienne ou parathyroïdienne concomitante

La surveillance active des tumeurs sous-capsulaires antérieures avec envahissement minime des muscles sous-hyoïdiens est controversée mais admise par certaines sociétés savantes.

Il n'existe pas de données suffisantes pour orienter la surveillance active en fonction des données moléculaires.

Un scanner thoracique n'est pas indiqué en début de la surveillance active lorsqu'elle est décidée, mais peut être indiqué en cas de progression de la tumeur au cours de la surveillance.

La multifocalité tumorale n'est pas une contre-indication à la surveillance active à condition que tous les foyers tumoraux répondent aux critères pour la surveillance active.

Un ou des antécédents familiaux de cancer thyroïdien ne sont pas une contre-indication à la surveillance active.

La vascularisation tumorale et le degré de calcification tumorale ne sont pas à prendre en compte pour proposer une surveillance active.

Une maladie de Basedow stable n'est pas une contre-indication à la surveillance active d'un microcarcinome concomitant.

Une suppression de la TSH (TSH basse) est discutée par certains dans la surveillance active.

b. Fréquence du suivi échographique

L'échographie est réalisée tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement ensuite dans le cadre de la surveillance active.⁵⁻⁷

Il est recommandé de poursuivre la surveillance active toute la vie, y compris chez le sujet âgé compte-tenu de la possibilité d'une évolution vers une maladie plus agressive.⁷

c. Indications chirurgicales

1. Diamètre tumoral : une recommandation (ATA) est en faveur de la chirurgie lorsque la tumeur a atteint une taille >15 mm,⁶ une autre (JAES) est en faveur de la chirurgie pour des tumeurs atteignant une taille >13 mm⁷.
2. Croissance tumorale : augmentation de > 3 mm dans le plus grand axe ; croissance de > ou = 2 mm et >20% dans 2 diamètres, ou une augmentation de volume de > ou = 50%.
3. Apparition de métastases ganglionnaires
4. Apparition d'une autre pathologie thyroïdienne ou parathyroïdienne
5. Modification de la préférence du patient

11. Traitement chirurgical

a. La chirurgie initiale

Le type de chirurgie initiale—lobectomie ou thyroïdectomie totale—est controversée pour les carcinomes papillaires et folliculaires à bas risque de récurrence.

Le choix entre une lobectomie et une thyroïdectomie totale doit être fait au cas par cas et discuté avec le patient. La thyroïdectomie totale permet d'administrer l'iode radioactif quand il est indiqué, facilite la surveillance avec le dosage de la thyroglobulinémie, et comporte en général un taux de récurrence moins élevé que la lobectomie. Cependant, le taux de complications post-opératoires, (l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle) doit être pris en compte particulièrement si le chirurgien est peu expérimenté⁵⁻⁸.

L'évaluation du risque de récurrence selon la classification de l'ATA est importante. D'une manière générale, une thyroïdectomie totale est indiquée pour les tumeurs à haut risque selon l'ATA et une lobectomie pour les tumeurs à bas risque.

Définition des cancers différenciés de la thyroïde à bas risque de récurrence selon l'ATA

- Tumeur < 4 cm ; absence d'extension extra-thyroïdienne ; cN0 ; cM0⁵⁻⁸

- Absence d'adénopathie palpable ou suspectée sur l'échographie ; < ou = 5 adénopathies métastatiques avec toutes les métastases <2 mm (sur le compte-rendu opératoire) ^{5,6}

Les autres critères pour réaliser une lobectomie sont :

- nodule unique, nodules unilatéraux ou nodules peu suspects dans le lobe contro-latéral ^{5,6,8}
- absence d'antécédent d'irradiation cervicale (dans l'enfance ou l'adolescence) ^{5,6,8}
- Absence d'antécédent familial de cancer thyroïdien ^{5,6,8}
- Absence de cytologie en faveur d'une forme histologique agressive ^{5,6,8}

Définition des cancers différenciés de la thyroïde à risque intermédiaire de récurrence selon l'ATA

Pour les tumeurs à risque intermédiaire de récurrence, on peut réaliser une lobectomie thyroïdienne ou une thyroïdectomie totale.

Certains des facteurs de risque intermédiaire de récurrence ne peuvent être connus que sur l'analyse histologique définitive de la pièce opératoire. Les cancers à risque intermédiaire comportent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ^{5,6} :

- Extension extra-thyroïdienne minimale
- Histologie agressive y compris cellules hautes, cellules en clou de tapissier et cellules cylindriques
- Carcinome papillaire avec embolies vasculaires
- Adénopathies métastatiques cliniques ou > 5 adénopathies métastatiques toutes <3cm de diamètre
- Microcarcinome papillaire multifocal avec extension extra-thyroïdienne et mutation BRAF^{V600E}
- Fixation ganglionnaire à la scintigraphie corps-entier après administration post-opératoire de l'iode radioactif (¹³¹I)

b. Indications de la lobectomie thyroïdienne ^{5,7}

- Nodules unilatéraux ou accompagnés de nodules contro-latéraux non suspects et ne nécessitant pas de cytoponction ou bénins à la cytoponction si elle a été réalisée.
- Absence d'antécédent familial de cancer de la thyroïde
- Absence de cytologie suspecte de forme agressive

c. Chirurgie en cas de nodules contro-latéraux

La cytoponction est indiquée selon les critères présentés dans le chapitre « Bilan initial des nodules thyroïdiens ».

d. Indications de thyroïdectomie totale

Une thyroïdectomie totale est indiquée pour les cancers ayant les critères de haut risque de récurrence selon l'ATA :

- Tumeur > 4 cm
- Extension extra-thyroïdienne macroscopique
- Métastases ganglionnaires évidentes (cN1)

- o Certaines recommandations considèrent que seulement les métastases ganglionnaires > 3 cm ou en rupture capsulaire ganglionnaire sont à haut risque
- Métastases à distance évidentes (cM1)
- Cytologie suspecte de cancer peu différencié ou de forme agressive
- Exposition à des radiations ionisantes au niveau du cou dans l'enfance ou l'adolescence

Les indications de thyroïdectomie totale selon l'extension extra-thyroïdienne varient selon les recommandations :

- certaines recommandations (ESMO) sont en faveur d'une thyroïdectomie totale en cas d'extension extra-thyroïdienne minimale ou en cas d'extension dans le muscle sterno-thyroïdien (T3b) ⁸
- d'autres (JAES) sont en faveur d'une lobectomie en cas d'extension dans le muscle sterno-thyroïdien (T3b) ⁷

e. Indications de l'examen histologique extemporané

L'examen histologique extemporané peut être employé pour l'analyse des ganglions récurrentiels (compartiment central) si le résultat modifierait l'intervention chirurgicale.

L'examen histologique extemporané peut être utile pour confirmer la malignité d'un nodule si le résultat modifierait l'intervention chirurgicale. L'examen extemporané est utile en cas de suspicion de carcinome papillaire mais peu utile en cas de suspicion d'un cancer folliculaire ou une forme folliculaire de carcinome papillaire. ⁶

L'examen extemporané peut aider pour identifier du tissu parathyroïdien. ²

12. Totalisation de la thyroïdectomie

a. Indications après lobectomie thyroïdienne

L'analyse histologique définitive de la pièce de lobectomie permet d'identifier les facteurs d'agressivité de la tumeur. Il est indiqué de réaliser une totalisation dans un deuxième temps si une thyroïdectomie totale était indiquée connaissant ces facteurs lors du bilan initial ^{2,6}.

Indications de la totalisation :

- Tumeurs > 4 cm ^{2,5,8}
- Limites de résection macroscopiquement positives ⁵
- Extension extra-thyroïdienne macroscopique, y compris envahissement du nerf récurrent ou de la trachée ^{2,5,6}
- Tumeur multifocale macroscopique (> 1 cm) ⁵
- Métastases ganglionnaires découvertes sur la pièce opératoire SAUF si elles remplissent les caractéristiques suivantes : < ou = 5 adénopathies métastatiques toutes < 2 mm en taille ⁶
- Cancer peu différencié ⁵
- Cancer contro-latéral confirmé ⁵
- Métastases à distance ⁵⁻⁸

Les cas où une totalisation doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaires et avec le patient (facteurs de risque classant la tumeur à haut risque ou à risque intermédiaire de récurrence) :

- histologie agressive (cellules hautes, cellule en clou de tapissier, cellules cylindriques, par exemple) ⁶
- Carcinome papillaire avec emboles vasculaires ⁵
- N1 clinique ou > 5 adénopathies métastatiques toutes < 3 cm de diamètre ⁷
- Microcarcinome papillaire multifocal avec extension extra-thyroïdienne ⁶
- b. Indications pour les carcinomes folliculaires
 - Les carcinomes folliculaires à invasion minime ne nécessitent pas de totalisation ⁶
 - Carcinomes folliculaires avec envahissement vasculaire (> 4 emboles) ⁵⁻⁷
 - Facteurs de haut risque de récurrence
 - Age > 45 ans
 - Taille > 4 cm ⁷

c. Bilan pré-opératoire avant la totalisation

Un examen laryngé est recommandé avant toute totalisation pour confirmer la mobilité laryngée du côté déjà opéré. ²

Si un bilan complet des aires ganglionnaires n'a pas été réalisé avant la première intervention, un bilan complet avec cytoponction d'éventuels ganglions suspects des compartiments centraux et latéraux est indiqué. ⁵

En cas de paralysie récurrentielle du côté de la première lobectomie, on peut :

- attendre pendant un certain temps que la corde vocale récupère une mobilité
- ou réaliser la totalisation après information et discussion avec le patient ².

13. Curages ganglionnaires

a. Curage récurrentiel (ou évidement ganglionnaire du compartiment central)

i. Patients cN1a (métastase ganglionnaire du compartiment central connue)

Un curage récurrentiel doit être pratiqué lorsqu'il existe des adénopathies métastatiques connues dans le compartiment central.

La plupart des recommandations ne précisent pas s'il faut pratiquer un curage uni- ou bilatéral. Une des recommandations est en faveur de la réalisation d'un curage central bilatéral en plus de la thyroïdectomie totale ⁸.

ii. Patients cN0

La réalisation d'un curage prophylactique du compartiment central (ou curage électif, ou curage « de principe ») est un sujet controversé dans les recommandations.

En cas de carcinome papillaire de petite taille, intrathyroïdien, cN0 et pour la plupart des cancers folliculaires, un curage central prophylactique n'est pas recommandé. ^{5,6}

Cependant, un curage prophylactique peut être réalisé en cas d'antécédent d'irradiation dans l'enfance ou l'adolescence, d'antécédent familial de cancer thyroïdien ou si l'information obtenue par le curage sera employée pour orienter la prise en charge ultérieure.

En cas de carcinome papillaire de stade avancé (T3 ou T4), avec une cytologie en faveur d'une forme agressive, extension extra-thyroïdienne ou adénopathies métastatiques latérales (cN1b), un curage prophylactique est indiqué⁵⁻⁸.

b. Curage latéral (ou évidement ganglionnaire jugulo-carotidien)

i. Patients cN1b (métastase ganglionnaire du compartiment latéral connue)

Il est indiqué de pratiquer une thyroïdectomie totale, un curage prophylactique ou thérapeutique central et un curage thérapeutique latéral (II, III, IV). Le curage prophylactique du compartiment central doit être réalisé ou au moins discuté compte-tenu de la fréquence d'adénopathies métastatiques centrales associées aux adénopathies métastatiques latérales.^{2,5-8}

Le curage des niveaux I et VA n'est nécessaire que lorsque ces niveaux comporte des métastases ganglionnaires confirmées.⁵

ii. Patients cN0

Le curage prophylactique latéral n'est pas recommandé. Il peut être discuté pour les tumeurs à haut risque ou à risque intermédiaire selon d'autres facteurs pronostiques éventuels et selon la préférence du patient.⁷

14. Evaluation péri-opératoire de la voix et du larynx, parathyroïdes

La qualité de la voix doit être évaluée lors de l'examen clinique pré-opératoire. L'évaluation subjective de la voix par le patient et par le médecin doit figurer dans le dossier médical, et toute modification récente de la voix doit être notée.

Un examen du larynx (par miroir, mais surtout par nasofibroscopie voire par échographie pour certains) doit être réalisé en cas de^{1,5,6} :

- Modification récente de la voix ou symptômes en rapport avec la voix
- Antécédent de chirurgie cervicale ou médiastinale dans la région des nerfs récurrents ou des nerfs vagues
- Suspicion de cancer invasif
- Adénopathies volumineuses et/ou multiples dans le compartiment central.

La qualité de la voix doit être évaluée en post-opératoire.

Un examen du larynx doit être réalisé en cas de dysphonie postopératoire persistante.¹

a. Neuromonitorage¹

Le chirurgien doit essayer autant que possible de préserver le nerf récurrent et la branche externe du nerf laryngé supérieur. Dans tous les cas, il faut identifier le nerf récurrent visuellement.

b. Parathyroïdes¹

Les glandes parathyroïdes et leurs pédicules vasculaires doivent être préservés autant que possible.

La dissection de la thyroïde doit se faire au contact de sa capsule afin d'essayer de préserver les glandes parathyroïdes. La vascularisation des glandes parathyroïdes doit être évaluée en fin de dissection et les glandes dévascularisées ou douteuses, doivent être réimplantées.

15. Bilan et prise en charge des cancers localement invasifs

Les cancers envahissant l'axe viscéral du cou, le larynx, la trachée et/ou l'œsophage doivent être réséqués lorsque ceci est techniquement possible et selon l'histologie, l'étendue de la maladie, l'âge du patient, les comorbidités, la présence de métastases à distance et la préférence du patient.²

La résection chirurgicale doit se faire selon l'étendue de la maladie avec les techniques adaptées à la résection macroscopiquement complète tout en préservant la fonction ou en effectuant une reconstruction.²

Il est important de connaître l'histologie en pré-opératoire dans ces cas, et une biopsie chirurgicale peut être indiquée, en particulier pour éliminer le diagnostic de carcinome anaplasique ou de lymphome primitif de la thyroïde dont la prise en charge est différente des autres cancers.¹

Un examen du larynx par naso-fibroscopie est indiquée dans le bilan initial des ces tumeurs.²

Ces cancers agressifs devraient idéalement être pris en charge par une équipe multi-disciplinaire.²

a. Préservation ou résection du nerf récurrent

Un nerf récurrent englobé par la tumeur doit être réséqué s'il existe une paralysie ou une parésie récurrentielle homolatéral en pré-opératoire.⁷

Une résection tangentielle (« shaving ») avec préservation du nerf doit être réalisée si les deux cordes vocales sont mobiles en pré-opératoire, à condition d'obtenir une résection macroscopiquement complète.⁷

Un nerf récurrent englobé par la tumeur en présence d'une corde vocale contro-latérale immobile ou paralysée doit être préservé afin d'essayer d'éviter une trachéotomie.

Lorsqu'un nerf englobé est préservé avec une résection tangentielle, un traitement adjuvant (post-opératoire) doit être discuté (iode radioactif et/ou radiothérapie externe).

Avant de sacrifier un nerf récurrent pendant l'intervention, il faut vérifier histologie de la tumeur afin d'éviter de sacrifier un nerf dans le contexte d'un lymphome ou d'une pathologie bénigne.

Si le nerf est réséqué, une technique de réinnervation doit être utilisée si possible.⁵

Le neuromonitorage peut fournir des informations importantes sur la fonction du nerf récurrent dans le contexte des cancers localement invasifs pendant la dissection et en fin d'intervention.

Le neuromonitorage est recommandé en cas de cancer localement invasif particulièrement lorsqu'il existe une paralysie récurrentielle pré-opératoire.

Le neuromonitorage peut aider à évaluer :

- la décision de pratiquer la lobectomie contro-latérale
- la décision de sacrifier un nerf englobé par la tumeur
- l'indication à réaliser une trachéotomie

b. Envahissement trachéal

Une résection trachéale doit être réalisée si le cancer envahit la paroi trachéale.

Cependant, certains facteurs sont à prendre en compte⁷ :

- le stade de la maladie
- l'étendue locale de la tumeur
- le risque de complications chirurgicales
- le pronostic global
- l'effet sur la qualité de vie
- les souhaits du patient et/ou de sa personne de confiance
- l'expérience de l'équipe chirurgicale.

En cas de suspicion clinique d'envahissement trachéal, un imagerie en coupes (tomodensitométrie ou IRM) doit être réalisée afin d'obtenir plus d'informations que celles fournies par l'échographie.^{2,6}

En cas de suspicion clinique d'envahissement trachéal une trachéo-bronchoscopie doit être réalisée avant l'intervention ou en début d'intervention. L'équipe chirurgicale doit être préparée à réaliser une résection laryngo-trachéale avec reconstruction lors de la chirurgie initiale.²

La chirurgie est basée sur les considérations suivantes :

- si une partie limitée de la trachée est envahie de manière superficielle, une résection tangentielle (« shaving ») est justifiée ;
- s'il existe un envahissement endoluminal, une résection transfixiante avec reconstruction doit être réalisée (selon les données de l'imagerie, de l'endoscopie pré-opératoire et des constatations per-opératoires) ;
- si le chirurgien n'a pas l'expérience suffisante pour réaliser l'exérèse, un chirurgien cervico-facial ou thoracique expérimenté doit être appelé. Si ceci n'est pas possible, il faut fermer l'incision et adresser le patient à un centre expert.

c. Envahissement du larynx

Pour les cancers avec envahissement laryngé :

- une résection tangentielle préservant le larynx doit être pratiquée si elle permet une exérèse macroscopique²;
- si l'endolarynx est envahi, une laryngectomie partielle ou totale est indiquée.

Si le chirurgien n'a pas l'expérience suffisante pour cette prise en charge, un chirurgien expérimenté doit être appelé ou le patient adressé à un centre expert.²

d. Envahissement de l'oesophage²

Pour les cancers avec envahissement oesophagien :

- lorsqu'il n'y a pas d'envahissement endoluminal, une résection de la musculature oesophagienne sans ouverture muqueuse peut être réalisée ;
- lorsqu'il existe un envahissement endoluminal, une résection en pleine épaisseur doit être réalisée ;

- la reconstruction d'une perte de substance de l'œsophage doit se faire, soit par fermeture directe pour les pertes de substance minimales, soit par lambeau pédiculé ou lambeau libre.
- e. Envahissement de l'axe vasculaire : bilan et prise en charge²

Un bilan d'imagerie est indiqué lorsqu'un envahissement vasculaire est suspecté afin de déterminer l'opérabilité ;

Un angio-scanner ou un angio-IRM est recommandé.

Si une résection de l'axe carotidien est discutée, la perméabilité du polygone de Willis doit être évaluée avec un test d'occlusion.

Une des deux veines jugulaires internes peut être réséquée sans reconstruction à condition que la veine jugulaire interne contro-latérale soit perméable.

Si les deux veines jugulaires internes doivent être réséquées, une chirurgie en deux temps ou une reconstruction d'au moins une des veines doit être réalisée.

Une résection partielle d'une paroi vasculaire avec reconstruction par patch peut être réalisée lorsque l'extension tumorale le permet.

16. Cancers différenciés : éléments importants pour la prise de décision⁶

Les critères suivants sont importants pour l'évaluation du pronostic et sont à communiquer à l'ensemble de l'équipe multidisciplinaire afin de définir les indications des traitements complémentaires (chirurgie, iode radioactif, autres traitements adjuvants) :

a. Éléments importants dans l'évaluation pré-opératoire

Antécédents et examen clinique : irradiation cervicale dans l'enfance ou l'adolescence, symptômes de cancer localement invasif, mobilité laryngée.

Évaluation anatomique de la tumeur par échographie et/ou imagerie en coupes : signes d'envahissement local, étendue locale et régionale, évaluation des aires ganglionnaires cervicales.

b. Éléments importants à noter pendant l'intervention chirurgicale⁶

Il faut noter :

- La présence d'un envahissement local des muscles, de la trachée, de l'œsophage et/ou des parties molles ;
- La qualité de la résection chirurgicale R0, R1 et, en cas de résection R2, une description détaillée de la maladie résiduelle laissée en place ;
- La taille et la localisation de tout reliquat de tissu thyroïdien normal laissé en place dans un but de protéger le nerf récurrent et/ou les glandes parathyroïdes ;
- Tout curage ganglionnaire : type et niveaux évidés ;
- L'état des nerfs récurrents en fin d'intervention ;
- L'état des glandes parathyroïdes en fin d'intervention ;

Il est recommandé d'utiliser un compte-rendu structuré afin de noter tous ces éléments de manière systématique.

La présence d'un reliquat tumoral macroscopique (R2) semble un élément très important pour déterminer les traitements ultérieurs.⁵⁻⁸

c. Classification post-opératoire du niveau de risque de récurrence ; complications post-opératoires

Il faut utiliser un compte-rendu standardisé afin de classer la tumeur selon la classification AJCC/UICC.^{5,6,8}

Il faut noter les complications post-opératoires y compris une hypoparathyroïdie, une paralysie récurrentielle, une lymphorrhée, ou un syndrome de Claude Bernard-Horner. Ces complications doivent être documentées et communiquées car elles peuvent influencer les décisions concernant une totalisation, une réintervention pour tumeur résiduelle ou tout autre traitement adjuvant.⁵⁻⁷

Le compte-rendu échographique post-opératoire incluant la taille des reliquats thyroïdiens ou tumoraux et l'analyse des aires ganglionnaires cervicales doit être standardisé.⁸

Les données de l'échographie post-opératoire peuvent influencer la détermination post-opératoire du niveau de risque de récurrence.^{5,6,8}

REFERENCES

1. Patel K, Yip L, Lubitz C, et al. Executive Summary of the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):399-410. doi:[10.1097/SLA.0000000000003735](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735)
2. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: An American head and neck society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck*. Published online August 2014:n/a-n/a. doi:10.1002/hed.23619
3. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. Published online May 2017:587-595. doi:[10.1016/j.jacr.2017.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046)
4. Carty S, Doherty G, Inabnet W, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2012;22(4):395-399. doi:[10.1089/thy.2011.0423](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0423)
5. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
6. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
7. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. Published online 2020:669-717. doi:[10.1507/endocrj.ej20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0025)
8. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)

Place de l'iode radioactif dans le traitement des cancers de la thyroïde

8. Bilan sanguin et précautions après scanner avec injection de produit de contraste iodé

a. Bilan sanguin avant iode radioactif

Il est recommandé de réaliser une numération-formule sanguine et un dosage de la créatininémie et la clairance de la créatinine avant toute administration d'iode radioactif. L'insuffisance rénale diminue l'élimination de l'iode et augmente les effets secondaires au niveau de la moelle osseuse¹.

b. Conduite à tenir si le patient a eu un scanner injecté récemment

Il est recommandé d'attendre 6 semaines avant d'administrer l'iode radioactif afin de permettre l'élimination de l'iode injecté¹.

9. Préparation avant administration de l'iode radioactif

a. Régime pauvre en iode

Un régime pauvre en iode est recommandé pendant 1 à 2 semaines avant l'administration de l'iode radioactif¹⁻³.

Un dosage systématique de l'iodurie ne semble pas nécessaire hormis suspicion de contamination iodée^{1,2}.

b. Sevrage en hormones thyroïdiennes

Si un sevrage en hormones thyroïdiennes est indiqué, la L-thyroxine (levothyroxine) doit être arrêté pendant 3 à 4 semaines. La liothyronine (LT3) peut être prescrite pendant les premières semaines après l'arrêt de la L-thyroxine si le sevrage est prévu pendant 4 semaines ou plus. La liothyronine doit être arrêtée au moins 2 semaines avant l'administration de l'iode radioactif ¹³¹I.

La TSH doit être dosée avant l'administration de l'iode radioactif et doit être < 30 mUI/L.

c. Stimulation par la TSH recombinante humaine (rhTSH) injectable

La rhTSH peut être employée à la place du sevrage en hormones thyroïdiennes avant administration de l'¹³¹I pour l'ablation du reliquat thyroïdien ou comme traitement adjuvant chez les patients ayant un cancer à bas risque ou à risque intermédiaire de récurrence ou si les comorbidités du patient contre-indiquent un sevrage en hormones thyroïdiennes¹⁻⁴.

Si la rhTSH est employée pour le traitement de métastases à distance, la fixation de l'iode par les métastases risque d'être inférieure à celle obtenue par sevrage en hormones thyroïdiennes. Il est dans ce cas recommandé d'administrer une dose (une activité) plus importante d'¹³¹I¹⁻⁴.

Un traitement par corticoïdes préalablement à l'administration de l'¹³¹I doit être discuté en cas de traitement de métastases cérébrales, métastases du canal rachidien ou infiltration tumorale de la veine cave supérieure, du fait du risque d'un œdème pouvant conduire à une compression locale¹⁻⁴.

10. Grossesse et allaitement

a. Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif avant toute administration d'¹³¹I et éviter toute grossesse pendant au moins les 6 mois suivant le traitement.¹⁻³

b. Allaitement

L'allaitement doit être arrêté environ 3 mois avant l'administration de l'¹³¹I. Il faut discuter la réalisation préalable d'une scintigraphie diagnostique à l'¹²³I ou avec un faible dose (dose traceuse) de ¹³¹I afin de dépister la présence éventuelle d'une fixation mammaire persistante.^{1,2}

11. Eléments post-opératoires pouvant orienter l'indication d'iode radioactif

a. Scintigraphie diagnostique post-opératoire

Une scintigraphie diagnostique peut être réalisée si les résultats sont susceptibles de modifier la prise en charge. L'¹²³I est préférable du fait du risque de sidération (« stunning » ou diminution de la captation d'iode lors du traitement qui suit) avec l'¹³¹I, mais l'utilisation de l'¹²³I est limitée par son coût et les problèmes de disponibilité. Si une scintigraphie diagnostique à l'¹³¹I est décidée, on peut administrer une dose traceuse de 1-3 mCi ou 40-120 MGq dans les 72 heures précédant l'administration de la dose thérapeutique. Les doses plus importantes administrées avant 72 heures sont davantage susceptibles d'induire une sidération et de réduire l'efficacité de la dose thérapeutique.^{1,2}

b. Thyroglobulinémie post-opératoire

Le taux de thyroglobuline (Tg) sérique est à son plus bas à 3 à 4 semaines après la chirurgie. Un dosage de la Tg à 6-12 semaines post-opératoires peut guider la décision d'administrer l'¹³¹I.^{1,2,4}

Il n'y a pas de consensus dans les recommandations concernant le seuil à employer pour décider d'un traitement par l'¹³¹I. L'ATA et le NCCN recommandent un traitement par l'¹³¹I si le taux de Tg post-opératoire sous L-thyroxine (Tg non-stimulée) est > 5 à 10 ng/mL²⁻⁴. Ils considèrent qu'un taux de Tg non-stimulée post-opératoire <1ng/mL sans anticorps anti-Tg est en faveur d'un bon pronostic²⁻⁴.

c. Marqueurs moléculaires

Les connaissances concernant la valeur des marqueurs moléculaires évoluent rapidement.

L'ESMO recommande l'administration de l'iode radioactif pour les carcinomes papillaires portant à la fois les mutations BRAF^{V600E} et TERT qui auraient un plus haut risque de récurrence.⁴

12. Objectifs de l'iode radioactif et activités administrées

a. Ablation du reliquat thyroïdien

Selon l'ATA, une activité ablative de 30 mCi ou 1,1 GBq peut être administrée aux patients ayant un cancer à bas risque de récurrence afin de faciliter le suivi ultérieur.¹

Le NCCN propose une dose entre 30 et 50 mCi ou 1,1 à 1,8 GBq.²

Le JAES n'est pas en faveur de l'ablation car il n'a pas été clairement démontré que l'ablation réduise le risque de récurrence ou de décès.³

b. Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant avec une activité de 30-150 mCi ou 1,1-5,5 GBq peut être administré aux patients à risque intermédiaire de récurrence ayant un risque de maladie résiduelle de faible volume¹⁻⁴.

Une activité plus faible de 30mCi peut être adaptée aux patients à bas risque ou aux patients à risque intermédiaire de récurrence avec peu de facteurs de risque intermédiaire¹.

Une activité plus importante peut être discutée si la thyroïdectomie n'a pas été totale ou presque totale, si un reliquat thyroïdien volumineux est suspecté ou si un traitement adjuvant est jugé nécessaire.

c. Traitement de la maladie résiduelle connue

Une activité de 100 à 200 mCi ou 3,7 – 7,4 GBq doit être discutée pour les patients à haut risque de récurrence ou pour ceux ayant des métastases à distance connues^{1,2,4}.

Des techniques de dosimétrie peuvent être employées pour déterminer l'activité à administrer pour les activités plus importantes, mais ces techniques ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés. La dose effective corps entier sur 48 heures ne doit pas dépasser 80mCi (3,0 GBq) chez les patients ayant des métastases pulmonaires afin de réduire le risque de fibrose pulmonaire et la dose administrée à la moelle osseuse ne doit pas dépasser 120 mCi (4,4 GBq)^{1,2}.

Une activité empirique > 150mCi ou 5,5 GBq peut dépasser les seuils recommandés d'irradiation de certains tissus et doit être évitée chez les patients > 70 ans¹.

i. Traitement des métastases pulmonaires par l'¹³¹I

Le traitement par l'¹³¹I est fortement recommandé pour les métastases pulmonaires fixant l'iode¹⁻⁴.

La majorité des recommandations sont en faveur d'une activité empirique de 10-200 mCi (3,7 – 7,4 GBq) de ¹³¹I administrée tous les 6 à 12 mois pendant 1 à 2 ans à condition d'observer un bénéfice (diminution des symptômes, diminution de la taille des métastases, diminution de la Tg sérique). La poursuite du traitement au-delà de 2 ans peut être décidée selon le degré de fixation de l'iode, le stade global de la maladie et la probabilité d'obtenir une rémission complète¹⁻⁴.

ii. Traitement des métastases osseuses par l'¹³¹I

Le traitement par l'¹³¹I est recommandé pour les métastases osseuses fixant l'iode du fait d'une amélioration de la survie, mais ce traitement n'est que rarement curatif dans ce contexte¹⁻⁴.

L'activité administrée peut être empirique (100-200 mCi ou 3,7-7,4 GBq) ou déterminée par dosimétrie¹.

iii. Traitement empirique par l'¹³¹I des patients ayant une Tg élevée mais une scintigraphie diagnostique négative

Un traitement par l'¹³¹I peut être administré aux patients sans élément suspect en imagerie mais ayant une réponse biologique incomplète selon les définitions suivantes :

- Tg stimulée par sevrage en hormones thyroïdiennes > 10 ng/mL
- ou Tg stimulée par rhTSH > 5 ng/mL
- ou taux de Tg en augmentation ou taux d'anticorps anti-Tg en augmentation.

Une activité empirique de 100-200 mCi ou 3,7-7,4 GBq ou déterminée par dosimétrie peut-être administrée. Si la scintigraphie post-thérapeutique corps entier est négative, le patient a une maladie réfractaire à l'iode et le traitement par l'¹³¹I ne doit pas être répété. Chez environ 50% des patients, soit on retrouve des fixations tumorales sur la scintigraphie, soit la Tg diminue par la suite^{1,2}.

Le JAES n'est pas en faveur d'un traitement empirique par l'¹³¹I chez les patients ayant une Tg élevée sans évidence de maladie morphologique.³

iv. Scintigraphie post-thérapeutique corps entier

Une scintigraphie post-thérapeutique corps entier (avec ou sans SPECT-CT, scintigraphie couplée au scanner) est recommandée après administration de l'¹³¹I pour ablation du reliquat thyroïdien, traitement adjuvant ou traitement de la maladie connue afin d'aider dans le bilan de la maladie et de documenter une fixation éventuelle des lésions morphologiques^{1,2,4}.

13. Imagerie métabolique (iode radioactif et ¹⁸FDG-PET) pour le suivi post-thérapeutique

a. Scintigraphie diagnostique avec l'iode radioactif

La scintigraphie diagnostique avec l'iode radioactif n'est pas recommandée en routine pour surveiller les patients ayant un cancer à bas risque ou à risque intermédiaire de récurrence sans élément biologique ou morphologique suspect de récurrence ou de maladie persistante^{1,2,4}.

La scintigraphie diagnostique peut être utile lors du suivi dans les circonstances suivantes^{1,2,4}:

- Cancer à haut risque de récurrence
- Données en faveur d'une maladie persistante biologique ou morphologique
- Données biologiques ou morphologiques douteuses.

SPECT-CT avec de l'¹³¹I peut permettre de mieux distinguer les fixations pathologiques des fixations non-spécifiques¹.

b. ¹⁸FDG-PET scanner

Il est recommandé de réaliser un ¹⁸FDG-PET scanner chez les patients ayant une tumeur à haut risque de récurrence avec une scintigraphie à l'¹³¹I négative dans les circonstances suivantes :

- Tg sérique élevée (> 10 ng/mL)^{1,4}
- Tg stimulée > 2-5 ng/mL².

On peut discuter la réalisation d'un ¹⁸FDG-PET scanner dans les cas suivants :

- Bilan initial des cancers peu-différenciés,
- Cancer folliculaire massivement invasif ou cancer invasif à cellules de Hürthle (oncocytes) surtout en cas de Tg élevée ou autres éléments de haut risque de récurrence^{1,2,4},
- Evaluation pronostique des cancers métastatiques afin d'identifier les lésions ou les patients à risque de progression rapide et/ou de décès^{1,4},
- Evaluation de la réponse aux traitements systémiques ou aux traitements locaux des métastases ou des cancers localement invasifs¹,
- Bilan initial en cas de cancer différencié localement avancé et/ou métastatique et réfractaire à l'iode⁴.

c. Caractéristiques des cancers réfractaires à l'iode

Certaines caractéristiques sont en faveur d'un cancer avec métastases réfractaires à l'iode, défini par^{1,4}:

- i) Les métastases connues ne fixent pas l'¹³¹I (aucune fixation ectopique n'est visualisée en dehors des reliquats thyroïdiens lors de la scintigraphie post-thérapeutique après la première administration d'iode radioactif),
- ii) Les foyers métastatiques qui fixaient l'¹³¹I auparavant cessent de fixer
- iii) Certaines lésions métastatiques fixent l'iode mais d'autres ne le fixent pas
- iv) Progression morphologique (selon les critères RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) malgré une fixation significative lors d'un traitement par l'iode 6 à 12 mois auparavant.

L'ESMO signale d'autres critères potentiels comme une SUV importante en ¹⁸FDG-PET, une histologie agressive et la persistance de la maladie après multiples administrations d'¹³¹I⁴.

La désignation « cancer réfractaire à l'iode » sous-entend que l'imagerie et l'administration de l'iode ont été réalisées selon certains critères de qualité :

- i) Stimulation adéquate de la TSH
- ii) Préparation correcte de l'iode radioactif et absence de surcharge en iode
- iii) Correcte acquisition des images, y compris une correcte acquisition des images du scanner
- iv) Une activité d'iode (¹³¹I, ¹²³I ou ¹²⁴I) adaptée
- v) Délai correct entre l'administration de l'iode et la scintigraphie.

14. Complications de l'iode radioactif

a. Atteinte des glandes salivaires

L'atteinte des glandes salivaires avec une xérostomie et un risque accru de caries dentaires et de parodontopathie est une des complications connues de l'iode radioactif. Le risque de ce type de complication augmente avec l'activité administrée par dose et par l'activité cumulée.

Plusieurs traitements ont été étudiés dans un but de réduire ce risque de complication : l'hydratation, les confiseries acides notamment à base de citron 24 heures après l'administration de l'iode, l'amifostine et des médicaments à action anti-cholinergique. Le niveau de preuve est insuffisant pour se prononcer en faveur de l'utilisation ou de la non-utilisation de ces traitements^{1,3}.

b. Dysgueusie et agueusie transitoires

Une modification transitoire du goût peut survenir, mais il n'existe aucune recommandation de prise en charge^{1,2}.

c. Hypofertilité

Une aménorrhée temporaire peut survenir pendant 4 à 10 mois chez jusqu'à 25% des femmes. La fertilité au long cours n'est pas altérée lorsque les activités administrées sont faibles ou modérées. Les effets ovariens peuvent provoquer une ménopause précoce, survenant environ 1 an plus tôt que la population générale.

L'iode radioactif peut provoquer une oligospermie temporaire. L'infertilité permanente après une seule administration d'iode radioactif est peu probable, mais les doses cumulées au-delà de 400mCi ou 14,8 GBq peuvent avoir un effet sur la fertilité et il faut discuter une conservation du sperme. L'infertilité, des fausses-couches ou des malformations fœtales ne

semblent pas plus fréquentes chez les hommes ou les femmes qui reçoivent des doses faibles ou modérées d'iode radioactif.

L'irradiation des gonades peut être réduite avec une hydratation importante, une miction fréquente et des traitements pour éviter la constipation¹⁻³.

d. Cancers radio-induits

La plupart des études ont démontré que le risque de cancer secondaire radio-induit après administration d'iode radioactif est très faible, y compris pour les leucémies et les cancers de l'estomac, côlon, rein, vessie et glandes salivaires. Il faut effectuer une analyse risque-bénéfice avant l'administration de l'iode radioactif¹⁻³.

Le risque absolu de développer un cancer radio-induit est excessivement bas. Il n'existe pas de recommandation concernant une surveillance spécifique de ce type de complication. Les recommandations de l'ATA, NCCN et JAES sont en faveur d'une surveillance à la recherche d'une myélosuppression ou d'autres toxicités au long cours chez les patients ayant reçu une activité cumulée > 1000 mCi (37 GBq) d'I¹³¹. Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant surveillance de la fonction de la moelle osseuse.

e. Dysfonctionnement lacrymaux et atteinte du canal lacrymo-nasal

Une sténose du canal lacrymonasal peut survenir après l'administration de l'iode radioactif. Des patients peut avoir des symptômes d'épiphora (larmolement excessif) ou au contraire avoir les yeux secs. Ils peuvent être plus prédisposés à des infections locales. Si besoin, il faut discuter la chirurgie pour reperméabilisation du canal lacrymonasal.¹⁻³

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
3. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)

Classification initiale et selon la réponse après traitement

3. Classification initiale et évaluation de la réponse après traitement

a. Comment classer les patients

- i. La prise en charge des cancers de la thyroïde doit être basée sur une évaluation personnalisée du niveau de risque.¹⁻⁵
- ii. La classification TNM de l'AJCC/UICC est recommandée pour évaluer le risque de mortalité liée à la maladie.¹⁻⁵
- iii. Un système à trois niveaux (bas risque, risque intermédiaire, haut risque)^{1, 3-5} ou un système à quatre niveaux (très bas risque, bas risque, risque intermédiaire et haut risque)⁴ est recommandé pour évaluer le risque de récurrence ou de maladie persistante.
- iv. Le risque de récurrence dépend de multiples facteurs qu'il faut prendre en compte pour chaque patient¹⁻⁵.

Facteurs faisant augmenter le risque de récurrence¹⁻⁵ :

- âge lors du diagnostic : le taux de récurrence est plus élevé chez les patients jeunes et chez les patients âgés
 - taille importante de la tumeur primitive
 - taille importante des adénopathies métastatiques
 - nombre important d'adénopathies métastatiques
 - rupture capsulaire des adénopathies métastatiques
 - nombre d'embolies vasculaires supérieur à 4 foci
 - histologie agressive : carcinome papillaire à cellules hautes ou sclérosant diffus, carcinome à cellules de Hürthle (anciennement oncocytaire), et carcinome peu différencié, par exemple
 - mutations somatiques associées à une agressivité tumorale : BRAF^{V600E} + mutation du promoteur de TERT ou RAS + mutation du promoteur de TERT, par exemple
 - thyroglobulinémie anormalement élevée 4-6 semaines après chirurgie
 - fixations anormales sur la scintigraphie corps entier post-thérapeutique après administration éventuelle d'iode radioactif (¹³¹I).
- v. Le carcinome papillaire de la thyroïde ayant le niveau de risque le plus bas a les caractéristiques suivantes
 - < ou = 1 cm
 - purement intrathyroïdien
 - sans adénopathie clinique ou échographique
 - vi. Le risque de récurrence doit être re-évalué en permanence tout au long du suivi au fur et à mesure qu'il y a de nouveaux résultats des examens de suivi^{1,3-5}
 - vii. Un moyen de re-évaluer le risque de récurrence en permanence est de re-classer les patients lors de chaque visite de suivi en fonction de la « réponse au traitement » selon 4 types de réponse¹⁻⁵ :
 - Excellente réponse : absence de suspicion clinique, biologique ou morphologique (radiologique) de maladie
 - Réponse biologique incomplète : thyroglobulinémie anormalement élevée ou augmentation du taux d'anticorps anti-thyroglobuline sans élément permettant de localiser la maladie

- Réponse morphologique incomplète : maladie persistante ou récidive loco-régionale ou métastatique à distance identifiée
- Réponse indéterminée : anomalies biochimiques ou morphologiques (radiologiques) impossibles à classer comme malignes ou bénignes, y compris patients ayant des anticorps anti-thyroglobuline qui sont stables ou en diminution et sans élément en faveur d'une récidive morphologique

4. Recommandations de suivi selon la réponse après traitement

a. Excellente réponse

Les patients classés comme étant à bas risque ou à risque intermédiaire de récidive ayant une excellente réponse devront avoir une surveillance allégée en intensité et en fréquence, sans suppression de la TSH^{1,3,5}.

i. Fréquence de la surveillance

Pour les patients classés comme étant à bas risque ou à risque intermédiaire, le dosage de la thyroglobuline (Tg) peut être réalisé tous les 12 à 24 mois^{1,3,5}.

Pour les patients à haut risque de récidive et quelle que soit la réponse au traitement, la Tg devra être dosée tous les 6 à 12 mois pendant plusieurs années¹⁻⁵.

Pour les patients à bas risque ou à risque intermédiaire en excellente réponse, le dosage de la Tg après stimulation par la TSH n'est pas recommandé^{1,3,5}.

Un dosage de la Tg (non stimulée) peut être réalisé chez les patients traités par lobectomie ou par thyroïdectomie totale sans iode radioactif^{1,5}

La TSH sérique doit être dosée tous les 12 mois chez tous les patients traités par hormones thyroïdiens^{1,3}.

ii. Objectifs de TSH

Pour les patients à bas risque ou à risque intermédiaire en excellente réponse, l'objectif est de garder la TSH dans la partie basse de la zone normale (0,5 à 2 mUI/L)^{1,3,5}.

Pour les patients à haut risque de récidive en excellente réponse, les recommandations de l'ATA recommandent un taux de TSH entre 0,1 et 0,5 mUI/L pendant 5 ans alors que les recommandations de l'ESMO sont en faveur d'un taux de TSH entre 0,5 à 2 mUI/L^{1,5}.

iii. place de l'échographie cervicale

L'échographie est indiquée lors du suivi selon le risque de récidive et le taux de Tg sérique^{1,3,5}.

Patients à bas risque traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif en excellente réponse peuvent être suivi seulement sur l'examen clinique.¹

Pour les patients à haut risque de récidive en excellente réponse, le suivi peut inclure l'échographie, la tomodensitométrie et/ou l'IRM¹⁻⁵.

iv. Place de la scintigraphie diagnostique

Pour les patients à bas risque ou à risque intermédiaire en excellente réponse, la scintigraphie diagnostique à l'iode radioactif n'est pas recommandée^{1,3,5}.

Pour les patients à haut risque de récurrence ou les patients à risque intermédiaire avec des facteurs de risque supplémentaires, la scintigraphie diagnostique peut avoir une utilité^{1,3}.

b. Réponse indéterminée

i. Fréquence de la surveillance

La TSH doit être dosée tous les 6 à 12 mois, voire plus fréquemment pour les patients à haut risque^{1,3,5}.

ii. Objectifs de TSH

La TSH doit être entre 0,1 et 0,5 mUI/L pendant 5 ans^{1,5}, sauf pour les patients à bas risque dont la TSH peut être entre 0,5 et 2 mUI/L¹.

Après 5 ans, cet objectif peut être rediscuté et éventuellement allégé avec une surveillance étroite¹.

iii. Place de l'échographie cervicale

Une échographie cervicale doit être réalisée tous les 6 à 12 mois^{1,5}.

Si une cytologie positive influencerait la prise en charge, il faut pratiquer une cytoponction des ganglions échographiquement suspects qui mesurent $\geq 8-10$ mm de *petit* axe avec un dosage de la Tg dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction¹.

Si les ganglions suspects sont $< 8 - 10$ mm de *petit* axe, ils peuvent être surveillés. S'ils augmentent de taille ou s'ils menacent des structures vitales dans le cou, une cytoponction ou une chirurgie est à discuter¹.

iv. Place de la scintigraphie diagnostique

On peut discuter la réalisation d'une scintigraphie après administration de l'iode radioactif et dosage de la Tg stimulée et les anticorps anti-Tg chez les patients ayant une échographie douteuse ou suspecte.³

v. Place des autres examens

Chez les patients ayant une Tg élevée ou des anticorps anti Tg en augmentation, quel que soient les résultats de la scintigraphie à l'iode radioactif, la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique et/ou d'un ¹⁸F-DG-TEP scanner doit être discutée.^{1,3,5}

Les examens indéterminés qui évoluent de manière suspecte comme une Tg ou les anticorps anti Tg qui augmentent peuvent faire répéter les examens d'imagerie ou de cytologie¹.

Le risque de récurrence doit être ré-évalué et modifié en permanence tout au long du suivi^{1,5}.

c. Réponse biologique incomplète

i. Fréquence de la surveillance

Un bilan de surveillance doit être réalisé au moins tous les 6 à 12 mois pendant plusieurs années puis moins fréquemment selon le risque initial de récurrence et la Tg^{1,3,5}.

L'échographie cervicale est l'examen de référence pour le diagnostic des récurrences dans le lit tumoral ou au niveau des aires ganglionnaires^{1,3,5}.

Une augmentation du taux de Tg ou du taux d'anticorps anti Tg est une indication à réaliser des examens d'imagerie et à discuter les traitements complémentaires.

ii. Objectifs de TSH

La TSH doit être maintenue entre 0,1 et 0,5 mU/L, mais en tenant compte du risque initial de récurrence, du taux de Tg, de la pente évolutive de la Tg, et des risques du freinage de la TSH^{1,5}.

iii. Place du dosage de la Tg stimulée

On peut discuter de doser la Tg stimulée, soit après injection de rhTSH soit après sevrage en hormones thyroïdiennes, chez les patients ayant une réponse biologique incomplète^{1,5}.

iv. Place de la scintigraphie diagnostique

Une scintigraphie diagnostique peut être réalisée avec soit l'¹²³I (préférable car permet d'éviter la sidération ou « stunning ») soit une faible activité d'¹³¹I (2-5 mCi ou 74-185 MBq) afin de déterminer si le patient relève d'un traitement par l'iode radioactif^{131I}^{1,3,5}.

v. Place des autres examens

Un ¹⁸FDG-PET scanner peut être réalisé surtout chez les patients ayant une scintigraphie à l'iode radioactif négatif, mais aussi si l'on suspecte une lésion tumorale dé-différenciée qui ne fixe pas l'iode^{1,3,5}.

D'autres examens d'imagerie comme le scanner injecté et l'IRM peuvent être proposés. Le scanner thoracique injecté permet de rechercher des métastases pulmonaires ou médiastinales. En cas de symptômes, une IRM cérébrale, rachidienne ou abdominale ou un scanner abdominal injecté peut être réalisé. L'imagerie est indiquée également avant un traitement par l'iode radioactif en cas de lésions ou suspicion de lésions susceptibles de provoquer des complications (œdème cérébral ou de la moelle épinière, notamment).

Après une injection de produit de contraste iodé, il faut attendre 6 – 8 semaines avant d'administrer l'iode radioactif^{1,5}.

d. Réponse morphologique incomplète

i. Fréquence de la surveillance

Il est recommandé de réaliser un bilan de surveillance tous les 6 mois voire plus souvent^{1,3,5}.

Ce bilan doit inclure :

1. un examen clinique
2. un examen d'imagerie, en particulier une échographie cervicale
3. dosage de la Tg et des anticorps anti Tg

ii. Objectifs de TSH

En cas de récurrence ou maladie persistante morphologique l'objectif de la TSH est < 0,1 mU/L.

iii. Place de l'échographie cervicale

La récurrence ou la maladie persistante sur le plan morphologique est souvent retrouvée sur l'échographie ou sur d'autres examens d'imagerie et confirmée par une cytoponction écho-guidée, sauf si une confirmation n'est pas jugée nécessaire ou si la ponction est techniquement impossible

¹⁻⁴ .

Si le résultat de la cytoponction est susceptible de modifier la prise en charge, il faut la réaliser pour les adénopathies suspectes de ≥ 8-10 mm de petit axe en ajoutant un dosage de la Tg dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction¹.

Les adénopathies suspectes mais < 8-10 mm peuvent être surveillées et une cytoponction réalisée en cas d'augmentation de taille ou de danger pour les structures vitales ¹.

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Patel K, Yip L, Lubitz C, et al. Executive Summary of the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):399-410. doi:[10.1097/SLA.0000000000003735](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735)
3. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
4. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)
5. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)

Prise en charge de la maladie persistante ou des récurrences des cancers de la thyroïde

Définitions

Maladie persistante : tumeur résiduelle après une résection incomplète (R1 ou R2) au niveau de la tumeur primitive ou au niveau ganglionnaire.

Récidive : diagnostic biologique ou morphologique de cancer chez un patient qui était en rémission complète (excellente réponse) auparavant.

Récidive locale : récurrence du cancer dans le lit tumoral

Récidive ganglionnaire : récurrence du cancer dans les aires ganglionnaires des compartiments centraux latéraux et/ou rétropharyngés.

Récidive métastatique : récurrence du cancer au-delà des ganglions cervicaux

7. Récurrence locale

La récurrence locale est à distinguer du tissu thyroïdien résiduel normal ou d'une récurrence ganglionnaire dans le compartiment central. Ces récurrences locales se situent souvent près de l'extrémité distale du nerf récurrent et du muscle crico-thyroïdien et peut être à l'origine d'une paralysie récurrentielle. Les récurrences ganglionnaires dans le compartiment central sont en général moins au contact avec le nerf récurrent et plus aisément disséqués. Il faut vérifier dans le compte-rendu opératoire si un reliquat thyroïdien avait été laissé en place.

8. Récurrence ganglionnaire

Les récurrences ganglionnaires de petite taille (<1cm) peuvent souvent être surveillées car d'évolution lente. Une chirurgie est généralement plus adaptée pour les récurrences ganglionnaires volumineuses, évolutives ou localement menaçantes.

Avant de proposer une chirurgie pour une récurrence ganglionnaire cervicale, plusieurs facteurs sont à prendre en compte :

1. Les risques inhérents à toute réintervention chirurgicale sont souvent plus importants que pour une chirurgie initiale.
2. La chirurgie est généralement le meilleur traitement pour les adénopathies macroscopiques.
3. Cette chirurgie nécessite un chirurgien expérimenté dans le traitement des récurrences¹.

Avant de proposer une chirurgie pour une maladie persistante ou une récurrence ganglionnaire, certains facteurs techniques sont importants¹⁻³:

1. La taille des adénopathies.
2. La localisation des adénopathies. Une localisation médiastinale supérieure peut nécessiter une sternotomie. Une localisation dans le compartiment central peut comporter un risque pour les nerfs récurrents et/ou les glandes parathyroïdes. L'exérèse des adénopathies rétropharyngées peut conduire à un risque vasculaire et nerveux.

3. La localisation dans un territoire déjà opéré ou dans une région non-cicatricielle.
4. La progression de la maladie ou le temps de dédoublement de la thyroglobulinémie.
5. La présence d'une paralysie récurrentielle contro-latérale à la récurrence ganglionnaire.
6. La présence de métastases à distance connues.
7. Les comorbidités significatives.
8. Le pronostic global ou espérance de vie du patient.
9. L'invasion de structures anatomiques vitales ou fonctionnellement importantes.
10. Les préférences du patient.

Les facteurs en faveur de la prise en charge chirurgicale au lieu d'une surveillance sont ²⁻³:

1. Une tumeur qui ne fixe pas l'iode mais qui fixe le ¹⁸F-DG
2. Une forme histologique agressive
3. Un stade tumoral initial avancé
4. Une rupture capsulaire des adénopathies retrouvée lors de la chirurgie initiale
5. Les marqueurs moléculaires associés à une tumeur plus agressive.

Les recommandations actuelles ne se prononcent pas sur l'indication à réaliser d'un bilan à la recherche de métastases à distance avant de proposer une chirurgie pour une récurrence locorégionale. Il n'y a pas de recommandation sur l'impact de la présence de métastases à distance sur la décision de traiter une récurrence locorégionale.

Malgré cette lacune, il est évident que des examens d'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale, ¹⁸F-DG-PET) sont indiqués chez les patients suspect de métastases associées à la récurrence locorégionale. Les métastases à distance peuvent devenir symptomatiques, menaçantes, altérer la qualité de vie du patient et surtout mettre en question le bien-fondé d'une indication chirurgicale cervicale.

9. Récurrence métastatique

a. Bilan et orientation thérapeutique³⁻⁵

Thyroglobulinémie en augmentation sans anomalie en imagerie morphologique

La détection précoce de métastases à distance ne semble pas influencer le pronostic en termes de survie.

La plupart des métastases à distance sont découvertes lors des bilans d'imagerie, parfois sur l'examen clinique.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur le bilan recommandé chez les patients ayant une Tg élevée ou en progression.

Il ne semble pas exister de place pour des examens d'imagerie à répétition. Cependant, l'échographie, le scanner et/ou le 18 FDG-TEP scanner peuvent être proposés en cas de Tg élevée persistante avec une scintigraphie post-thérapeutique à l'¹³¹I négative.

b. Prise en charge selon le site métastatique

Place des traitements locaux

Les traitements locaux sont : la chirurgie, la thermoablation (radiofréquences, laser, cryothérapie) et la radiothérapie externe (y compris la radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie avec modulation d'intensité ou IMRT) ^{1,3-5}.

Un traitement local doit être discuté en cas de métastase unique ou chez les patients oligométastatiques lorsque les métastases sont symptomatiques, en progression ou à risque de complications ou symptômes ^{1,3,4}.

Métastases pulmonaires :

Il faut discuter un traitement local en cas d'oligométastases symptomatiques ou en progression ou en cas de métastases oligoproggressives. La thermoablation, la radiothérapie stéréotaxique et la chirurgie sont des options à discuter ^{1,3,4}.

Métastases osseuses :

Il faut discuter un traitement local en cas de métastases osseuses symptomatiques ou en prévention de complications pour les métastases atteignant les os portant le poids du corps ou qui sont à haut risque de fracture ^{13,4}.

Métastases cérébrales :

Pour les métastases cérébrales uniques, la radiothérapie externe (stéréotaxique ou IMRT) ou la chirurgie doit être proposée. La radiothérapie externe (stéréotaxique ou IMRT) doit être discutée en cas de métastases cérébrales ou médullaires multiples ^{1,3,4}.

10. Prise en charge des cancers persistants ou en récurrence

a. Récidives ganglionnaires

La récurrence ganglionnaire doit être confirmée par une ponction cytologique avant d'envisager une chirurgie ou d'autres traitements comme la radiofréquence ou l'injection d'éthanol, sauf si la cytoponction n'est pas techniquement réalisable du fait de la localisation de la tumeur (rétrocarotidienne, rétrojugulaire, rétropharyngée ou médiastinale, par exemple).

i. Paramètres individuels

Paramètre	Surveillance active
Taille de l'adénopathie (toutes dimensions)	Conseillée si ≤ 8 mm : compartiment central Conseillée si < 10 mm : compartiment latéral
Augmentation de taille de l'adénopathie sur l'imagerie	Conseillée si croissance lente ($< 3-5$ mm/an)
Paralysie récurrentielle controlatérale à l'adénopathie du compartiment centrale (adénopathie du côté du seul nerf fonctionnel)	Fortement conseillée si l'adénopathie est stable en taille
Métastases à distance	Conseillée si les métastases évoluent plus rapidement que la ou les adénopathies

Comorbidités rendant la chirurgie plus à risque	Conseillée
Risque de séquelles fonctionnelles si intervention chirurgicale	Conseillée
Envahissement ou proximité aux structures anatomiques vitales ou fonctionnellement importantes	Déconseillée
Excellent pronostic à long terme	Déconseillée
Le patient souhaite une chirurgie	Déconseillée
Probabilité de confirmation de la récurrence en per-opératoire	Déconseillée

ii. Paramètres biologiques

Paramètre	Surveillance active
Maladie fixant l'iode radioactif	Conseillée
Thyroglobulinémie stable	Conseillée
Maladie fixant au ¹⁸ FDG-TEP scanner	Déconseillée
Histologie agressive	Déconseillée
Tumeur primitive avec extension extrathyroïdienne	Déconseillée
Stades T et N initiaux avancés	Déconseillée
Rupture capsulaire des adénopathies retrouvées sur l'anatomopathologie initiale	Déconseillée
Analyses moléculaires en faveur d'une maladie agressive	Déconseillée

iii. Paramètres chirurgicaux

Paramètre	Surveillance active
Il s'agit de la première récurrence dans ce compartiment cervical	Déconseillée
Il s'agit d'une récurrence dans un compartiment où un évidement ganglionnaire (curage) a déjà été réalisé une ou plusieurs fois	Conseillée si la maladie reste stable en taille
Chirurgien expérimenté disponible pour réaliser l'intervention	Déconseillée

b. Options thérapeutiques pour les récurrences ganglionnaires

Il existe plusieurs options :

- la surveillance active
- la chirurgie (ciblée ou curage complet)
- l'injection d'éthanol
- les radiofréquences

L'iode radioactif n'est pas indiqué pour les récurrences non-iodofixantes. La radiothérapie externe peut être discutée pour les récurrences inopérables (voir ci-dessous). Les traitements systémiques sont à discuter si les autres traitements ne sont pas possibles.

La chirurgie

Si la récurrence ganglionnaire se situe dans une région cervicale qui n'a jamais été opérée, il faut faire un curage sélectif complet du niveau cervical atteint.

Si la récurrence ganglionnaire se situe dans une région cervicale où un évidement ganglionnaire (curage) a déjà été réalisé, la réintervention chirurgicale dans cette région peut être simplement une exérèse ciblée de la ou les adénopathies. Si une chirurgie seulement partielle du niveau cervical a été réalisée auparavant, on peut discuter de pratiquer un évidement (curage) complet.

Dans tous les cas, les paramètres chirurgicaux ci-dessus doivent être pris en compte lors d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Il existe plusieurs considérations fondamentales mais contradictoires à prendre en compte pour proposer une chirurgie pour une récurrence ganglionnaire :

1. les risques de la réintervention chirurgicale
2. la chirurgie en général est le traitement le plus efficace pour les récurrences macroscopiques
3. la surveillance active est généralement sans danger à court terme pour la majorité des cancers différenciés de la thyroïde, à l'exception des formes les plus agressives^{1,3-6}.

L'iode radioactif (¹³¹I)

Un traitement empirique par l'¹³¹I n'est généralement pas recommandé en cas de récurrence ganglionnaire macroscopique qui ne fixe pas l'iode. Il est peu probable que ce traitement ait un effet thérapeutique dans ce contexte^{1,3}.

La radiothérapie externe

Pour la majorité des cas de récurrence ganglionnaire chirurgicalement résecable, la radiothérapie n'est pas une option valable. Par contre, dans le contexte d'une récurrence ganglionnaire non résecable, une radiothérapie stéréotaxique ou en IMRT doit être discutée, surtout en l'absence de métastases à distance. Cependant l'efficacité de ce traitement n'a été démontrée que dans des études rétrospectives avec peu de patients^{1,3}.

Les traitements systémiques

Ils sont à discuter si les autres options, en particulier la chirurgie, ont été épuisées^{1,3}.

L'injection d'éthanol

Ce traitement peut être discuté pour les patients ayant des comorbidités ou lorsque la chirurgie comporte un risque important. Il s'agit de l'ablation ciblée de l'adénopathie. Un évidement (curage) ganglionnaire reste le traitement de référence pour les récurrences cervicales^{1,3}.

Les radiofréquences

Il s'agit de l'ablation ciblée de l'adénopathie. Les radiofréquences permettent de diminuer le volume tumoral dans la majorité des cas avec une réponse complète plus rarement. Il faut souvent plusieurs traitements. Ce traitement peut avoir des complications telles douleurs, brûlures cutanées et dysphonie. Les radiofréquences sont le traitement le plus adapté pour les patients ayant des comorbidités ou un risque chirurgical important ou pour les patients qui refusent la chirurgie^{1,3}. L'évidement (curage) ganglionnaire reste le traitement de référence pour les récives cervicales.

11. Prise en charge des récives envahissant les voies aérodigestives

a. Considérations générales

Il est recommandé de biopsier toute maladie persistante ou récive siégeant à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif afin de documenter le diagnostic et déterminer l'histologie (opinion d'expert).

Un anatomo-pathologiste expérimenté doit lire les lames de la biopsie afin de déterminer s'il y a une modification par rapport à l'histologie initiale (progression vers une forme histologique plus agressive) (opinion d'expert).

Une imagerie en coupes—scanner injecté ou IRM—doit être réalisée pour toute maladie persistante ou récive siégeant à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif³. Si besoin, retarder l'administration d'iode radioactif ne comporte aucun danger^{1,3}.

Il est recommandé de discuter l'administration de l'iode radioactif afin de déterminer si la maladie persistante/récive fixe l'iode et pour évaluer la présence de ganglions métastatiques et/ou de métastases^{1,3}.

Il est recommandé de pratiquer des endoscopies en cas suspicion d'envahissement des structures aérodigestives^{3,4}.

Il est recommandé d'évaluer la mobilité laryngée par nasofibroscopie (ou miroir ou échographie)^{3,4}.

Il est fortement recommandé d'évaluer la possibilité d'une prise en charge dans un centre spécialisé ayant une équipe multi-disciplinaire^{3,7}.

L'objectif thérapeutique sera, soit de traiter dans un but curatif, soit de traiter dans un but palliatif afin de prévenir les symptômes respiratoire graves survenant en cas de croissance tumorale¹.

b. Simple surveillance

Si la maladie menace les structures aérodigestives, une surveillance simple n'est généralement pas recommandée³.

Une surveillance simple peut être discutée en cas de maladie non résécable déjà traitée par radiothérapie externe chez un patient ne pouvant pas recevoir un traitement systémique³.

c. Résection chirurgicale

Une chirurgie doit être discutée si la tumeur est jugée résécable^{1,3,7}.

La mobilité laryngée doit être évaluée et documentée³.

Avant résection chirurgicale, il faut discuter la réalisation d'une scintigraphie corps entier après stimulation de la TSH.

Si la tumeur fixe l'iode, une chirurgie suivie d'un traitement par l'iode est à discuter^{1,3,7}.

L'iode radioactif seul n'est pas un traitement optimal⁷.

Un dosage de la Tg stimulée et des anticorps anti Tg peut être discuté³.

d. Traitement adjuvant

Après résection de la tumeur, une scintigraphie corps entier après stimulation de la TSH et administration de l'¹²³I ou l'¹³¹I est recommandée. S'il y a une fixation suffisante, une dose thérapeutique d'iode radioactif (¹³¹I) est recommandée avec une scintigraphie corps entier post-thérapeutique³.

Si la tumeur ne fixe pas l'iode, un traitement adjuvant par radiothérapie ou une simple surveillance postopératoire doivent être discutés.

e. Cancers non résécables

Dans les cas d'une maladie persistante ou d'une récurrence à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif qui n'est pas résécable chirurgicalement, il est recommandé de doser la Tg stimulée et les anticorps anti Tg. Il est également recommandé de réaliser une scintigraphie diagnostique corps entier après stimulation de la TSH et administration de l'¹²³I ou l'¹³¹I.

- s'il y a une fixation tumorale suffisante, il est recommandé d'administrer une dose thérapeutique de ¹³¹I.
- il est recommandé également de continuer à freiner la TSH.

Dans les cas d'une maladie persistante ou d'une récurrence à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif qui n'est pas résécable chirurgicalement, qui ne fixe pas l'iode et qui progresse, il faut discuter de l'intérêt d'un traitement par radiothérapie externe³.

Dans les cas d'une maladie persistante ou d'une récurrence à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif qui n'est pas résécable chirurgicalement, un traitement systémique peut être discuté.

Les analyses moléculaires peuvent être discutées. S'il existe une mutation adaptée, une thérapie ciblée peut être discutée³.

Le vemurafenib et/ou le dabrafenib peuvent être proposés pour les cancers ayant une mutation BRAF.
Le larotrectinib ou l'entrectinib peuvent être proposés pour les cancers ayant une fusion NTRK.
Le selpercatinib peut être proposé pour les cancers ayant une fusion RET.
Le pembrolizumab peut être proposé pour les cancers ayant une forte charge mutationnelle (TMB-H > 10 mutations/Megabase).
Il faut discuter de la possibilité d'inclure le patient dans un essai thérapeutique.

En cas de saignement ou symptômes obstructifs, un traitement local (laser ou autre) doit être discuté avant de commencer un traitement à base d'inhibiteur de kinases à action antiangiogénique⁴.

f. Récidives des cancers à cellules de Hürthle (carcinomes oncocytaires selon l'ancienne nomenclature)

La chirurgie est préférable si la tumeur est jugée résécable³.

Si la tumeur fixe l'iode, un traitement par l'iode radioactif ou une chirurgie suivie d'un traitement par l'iode est à discuter.

Dans les cas d'une maladie persistante ou d'une récurrence à proximité ou envahissant l'axe aérodigestif qui n'est pas résécable chirurgicalement, qui ne fixe pas l'iode et qui progresse, il faut discuter de l'intérêt d'un traitement par radiothérapie externe³.

En cas de maladie non résécable et en progression, il faut proposer des analyses génomiques à la recherche de mutations adaptées pour une thérapie et une analyse de la charge mutationnelle.

Le lenvatinib ou le sorafenib peuvent être proposés³.

Le pembrolizumab peut être proposé pour les cancers ayant une forte charge mutationnelle (TMB-H > 10 mutations/Megabase)^{3,7}.

g. Paramètres décisionnels avant chirurgie

Les paramètres suivants sont à prendre en compte dans l'indication d'une chirurgie de l'axe aérodigestif ou de résecter le nerf récurrent s'il est envahi :

- stade global de la maladie
- la localisation exacte et les extensions de la tumeur cervicale
- le risque de complications postopératoires
- les comorbidités éventuelles
- le pronostic global du patient tenant en compte le cancer thyroïdien mais aussi les autres comorbidités et l'état général
- la qualité de vie attendue après la chirurgie
- l'expérience et la compétence de l'équipe chirurgicale
- les préférences du patient et de ses personnes de confiance
- l'espérance de vie du patient⁷

12. Place de l'iode radioactif dans le traitement de la maladie persistante et les récurrences

L'iode radioactif peut être employé dans plusieurs cas de figure dans la prise en charge de la maladie persistante ou des récurrences.

En cas de réponse biologique ou morphologique incomplète ou en cas de réponse indéterminée avec un doute sur les examens d'imagerie, une scintigraphie diagnostique peut être utile.

La scintigraphie diagnostique corps entier

Pour les cancers à bas risque ou à risque intermédiaire de récurrence sans élément biologique ou morphologique suspect, la scintigraphie diagnostique de surveillance n'est pas recommandée en routine^{1,3,4}.

La scintigraphie diagnostique peut être utile dans le suivi des patients à haut risque de récurrence ou chez les patients ayant une réponse biologique ou structurelle incomplète ou une réponse indéterminée^{1,3,4}.

La scintigraphie couplée au scanner (SPECT-CT) peut permettre de mieux localiser les lésions fixantes et de mieux faire la distinction entre les fixations tumorales et les fixations non-spécifiques.

Le ¹⁸FDG-TEP scanner peut également être utile dans le bilan de la maladie persistante ou d'une récurrence tumorale. Il est particulièrement indiqué en cas de tumeur peu différenciée, de carcinome folliculaire massivement invasif, de carcinome invasif à cellules de Hürthle ou d'autre histologie à haut risque, surtout en cas de Tg élevée^{1,3,4}.

Le ¹⁸FDG-TEP scanner

Il faut discuter la réalisation d'un ¹⁸FDG-TEP scanner pour les tumeurs à haut risque de récurrence ayant une scintigraphie à l'iode négative et une Tg élevée (Tg stimulée < 10 ng/mL^{1,4} ou 2-5 ng/mL³).

Les autres indications sont :

- a) bilan initial des carcinomes peu différenciés
- b) carcinome folliculaire massivement invasif, carcinome invasif à cellules de Hürthle ou autre histologie à haut risque, surtout en cas de Tg élevée^{1,3,4}
- c) évaluation du pronostic des patients métastatiques et identification des lésions dangereuses susceptibles de progresser rapidement^{1,4}
- d) évaluation après traitement local ou systémique des métastases ou des cancers localement invasifs¹
- e) bilan des patients porteurs d'un cancer localement avancé et/ou métastatique réfractaire à l'iode⁴.

L'iode radioactif peut être employé dans certains cas de maladie persistante ou de récurrences, bien que la chirurgie soit le traitement recommandé en première intention :

- traitement locorégional d'une persistance/récurrence de faible volume détectée sur la scintigraphie diagnostique (¹²³I ou ¹³¹I)

- traitement adjuvant après chirurgie pour une tumeur fixant l'iode sur la scintigraphie diagnostique pré- ou postopératoire en cas de suspicion d'un reliquat tumoral
- traitement empirique (dose thérapeutique) en cas de scintigraphie diagnostique négative mais Tg élevée.

Traitement par I¹³¹I

Les doses thérapeutiques entre 100 et 200 mCi (3,7-7,4 GBq) sont à proposer pour les cancers à haut risque de récurrence ou en cas de métastases à distance connues^{1,3,4}.

Au-delà de 200 mCi, la dosimétrie corporelle et la dosimétrie de clairance sanguine peuvent être employées pour déterminer l'activité maximale à administrer, mais ces dispositifs ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés. La dose corps entier reçue sur 48 heures ne doit pas dépasser 80mCi (3,0 GBq) afin de minimiser le risque de fibrose pulmonaire chez les patients traités pour des métastases pulmonaires. La rétention médullaire sur 48 heures ne doit pas dépasser 120 mCi (4,4 GBq)^{1,3}. Une dose empirique > 150 mCi (5,5 GBq) doit être évitée chez les patients âgés > 70 ans car cette dose peut déjà être au-delà de la dose maximale tolérable pour les tissus¹.

Traitement empirique en cas de scintigraphie diagnostique négative mais Tg élevée

Une dose empirique entre 100 et 200 mCi (3,7-7,4 GBq) peut être proposée en cas de Tg en sevrage < 10 ng/mL, Tg >5 ng/mL après stimulation par la rhTSH, Tg en progression ou anticorps anti Tg en progression sans élément suspecte en imagerie conventionnelle. Si la scintigraphie post-thérapeutique est négative, la maladie est réfractaire à l'iode et d'autres traitements par l'iode ne sont pas recommandés. Chez presque la moitié des patients, soit la scintigraphie révèle un site tumoral soit la Tg diminue (ATA, NCCN)^{1,3}. Cependant, l'administration d'une dose empirique n'est pas recommandée par la JAES.

Les patients doivent avoir un bilan biologique de base et un régime pauvre en iode avant l'administration de l'iode radioactif. Un sevrage en hormones thyroïdiennes est le mode de préparation recommandé pour les patients à haut risque de récurrence. L'alternatif de la préparation à la rhTSH peut être proposé pour les patients à risque intermédiaire ou chez les patients ayant des comorbidités contre-indiquant le sevrage^{1,3,4,7}.

Préparation avant administration de I¹³¹I

- Un régime pauvre en iode est recommandé pendant 1 à 2 semaines avant l'administration d'iode radioactif (pour ablation du reliquat, traitement adjuvant post-opératoire ou traitement des lésions iodo-fixantes)¹⁻³. En dehors de la recherche clinique ou en cas de surcharge en iode, un dosage de l'iodurie n'est probablement pas nécessaire^{1,3}.
- Si un sevrage est proposé, la L-Thyroxine doit être arrêtée pendant 3 à 4 semaines. Liothyronine (LT3) peut être prescrite pendant les premières semaines du sevrage si le sevrage sera ≥ 4 semaines, mais elle doit également être arrêtée au moins 2 semaines avant l'administration de l'iode. La TSH doit être dosée avant l'administration de l'iode et doit être > 30 mIU/L^{1,3,4}.

- c) La rhTSH peut être employée comme méthode de stimulation de la TSH avant ablation ou traitement adjuvant par l'¹³¹I pour les tumeurs à bas risque ou à risque intermédiaire de récurrence ou chez les patients ayant des comorbidités contre-indiquant le sevrage¹. Pour les cancers à haut risque, un sevrage en hormones thyroïdiennes est préférable^{1,3,4,7}. Pour le traitement des métastases à distance, la fixation de l'iode peut être diminuée par l'utilisation de la rhTSH par rapport au sevrage, l'activité administrée alors doit être au moins maintenue sinon augmentée en conséquence. Une corticothérapie est recommandée pour prévenir le risque d'œdème lors du traitement des métastases cérébrales ou médullaires ou des thromboses tumorales de la veine cave supérieure^{1,3,4,7}.
- d) Il est recommandé de pratiquer une numération-formule sanguine et une analyse de la fonction rénale avant tout traitement. L'excrétion urinaire de l'iode est diminuée par l'insuffisance rénale et la dose de radioactivité reçue par la moelle osseuse peut être augmentée¹.

Une scintigraphie corps entier post-thérapeutique (avec ou sans SPECT-CT) doit être réalisée afin de documenter la fixation des lésions et de préciser l'extension de la maladie^{1,3,7}. Si la fixation est satisfaisante, le traitement peut être répété après 6 à 12 mois. Si le cancer est réfractaire à l'iode, il ne faut plus administrer l'iode radioactif.

Caractéristiques des cancers réfractaires à l'iode

Il faut s'assurer que les conditions de l'administration de l'iode ont été optimales : stimulation de la TSH, régime pauvre en iode, technologie moderne, activité adéquate, délai adéquat entre l'administration de l'iode et la scintigraphie.

Chez les patients ayant des métastases à distance connues et une scintigraphie corps entier post-thérapeutique négative, le cancer est réfractaire à l'iode si :

- (i) Il n'y a aucune fixation ectopique lors de la 1^{ère} administration post-opératoire de l'iode radioactif (alors qu'il existe des métastases connues)
- (ii) Il n'y a plus de fixation d'iode dans les métastases qui fixaient l'iode initialement
- (iii) Certaines métastases fixent l'iode alors que d'autres lésions métastatiques sont non-fixantes
- (iv) Les métastases progressent morphologiquement (selon les critères RECIST) malgré une fixation visualisée 6 à 12 mois auparavant^{1,4}.

A noter que le NCCN³ et la JAES⁷ ne fournissent pas de définition précise pour les cancers réfractaires, et l'ESMO⁴ suggère des paramètres supplémentaires tels une fixation importante sur le ¹⁸F-DG-TEP scanner, une histologie agressive et une persistance tumorale malgré de multiples traitements par l'iode radioactif.

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Tufano R, Clayman G, Heller K, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*. 2015;25(1):15-27. doi:[10.1089/thy.2014.0098](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0098)
 3. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
 4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
 5. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021;31(2):183-192. doi:[10.1089/thy.2020.0330](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0330)
 6. Patel K, Yip L, Lubitz C, et al. Executive Summary of the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):399-410. doi:[10.1097/SLA.0000000000003735](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735)
 7. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)

Traitements systémiques dans le traitement des cancers de la thyroïde

9. Maladie métastatique réfractaire à l'iode
 - a. Protocoles de re-différenciation

Pour les cancers réfractaires à l'iode, quelques études sur des petites cohortes ont démontré l'efficacité des inhibiteurs de la voie des MAPK (kinases MAP) tels que le selumetinib, le dabrafenib et le vemurafenib pour induire de nouveau une fixation de iode radioactif chez certains patients.

Les patients ayant un cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode mais peu agressif doivent être proposés pour une inclusion dans des essais cliniques évaluant les protocoles de re-différenciation¹⁻³.

Commentaire des experts : Il existe peu de traitements étudiés chez les patients ayant un cancer différencié réfractaire à l'iode mais de faible volume et d'évolution lente. Les protocoles de re-différenciation semblent prometteurs mais un essai clinique à haut niveau de preuve est nécessaire.

b. Inhibiteurs de kinases

Autorisations des instances réglementaires :

Le sorafenib et le lenvatinib ont été approuvés pour le traitement des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde en récurrence locale ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif.

c. Gestion des toxicités

- Les patients traités par inhibiteurs de kinases doivent être rigoureusement sélectionnés et surveillés de manière rapprochée. Les effets secondaires de ces traitements peuvent altérer la qualité de vie et aussi être mortels^{1,2,4}.
- La prévention des effets secondaires est recommandée si possible, bien que les toxicités lorsqu'elles apparaissent peuvent généralement être traitées efficacement. L'objectif est de gérer les effets secondaires sans diminuer l'efficacité du traitement^{2,4}.

Compte-tenu d'un risque d'infertilité, les techniques de préservation de la fertilité doivent être proposées avant de débuter ces traitements. Un test de grossesse doit être proposé avant de débuter le traitement compte-tenu du risque de toxicité foetale⁴.

- Un consentement éclairé doit être obtenu avant de débuter ces traitements².

10. Patients non-répondeurs aux traitements systémiques

L'inclusion dans un essai clinique en deuxième ligne doit être discutée^{1,3}.

Les patients progressant lors de la première ligne d'inhibiteurs de kinases sont candidats pour un traitement par inhibiteurs de kinases de deuxième ligne. Le traitement doit être poursuivi sauf en cas de :

- progression de la maladie,
- toxicité inacceptable, ou
- volonté exprimée par le patient d'arrêter le traitement^{1,3,4}.

Si aucun essai clinique ne peut être proposé, on peut proposer une thérapie ciblée déjà commercialisée tels l'axitinib, l'everolimus, le pazopanib, le sunitinib, le vandetanib, le vemurafenib (si BRAF muté), le dabrafenib (si BRAF muté), ou le cabozantinib³.

11. Traitement systémique néo-adjuvant ; chirurgie dans le contexte des traitements systémiques

Commentaire des experts

Le traitement des cancers localement avancés et/ou en situation de récurrence est complexe. L'association des thérapies ciblées avec la chirurgie ou la radiothérapie externe nécessite une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Certains facteurs sont particulièrement à prendre en compte :

- l'étendue de la maladie et sa vitesse de progression
- les thérapies ciblées disponibles, les taux de réponse et les toxicités

- les facteurs liés au patient tels les comorbidités, la tolérance prévisible des traitements systémiques et locaux et les préférences personnelles.

La plupart des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde ont une maladie lentement évolutive et les traitements systémiques néoadjuvants sont rarement discutés. Cependant, pour les tumeurs volumineuses en progression rapide, cette stratégie peut être décidée afin de réduire la morbidité de la chirurgie ou d'améliorer la possibilité d'obtenir une résection macroscopiquement complète. On considérera cette stratégie particulièrement dans les cas suivants :

- tumeur ayant une mutation pour laquelle il existe une thérapie ciblée, une mutation du gène RET ou une fusion NTRK,
- tumeur résiduelle ou en situation de récurrence après une première intervention chirurgicale avec l'objectif d'allonger le délai avant une nouvelle reprise chirurgicale
- tumeurs initialement localement avancées ou en situation de récurrence qui nécessiteraient une chirurgie mutilante.

La combinaison des thérapies ciblées avec la chirurgie doit être étudiée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

12. La radiothérapie

a. Cancers localement avancés

La radiothérapie externe peut être proposée en cas de cancer macroscopique non-résecable pour lequel l'iode radioactif a peu de probabilité d'être efficace ou lorsque la récurrence est à proximité de des organes vitaux^{1,3-5}.

b. Cancers en récurrence locale

La radiothérapie externe peut être proposée en cas de cancer macroscopique non-résecable pour lequel l'iode radioactif a peu de probabilité d'être efficace ou lorsque la récurrence est à proximité de des organes vitaux^{1,3-5}.

13. La chimiothérapie cytotoxique

La doxorubicine est autorisée par la FDA pour le traitement des cancers de la thyroïde. Pour les cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode, il n'y a pas de niveau de preuve élevé en faveur de la chimiothérapie cytotoxique. Ce traitement peut être discuté pour les cas sélectionnés. La radiothérapie externe peut être proposée en cas de cancer macroscopique non-résecable pour lequel l'iode radioactif a peu de probabilité d'être efficace ou lorsque la récurrence est à proximité de des organes vitaux^{1,3,4}.

14. Les bisphosphonates et les inhibiteurs de RANK

Une thérapie de type bisphosphonates ou denosumab doit être discuté chez les patients ayant des métastases osseuses disséminées.

L'ATA et le NCCN proposent ce traitement seulement pour les tumeurs réfractaires à l'iode alors que l'ESMO le propose pour tous les types de cancer de la thyroïde métastatiques.

Avant d'initier la thérapie, un examen dentaire est recommandé afin de réduire le risque d'ostéonécrose mandibulaire.

La calcémie et la vitaminémie D doivent être dosées avant d'initier la thérapie et des suppléments administrés si besoin.

Le traitement peut être administré toutes les 4 ou 12 semaines pour les bisphosphonates et toutes les 4 semaines pour le denosumab.

L'ATA recommande toutes les 4 semaines pour les bisphosphonates alors que l'ESMO recommande l'administration toutes les 12 semaines.

Ce traitement doit être poursuivi pendant au moins 2 ans.

15. Thérapies ciblant les altérations moléculaires tumorales

16. Indications des tests génétiques somatiques

- a. Formes histologiques agressives, métastases en progression, cancers réfractaires à l'iode

Pour les cancers réfractaires à l'iode en progression, l'inclusion dans un essai clinique doit être discutée. En l'absence d'un essai clinique adapté, la recherche d'anomalies génétiques somatiques doit être discutée afin d'identifier une cible moléculaire telle :

- une mutation BRAF (thérapies ciblées approuvées par la FDA)
- une mutation du gène RET (thérapies ciblées approuvées par la FDA pour les carcinomes médullaires)
- une fusion NTRK (thérapies ciblées approuvées par la FDA)
- une fusion RET (thérapies ciblées approuvées par la FDA pour les carcinomes différenciés, médullaires et anaplasiques).

L'analyse de la charge mutationnelle peut également être discutée et une immunothérapie discutée pour les patients ayant une tumeur à forte charge mutationnelle.

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)
3. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440. doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)

4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
5. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: An American head and neck society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck*. Published online August 2014:n/a-n/a. doi:10.1002/hed.23619

Les essais thérapeutiques

Arguments en faveur des essais cliniques pour patients éligibles

Il est important de réaliser des essais cliniques de haut niveau de preuve pour le traitement des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode. Les essais cliniques analysent l'efficacité et les effets secondaires des nouvelles thérapies ou de nouvelles combinaisons de traitements, y compris l'iode radioactif, la chirurgie et la radiothérapie externe. Un certain nombre d'études peuvent être ouvertes en même temps¹⁻³.

La participation dans un essai clinique doit être proposée à tous les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, et en particulier dans les cas où les traitements standards sont peu efficaces ou toxiques¹⁻³.

Pour proposer un essai clinique, les médecins doivent connaître les critères d'inclusion qui sont disponibles auprès des centres ouverts ou sur le site web : www.clinicaltrials.gov¹⁻³.

Dans la mesure du possible, les patients ayant un cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode doivent être pris en charge dans les centres experts compte-tenu de la complexité des traitements et les possibilités d'essais cliniques prospectives¹.

L'analyse mutationnelle peut aider dans les choix thérapeutiques et/ou l'inclusion dans un essai clinique (NCCN).

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, 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):1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. doi:[10.1507/endocrj.EJ20-0025](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0025)

3. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. Published online December 2018:1429-1440.
doi:[10.6004/jnccn.2018.0089](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089)
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883.
doi:[10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)