

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des nodules thyroïdiens en 2019



Stéphane Bardet

Médecine nucléaire et UCP thyroïde

Centre François Baclesse

CAEN



Les nodules thyroïdiens sont fréquents

- Palpables (3-5%)
- Échographiques (40%)
- Autopsiques (>60%)

Les cancers sont rares

- 5% des nodules environ
- 1% des cancers en France
- 80 nouveaux cas/an en BN
- Généralement de bon pronostic

Les nodules autonomisés (prétoxiques ou toxiques)

- 5 à 10% des nodules environ
- Morbidité cardio-vasculaire

Nodule isolé (ou nodule dominant au sein d'une thyroïde/goitre multinodulaire)

Quelles questions se poser?

- ➔ Quel est le risque de malignité ?
- ➔ Le nodule est-il fonctionnel/autonomisé ?
- ➔ Y a-t-il une pathologie ou une dysfonction thyroïdienne associée ?

Quels nodules explorer?

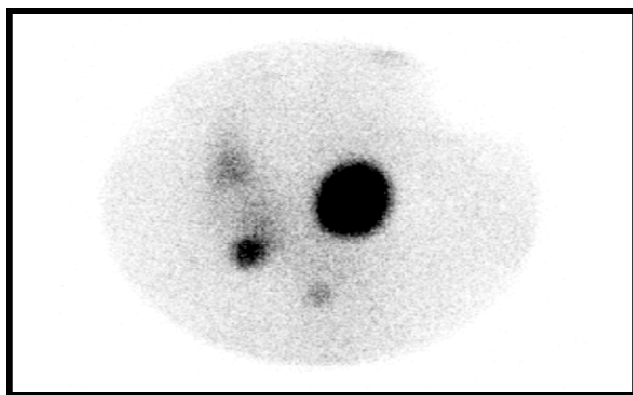
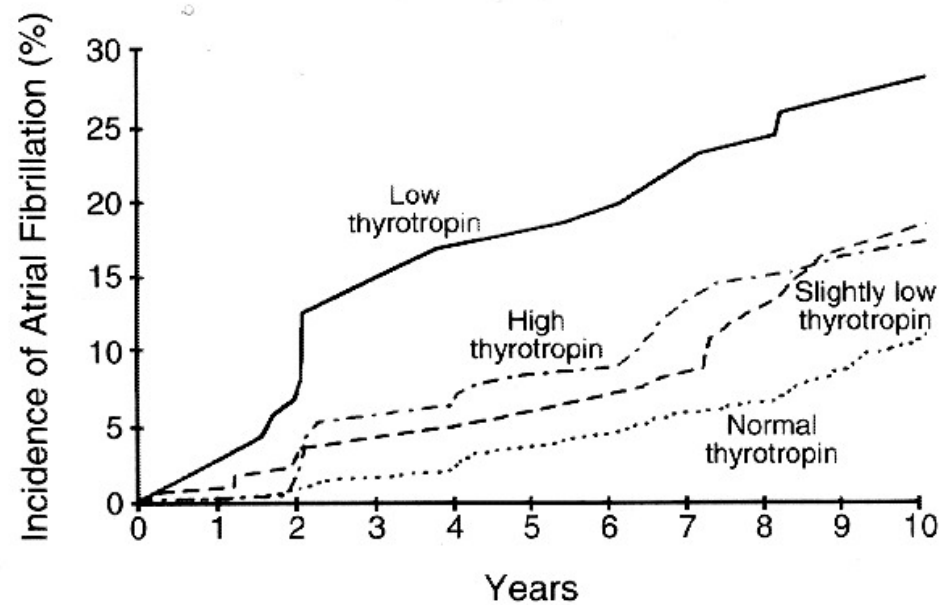
Ou quel nodule nécessite des explorations autres que cliniques?

- ➔ Nodule visible ou palpable (>15 mm) découvert par le patient ou lors d'un examen clinique
- ➔ Nodule de découverte fortuite, >10-15 mm, avec des signes échographiques douteux ou hypermétaboliques au TEP scan
- ➔ TSH basse: Rechercher un (des) nodule(s) toxique(s)

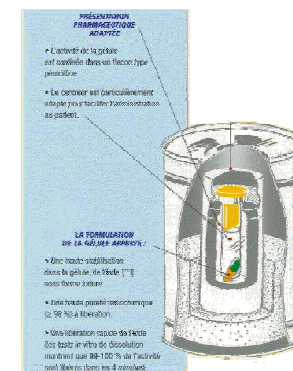
Sawin et al NEJM 1994.

	TSH
Low	<0,1
Slightly low	0,1 à 0,4
normal	0,4 à 5
High	>5

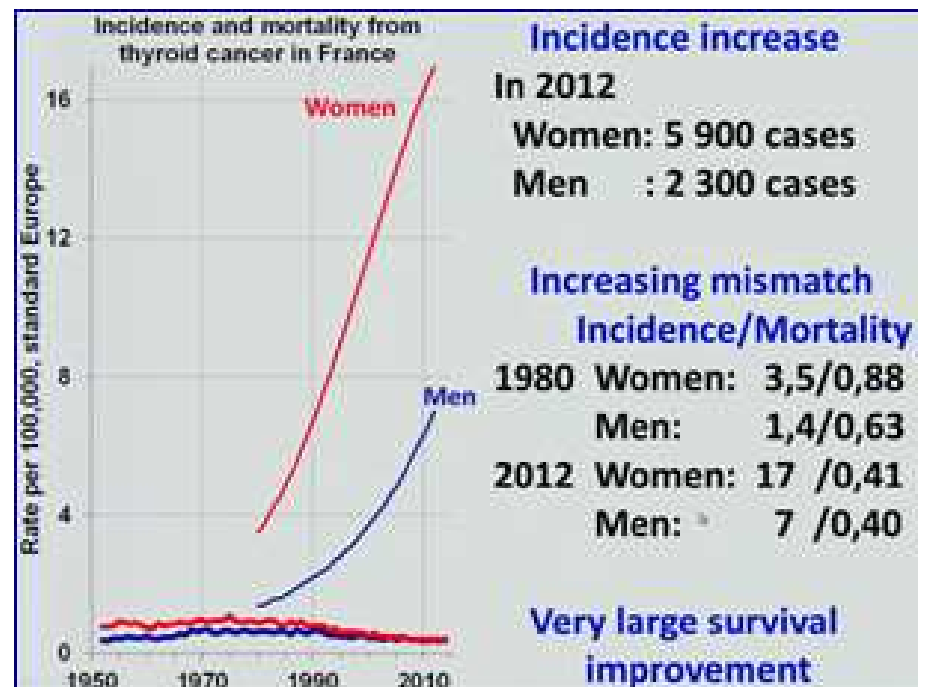
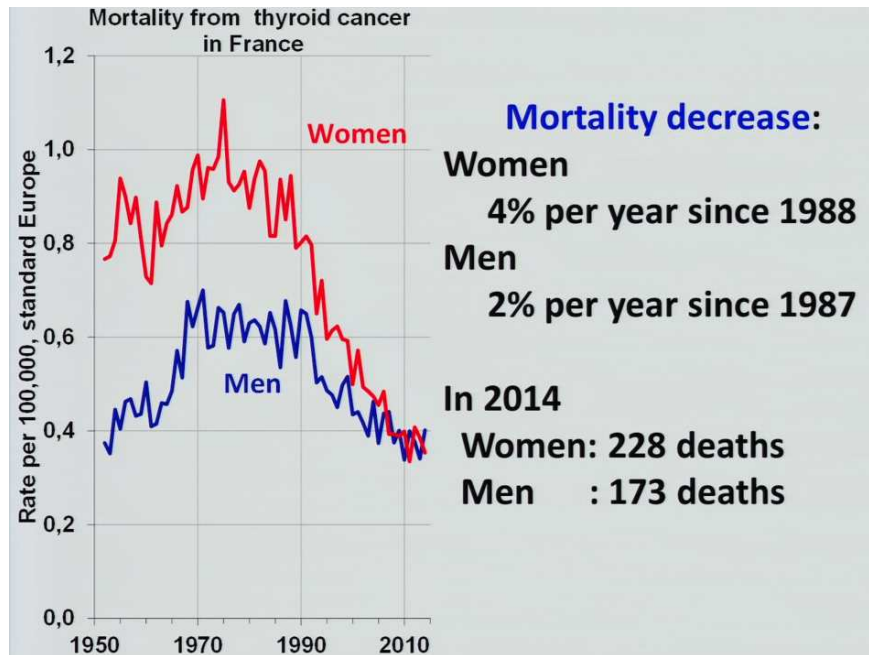
2007 patients > 60 ans suivis pendant 10 ans



I131

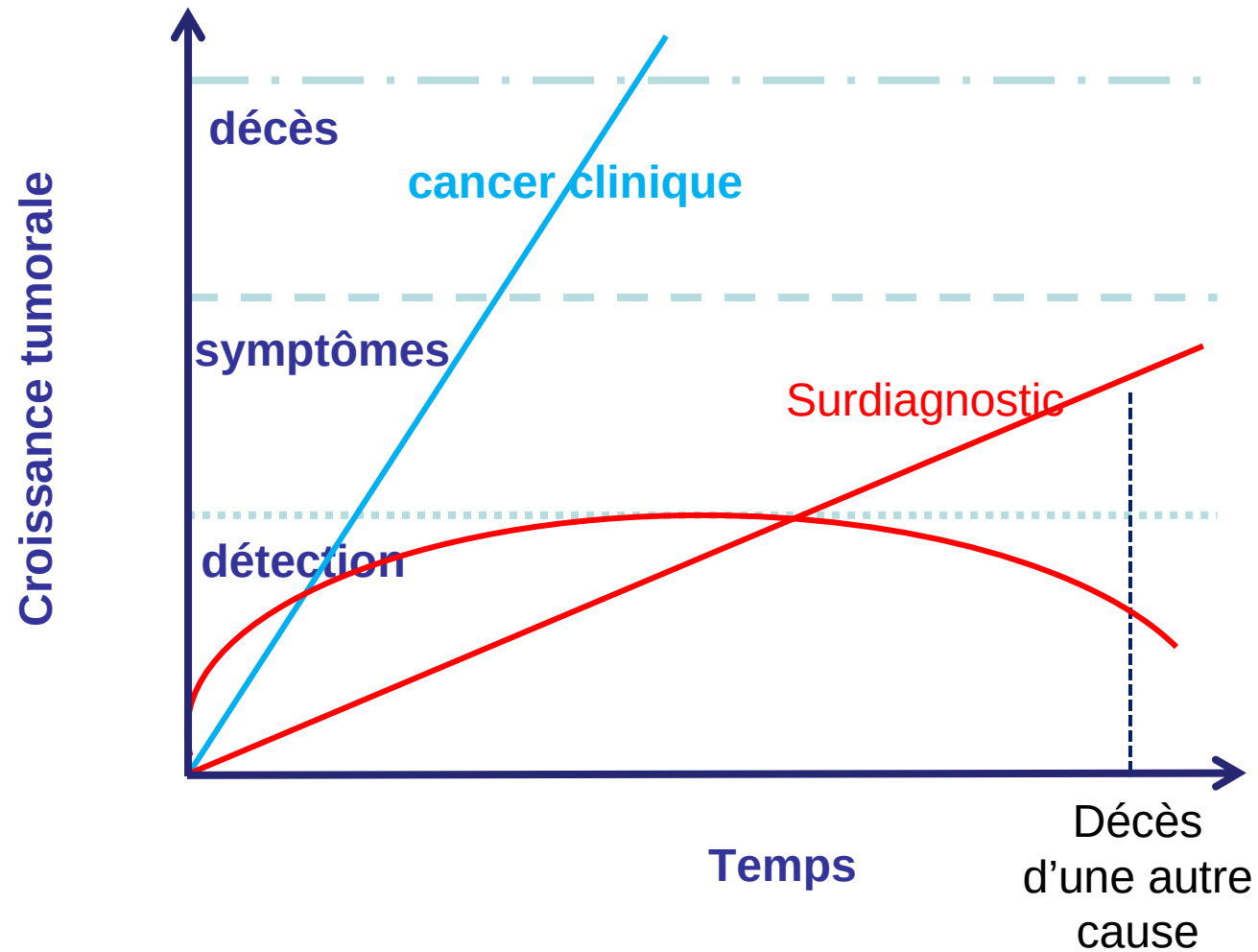


Eviter le surdiagnostic des microcarcinomes



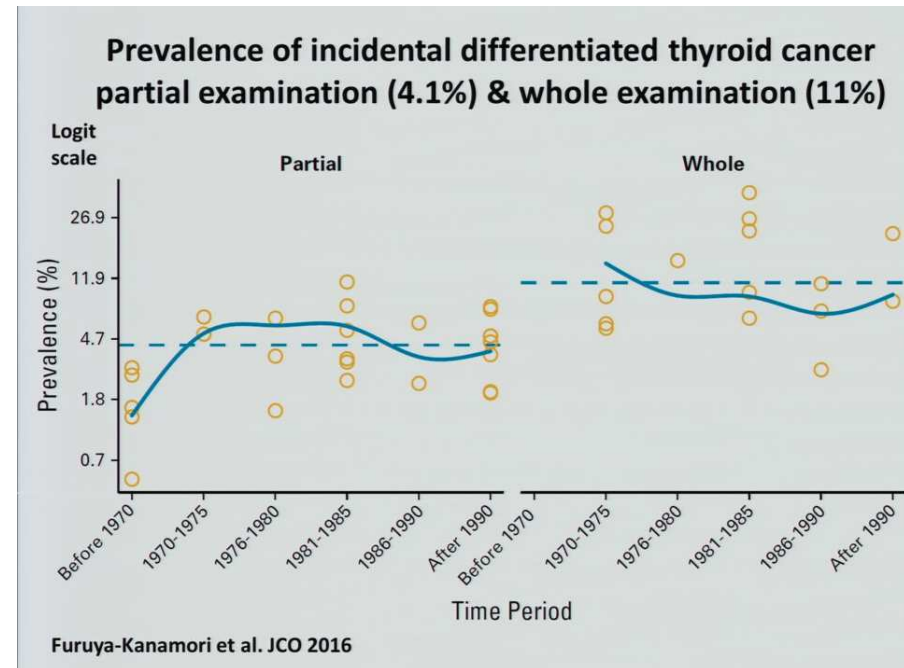
A partir d'un exposé de C Hill - Journée de IGR 2016

Le surdiagnostic



Necessary causes of overdiagnosis

- A reservoir of clinically silent thyroid cancers
- Availability of tests to detect these cancers: ultrasound screening and fine needle aspiration biopsy, CT scan, MRI



France, women

Thyroid Cancers attributable to overdiagnosis

Period	Number	Proportion (%)
1988-92	3 961	(48%)
1993-97	8 926	(77%)
1998-02	14 180	(79%)
2003-07	18 560	(84%)
Total	45 627	(76%)

Conséquences du surdiagnostic

Surestimation de l'incidence de la maladie

Surestimation des bénéfices du traitement

Décalage croissant entre l'incidence et la mortalité

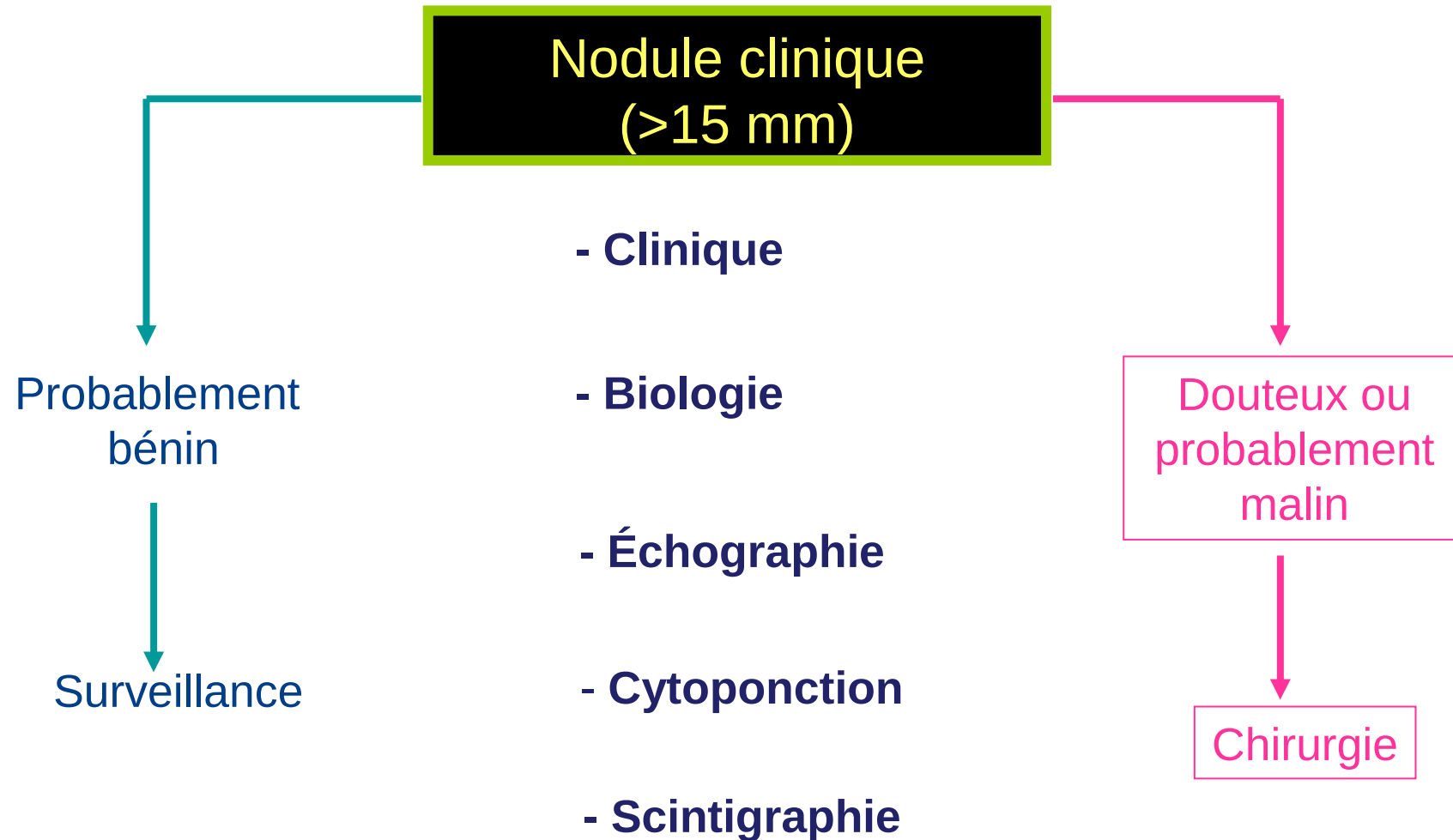
Transforme un individu sain en un patient

- Source d'anxiété

- exposé à des traitements (chir, ttt hormonal)

- possibles difficultés, notamment pour obtenir des prêts/assurances

La perversité du surdiagnostic est que le patient est reconnaissant



EXAMEN CLINIQUE



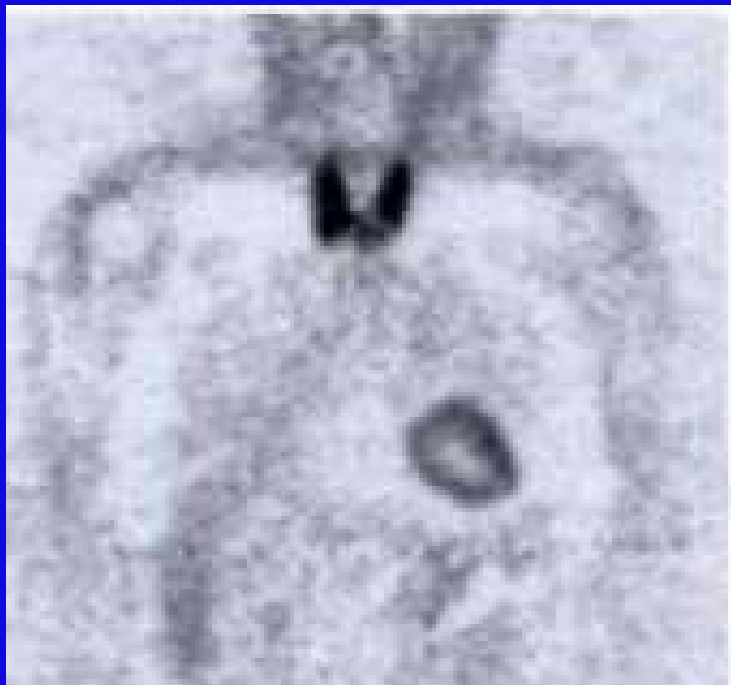
Clinique



K thyroïdien

- Age < 20 ans
- Sexe masculin
- ATCDS : Radiothérapie externe, K familiaux thyroïdiens
- Nodule : ferme, voire dur, fixé aux plans profonds
- Adénopathies cervicales
- Signes compressifs : voix bitonale
- Contexte:
 - Basedow et nodule froid
 - Incidentalome TEP

TEP FDG et incidentalomes thyroïdiens

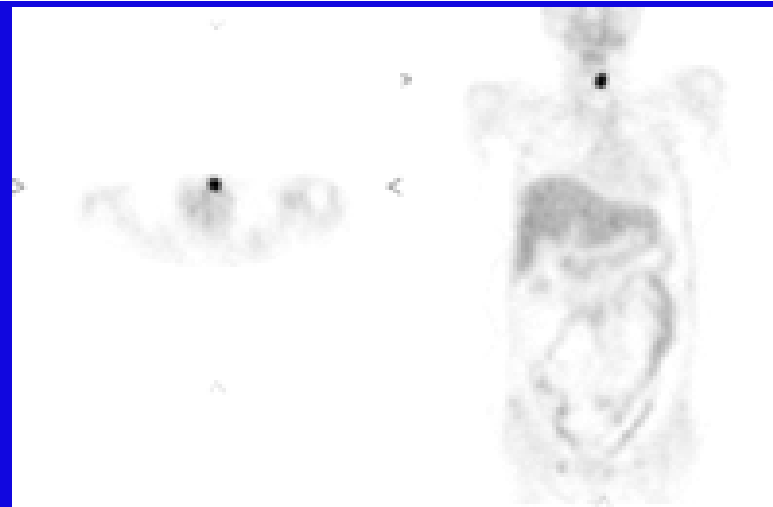


Hypermétabolisme
diffus

Thyroidite chronique autoimmune

Incidentalomes thyroïdiens

Hypermétabolisme focal



Réf.	Nombre de patients TEP	« Incidentalomes » n (%)	K de la thyroïde %
Kang 2003	1330	29 (2,2 %)	27%
Cohen 2003	4525	102 (2,3 %)	47 %
Choi 2006	1763	70 (4 %)	39%
Chu 2006	6241	76 (1,2 %)	29%
Are 2007	8800	263 (2,9 %)	42%
	22659	540 (2,4%)	Risque de 20-25%

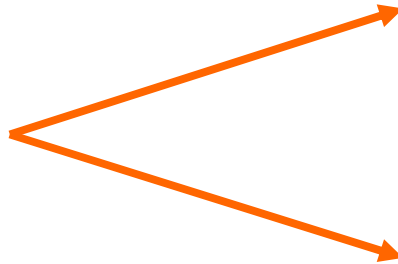
Biologie

INDISPENSABLE



TSH

A DISCUTER



Calcitonine

Anti TPO
Anti Thyroglobuline

A EVITER



Thyroglobuline

Classification échographique des nodules thyroïdiens

- Standardisation de la description des nodules
- Estimation du risque de malignité
- Guider l'indication de la cytoponction (taille, critères écho)

Échographie

- ➔ **2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.** Thyroid Volume 26, Number 1, 2016

Classification ATA

- ➔ **European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS.** Eur Thyroid J 2017;6:225–237

Classification EU-TIRADS

- ➔ **Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography** Eur J Endocrinology 2013;168 :649-655

Classification F-TIRADS

Description des nodules

SIGNES CARDINAUX

- Forme
- Contours
- Échogénicité
- Microcalcifications

Score TIRADS /
ATA

SIGNES ACCESSOIRES

- Échostructure
- Halo
- Macrocalcifications
- Vascularisation
- Granulations
colloïdales
- Extension extra
thyroïdienne

Modulent le risque SANS le modifier

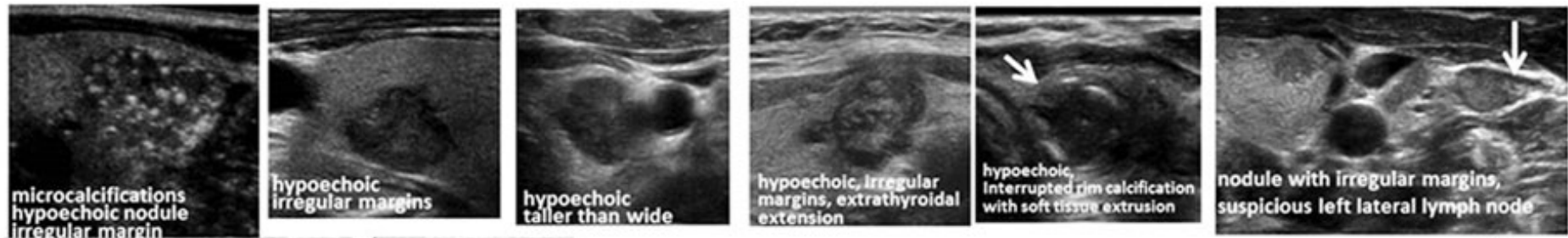
Classification ATA

TABLE 6. SONOGRAPHIC PATTERNS, ESTIMATED RISK OF MALIGNANCY, AND FINE-NEEDLE ASPIRATION GUIDANCE FOR THYROID NODULES

<i>Sonographic pattern</i>	<i>US features</i>	<i>Estimated risk of malignancy, %</i>	<i>FNA size cutoff (largest dimension)</i>
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥ 1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥ 1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥ 1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥ 2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b

Classification ATA

Suspicion élevée de cancer



<i>Sonographic pattern</i>	<i>US features</i>	<i>Estimated risk of malignancy, %</i>	<i>FNA size cutoff (largest dimension)</i>
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm

Classification ATA

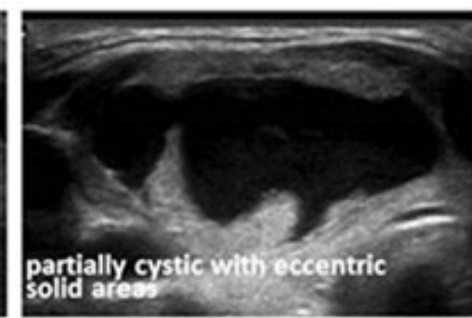
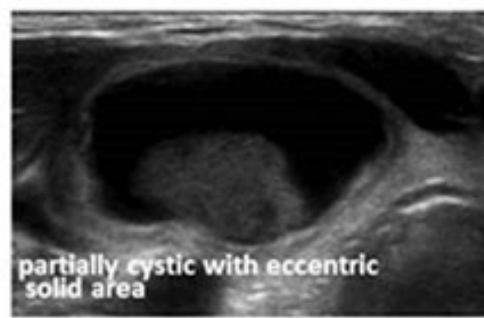
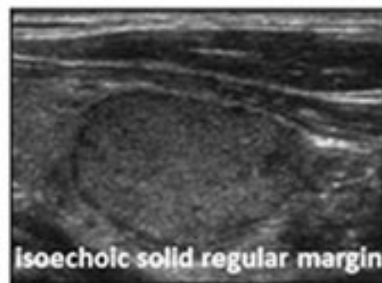
Suspicion intermédiaire de cancer



Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥ 1 cm
------------------------	--	-------	------------------------------

Classification ATA

Faible suspicion de cancer



Low suspicion

Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, **without** microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.

5–10

Recommend FNA at ≥ 1.5 cm

Classification ATA

Très faible suspicion de cancer



Very low suspicion

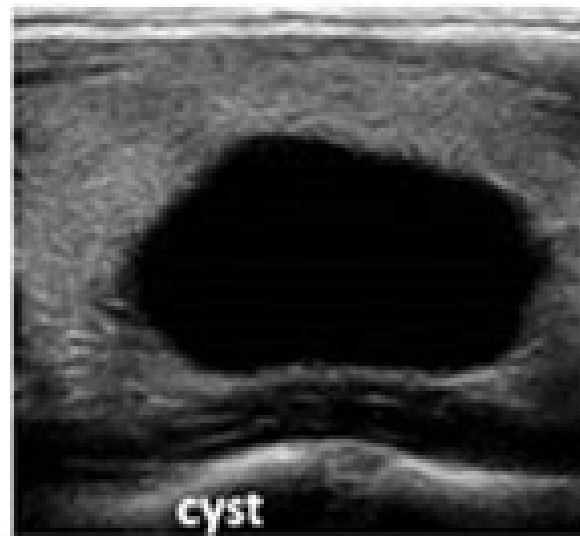
Spongiform or partially cystic nodules *without* any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns

<3

Consider FNA at ≥ 2 cm
Observation without FNA is also a reasonable option

Classification ATA

Aspect bénin



Benign

Purely cystic nodules (no solid component)

<1

No biopsy^b

Classification EU-TIRADS

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	$\cong 0$
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

Classification F-TIRADS

ASPECTS SUSPECTS

Le signe le plus péjoratif l'emporte

FORTEMENT SUSPECT

- Plus épais que large
- Contours irréguliers
- Microcalcifications
- Fortement hypoéchogène
- Indice de rigidité anormal

- 3 à 5 signes et/ou
 - adénopathie(s)
- TIRADS 5**

- 1 ou 2 signes
 - pas d'adénopathie
- TIRADS 4B**

FAIBLEMENT SUSPECT

- Aucun des cinq signes forts
- Modérément hypoéchogène

TIRADS 4A

ASPECTS BENINS

TRES PROBABLEMENT BENIN

- Iso ou hyperéchogène
- Aucun signe de suspicion

TIRADS 3

BENIN

- Kyste simple
- Nodule spongiforme
- White knight
- Macrocalcification isolée

TIRADS 2

Cytoponction

Fonction du contexte clinique, de l'échographie et de la taille du nodule

Opérateur et cytologistes entraînés

Avant le geste, expliquer au patient les résultats attendus de la cytologie

Technique

- Echoguidée
- Patient allongé, pas d'anesthésie locale
- Aiguille 25G, simple capillarité, recueil sur lame ou en milieu liquide

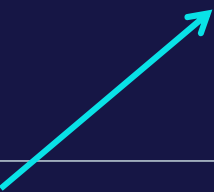
CYTOLOGIE : classification BETHESDA 2008

Classe	Risque de cancer (%)
Non satisfaisant pour le diagnostic (I)	?
Bénin (II)	< 1
Atypies de signification indéterminée (III)	5 - 10
Aspect de néoplasme vésiculaire ou à cell. oncocytaires (IV)	20 - 30
Cytologie suspecte de malignité (V)	50-75
Cytologie maligne (VI)	100

CYTOLOGIE : classification BETHESDA 2008

On refait la cytoponction:

- Quelque semaines après la première
- 1 an après



Non satisfaisant pour le diagnostic (I)	?
Bénin (II)	< 1
Atypies de signification indéterminée (III)	5 - 10
Aspect de néoplasme vésiculaire ou à cell. oncocytaires (IV)	20 - 30
Cytologie suspecte de malignité (V)	50-75
Cytologie maligne (VI)	100

CYTOLOGIE : classification BETHESDA 2008

Pas d'autre cytoponction (sauf écho très suspecte)
Surveillance clinique et échographique du nodule

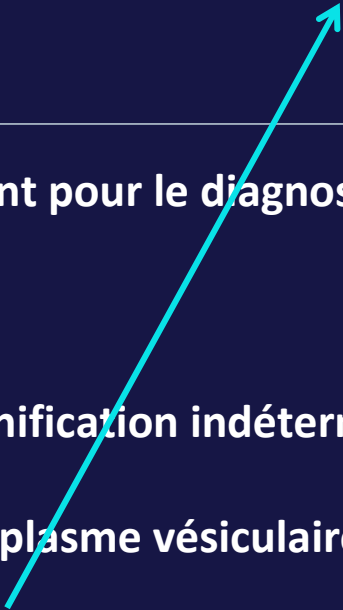


Non satisfaisant pour le diagnostic (I)	?
Bénin (II)	< 1
Atypies de signification indéterminée (III)	5 - 10
Aspect de néoplasme vésiculaire ou à cell. oncocytaires (IV)	20 - 30
Cytologie suspecte de malignité (V)	50-75
Cytologie maligne (VI)	100

CYTOLOGIE : classification BETHESDA 2008

Chirurgie:

- Possible lobectomie si V
- Plutôt thyroïdectomie totale si VI



Non satisfaisant pour le diagnostic (I)	?
Bénin (II)	< 1
Atypies de signification indéterminée (III)	5 - 10
Aspect de néoplasme vésiculaire ou à cell. oncocytaires (IV)	20 - 30
Cytologie suspecte de malignité (V)	50-75
Cytologie maligne (VI)	100

CYTOLOGIE : classification BETHESDA 2008

Chirurgie ou surveillance
Intérêt d'autres investigations



Non satisfaisant pour le diagnostic (I)	?
Bénin (II)	< 1
Atypies de signification indéterminée (III)	5 - 10
Aspect de néoplasme vésiculaire ou à cell. oncocytaires (IV)	20 - 30
Cytologie suspecte de malignité (V)	50-75
Cytologie maligne (VI)	100

Cytologie indéterminée

25% des résultats cytologiques

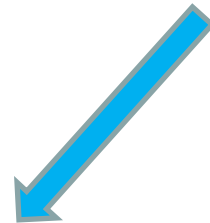
Risque de cancer d'environ 15%



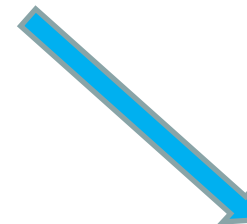
Beaucoup de chirurgies inutiles a posteriori



Comment affiner l'orientation diagnostique?



Imagerie



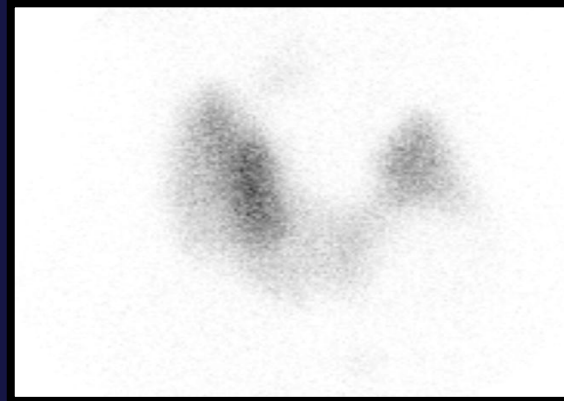
Analyse moléculaire dans le liquide de cytoponction

Scintigraphie au ^{99m}Tc

Risque K

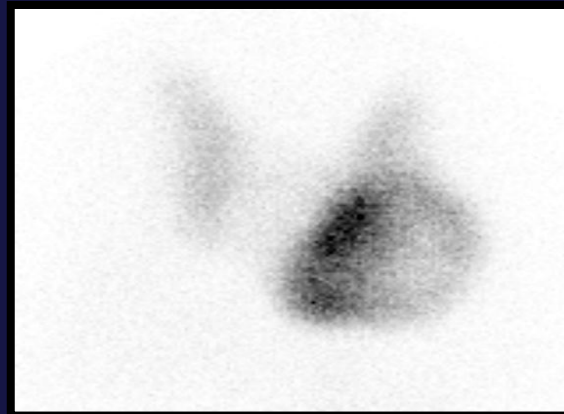
Hypofixant

Captation
du nodule



Plus élevé

Hyperfixant

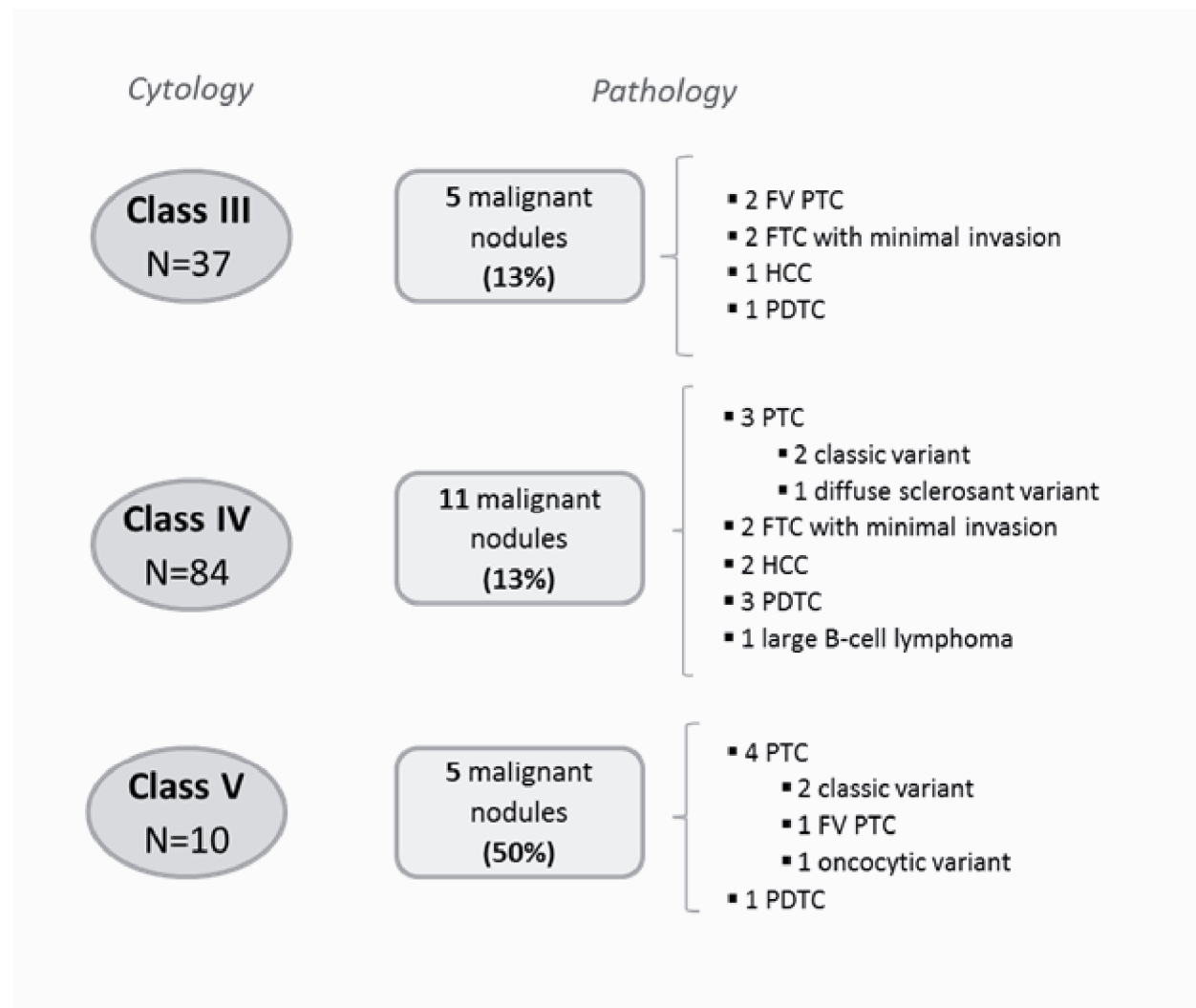


Très faible

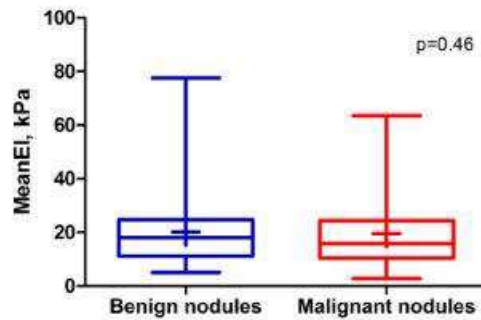
Evaluation de l'élastographie et de l'analyse moléculaire dans les nodules à cytologie indéterminée: Etude SWEETMAC (Caen – Paris)

131 patients

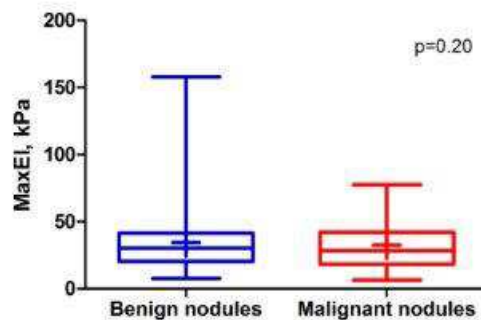
Taille: 30 mm (15-71)



A



B



C

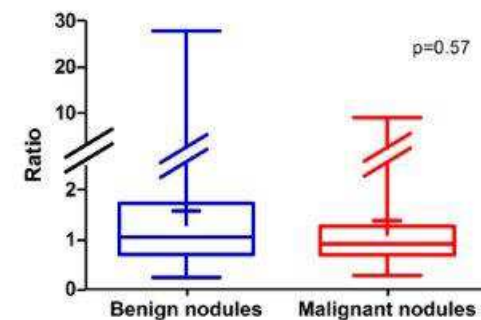


TABLE 2. US CHARACTERISTICS OF NODULES

	All nodules (n=131)	Benign nodules (n=110)	Malignant nodules (n=21)	p-Value
Maximal diameter (mm)				0.32
Median (range)	30 (15–71)	29 (15–71)	38 (15–55)	0.26
15–25 mm	46 (35)	39 (35)	7 (33)	
25–40 mm	47 (36)	42 (38)	5 (24)	
>40 mm	38 (29)	29 (27)	9 (43)	
Echostructure				0.83
Solid	94 (72)	78 (71)	16 (76)	
Mixed	36 (27)	31 (28)	5 (24)	
Spongiform	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
Echogenicity				0.24
Hyperechoic	3 (2)	2 (2)	1 (5)	
Isoechoic	67 (51)	58 (53)	9 (43)	
Mildly hypoechoic	52 (40)	41 (37)	11 (52)	
Markedly hypoechoic	9 (7)	9 (8)	0 (0)	
Shape				1.00
Round/oval	126 (96)	105 (95)	21 (100)	
Taller than wide	5 (4)	5 (5)	0 (0)	
Margins				0.12
Smooth	126 (97)	107 (98)	19 (90)	
Spiculated or irregular	4 (3)	2 (2)	2 (10)	
Microcalcifications	21 (16)	17 (15)	4 (19)	0.76
Vascularization				0.13
Avascular	10 (8)	8 (7)	2 (10)	
Corbelled	44 (34)	41 (37)	3 (14)	
Mixed	73 (56)	58 (53)	15 (71)	
Moderate intra-nodular	2 (2)	1 (1)	1 (5)	
Intense intra-nodular	2 (2)	2 (2)	0 (0)	
2015 ATA class				0.72
Low/very low suspicion	64 (48)	55 (50)	9 (43)	
Intermediate suspicion	44 (34)	35 (32)	9 (43)	
High suspicion	23 (18)	20 (18)	3 (14)	
French TIRADS class				0.49
Class 2 or 3	58 (44)	50 (45)	8 (38)	
Class 4A	36 (27)	28 (25)	8 (38)	
Class 4B or 5	37 (28)	32 (29)	5 (24)	
EU-TIRADS class				0.81
Class 3	52 (40)	45 (41)	7 (33)	
Class 4	33 (25)	27 (25)	6 (29)	
Class 5	46 (35)	38 (34)	8 (38)	

US, ultrasound; TIRADS, Thyroid Imaging Reporting and Data System; ATA, American Thyroid Association.

TCGA Network Study of Papillary Thyroid Carcinomas (n=402)

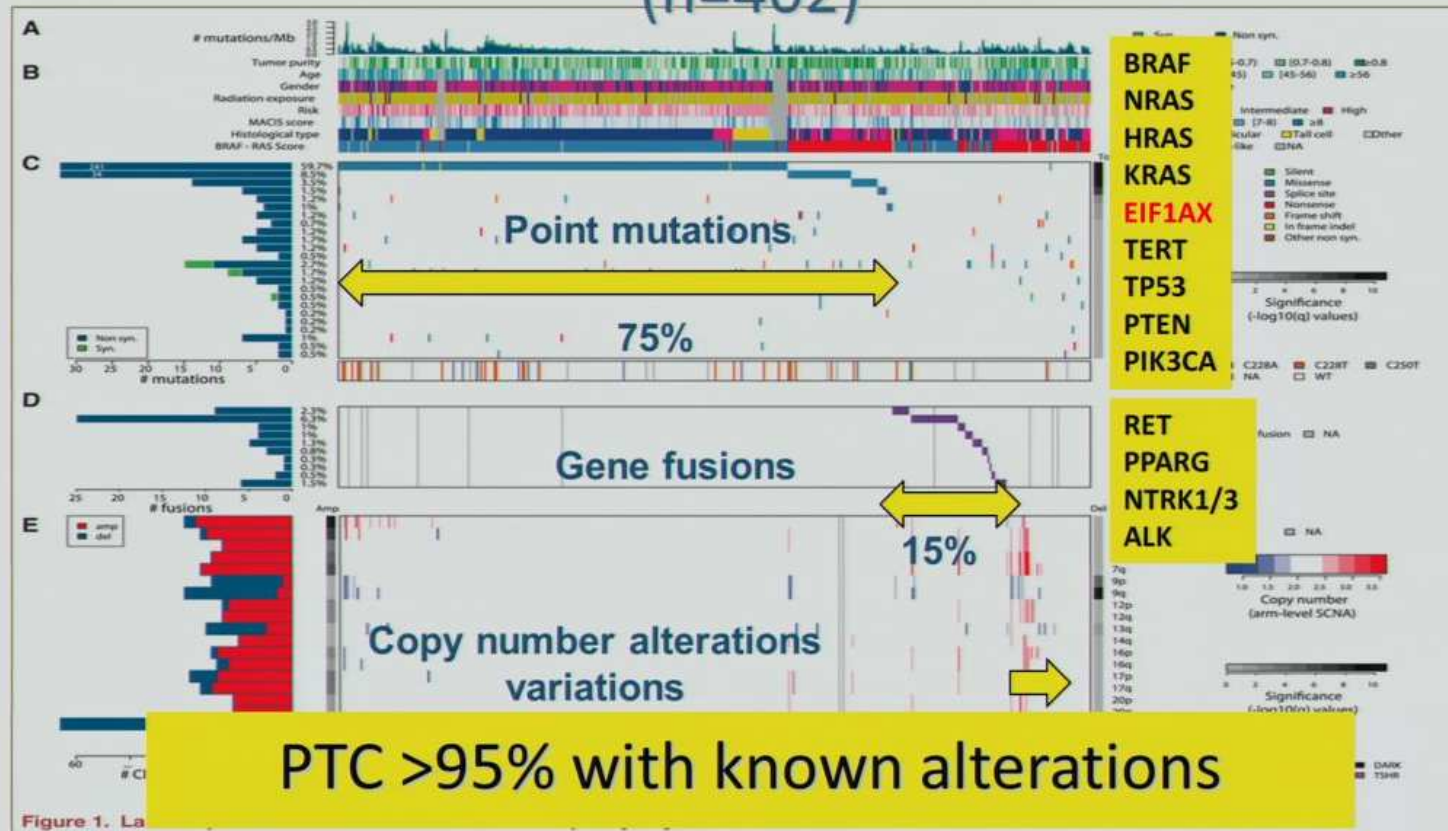


Figure 1. La

Giordano T et al, Cell, 2014; 159:679-90

Evaluer les performances d'un panel de 7 anomalies moléculaires dans le liquide de cytoponction de nodules à cyto indéterminée.

- mutations BRAF et RAS
- Rearrangements RET/PTC
- Rearrangements PAX8/PPAR γ

	Age (yr)	Sex (F/M)	Bethesda	Pathology	Mutation/rearrangement
Malignant nodules with molecular abnormalities					
1	42	F	III	FTC with minimal invasion	<i>NRAS</i>
2	60	F	III	HCC	<i>PAX8/PPARγ</i>
3	32	F	III	FVPTC	<i>NRAS and KRAS</i>
4	54	F	IV	HCC	<i>PAX8/PPARγ</i>
5	49	F	IV	Classic PTC	<i>BRAF</i>
6	64	F	IV	PDTC	<i>NRAS</i>
7	42	F	IV	Classic PTC	<i>BRAF</i>
8	37	F	IV	FTC with minimal invasion	<i>NRAS</i>
9	51	M	V	Classic PTC	<i>BRAF</i>
10	49	F	V	Classic PTC	<i>BRAF</i>
Malignant nodules without molecular abnormality					
11	47	F	III	PDTC	
12	63	F	III	FVPTC	
13	39	F	IV	Diffuse sclerosing PTC	
14	68	M	IV	PDTC	
15	83	M	IV	PDTC	
16	36	F	IV	HCC	
17	77	M	IV	Large B-cell lymphoma	
18	36	F	IV	FTC minimal invasion	
19	76	F	V	FVPTC	
20	59	F	V	Oncocytic PTC	
21	80	F	V	PDTC	
Benign nodules with molecular abnormalities					
22	48	F	III	Follicular adenoma	<i>NRAS</i>
23	47	F	IV	Follicular adenoma	<i>RET/PTC3</i>
24	38	F	IV	Follicular adenoma	<i>HRAS</i>
25	52	F	IV	Follicular adenoma	<i>HRAS</i>
26	39	F	IV	Follicular adenoma	<i>HRAS</i>

submitted

	All n=131		Bethesda III/IV n=121		Bethesda V n=10	
	<u>Estimate</u>	95% CI	<u>Estimate</u>	95% CI	<u>Estimate</u>	95% CI
<u>True prevalence</u>	16	[10-23]	13	[8-21]	50	[19-81]
<u>Sensitivity</u>	48	[26-70]	50	[25-75]	40	[5-85]
<u>Specificity</u>	95	[90-99]	95	[89-98]	100	[48-100]
<u>Positive predictive value</u> (PPV)	67	[38-88]	62	[31-86]	100	[16-100]
<u>Negative predictive value</u> (NPV)	91	[84-95]	93	[86-97]	62	[24-91]

La chirurgie : quand ?

- ➔ **OUI** si probabilité forte de malignité (classe VI ou V)
- ➔ **NON** si cytologie bénigne (classe II)
- ➔ **A discuter**
 - ➔ si cytologie indéterminée (III ou IV) en fonction des autres critères cliniques ou paracliniques, et de l'évolutivité du nodule
 - ➔ si cytologie non significative (I) à 2 reprises en fonction des autres critères cliniques ou paracliniques, et de l'évolutivité du nodule
 - ➔ si cytologie bénigne (classe II) mais nette augmentation de taille +/- gène cervicale

Chirurgie thyroïdienne

Nodule dominant avec une
cytologie indéterminée (III, IV ou V)



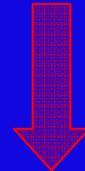
Lobectomie sous extemporanée



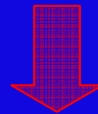
Extempo
négative



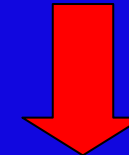
STOP



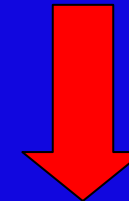
Extempo
douteuse



Curage
récurrentiel
homolateral

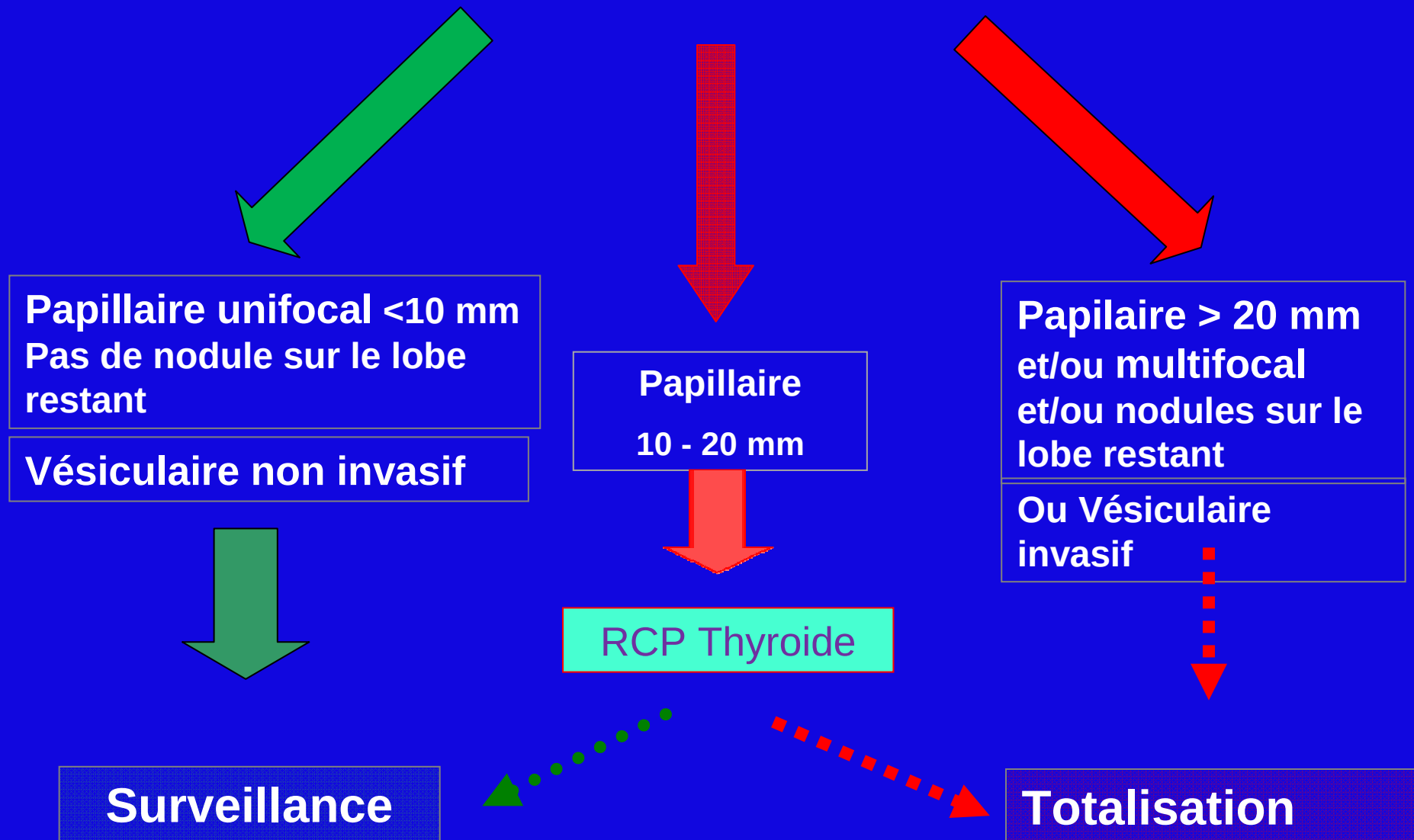


Extempo
positive



Thyroidectomie
totale
+ curage GG selon
le protocole en
cours

Cancer différencié à l'histologie définitive non suspecté en extemporané lors de la lobectomie initiale



Doit-on opérer les cancers papillaires centimétriques N0, cytologiquement prouvés?

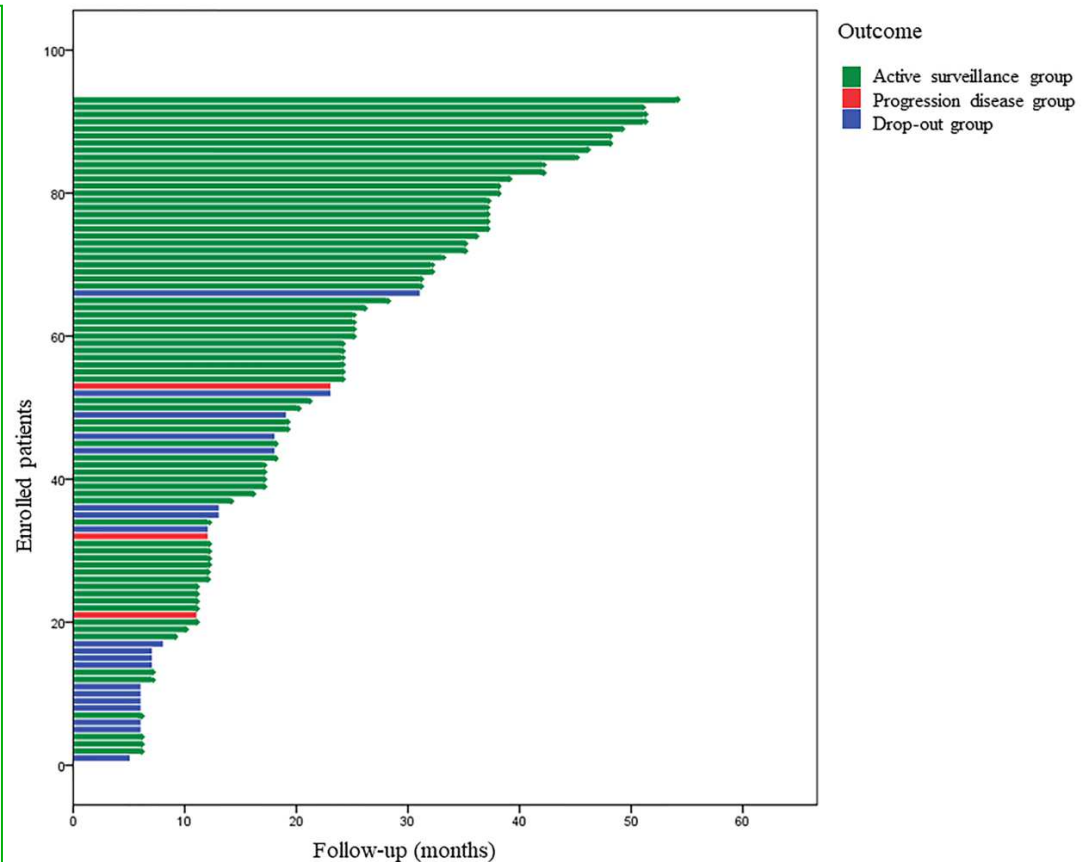
Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at one single Italian center. Molinaro E et al . JCEM 2019

185 patients éligibles
Nodules <13 mm en echo

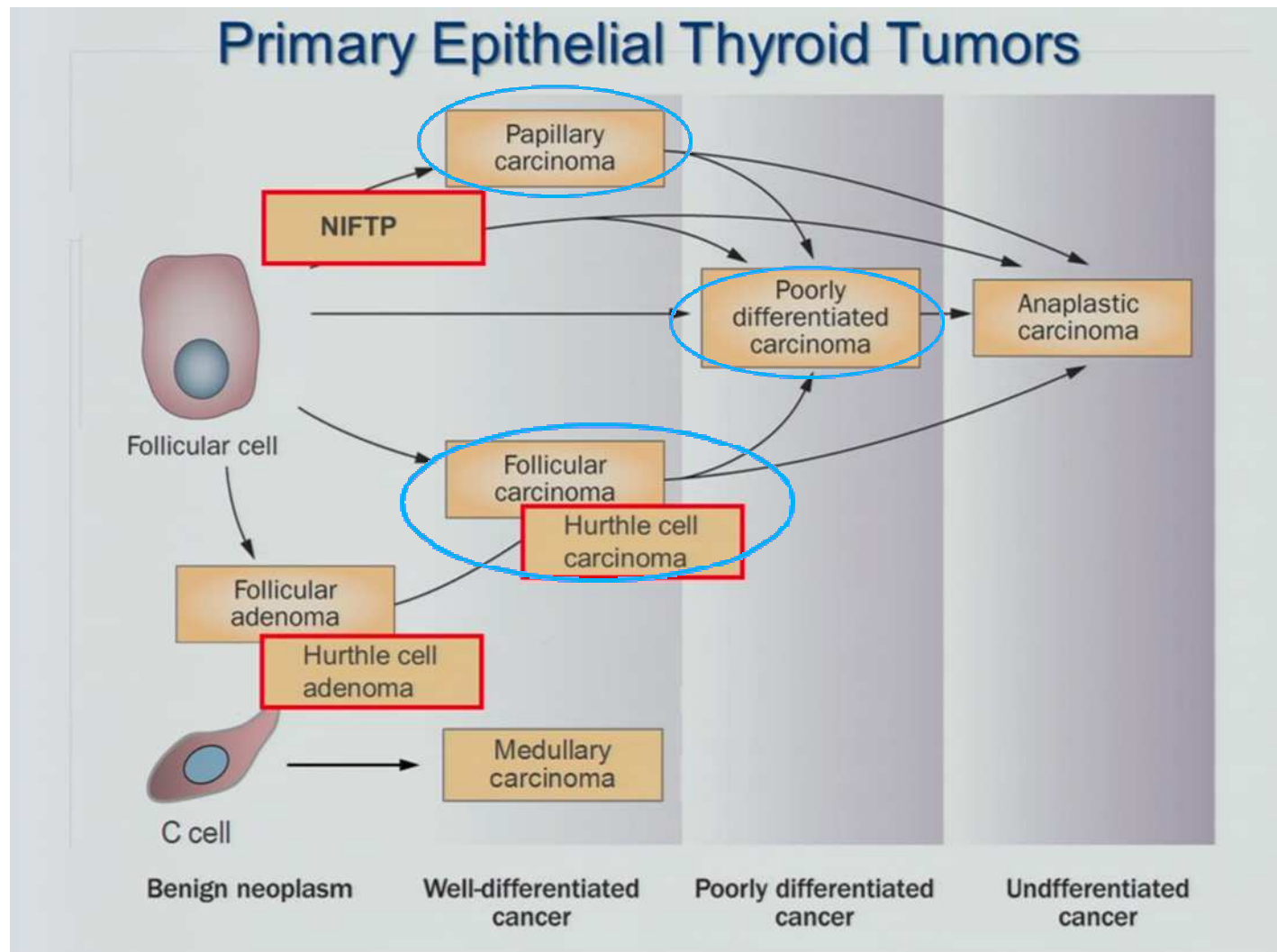
50% (93/185) acceptent la surveillance active.

3 patients /93, (3%) présentent une progression à 12 et 23 mois (2 avec une augmentation de taille du nodule de plus de 3 mm, le 3eme avec l'apparition d'ADP) et sont opérés, sans évolution défavorable.

19 patients (20%) décident de se faire opérer sans qu'il y ait de progression.

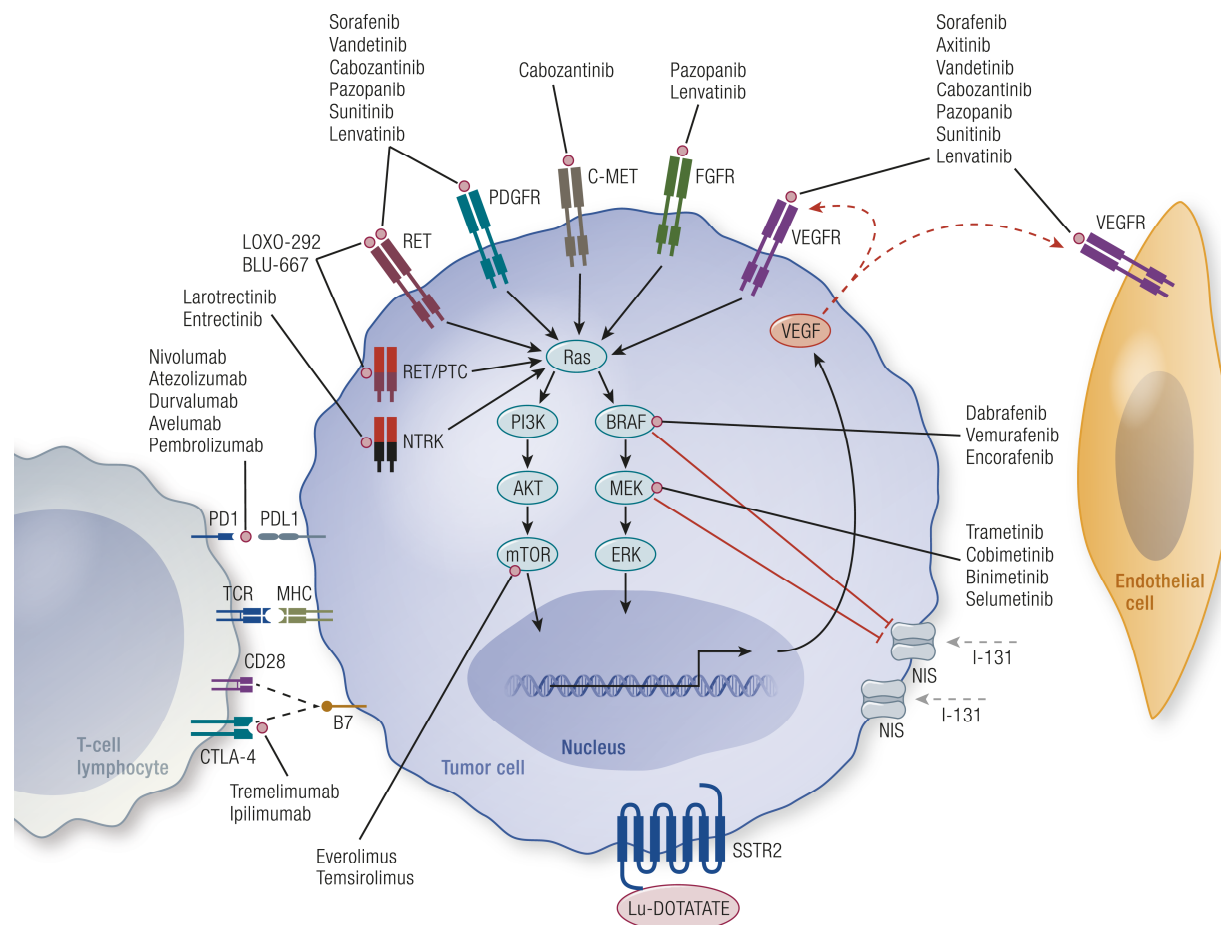


HISTOLOGIE: la nouvelle classification OMS (2017)



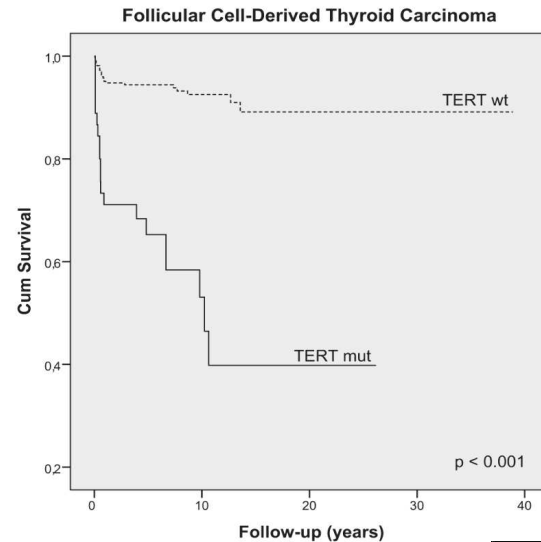
NIFTP: non invasive follicular tumor with papillary like nuclear features (= Papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé)

Figure 1. Upregulation of the MAPK pathway in tumor cells leads to proliferation and progression of thyroid cancer. ...



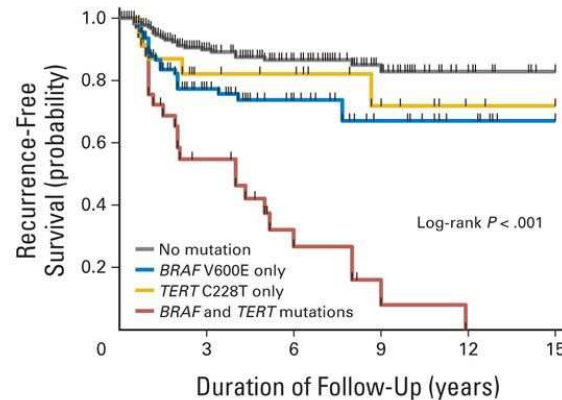
Altérations moléculaires: rôle pronostique

A



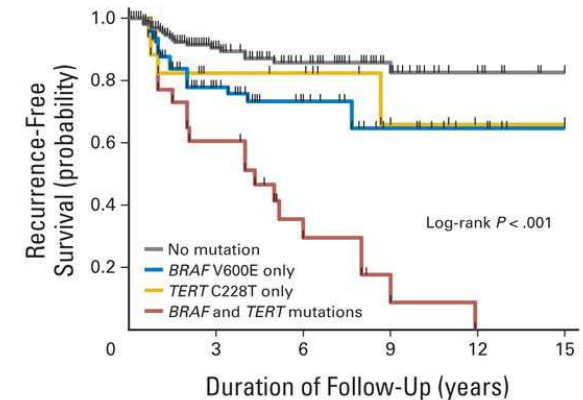
Melo et al . Thyroid 2017

A



No. at risk	287	130	85	42	14	5
No mutation	287	130	85	42	14	5
<i>BRAF</i> V600E only	159	55	32	20	12	5
<i>TERT</i> C228T only	26	15	13	8	3	2
<i>BRAF</i> and <i>TERT</i> mutations	35	14	6	2	0	0

B



No. at risk	200	92	56	30	12	4
No mutation	200	92	56	30	12	4
<i>BRAF</i> V600E only	136	46	26	15	9	5
<i>TERT</i> C228T only	19	11	10	5	2	2
<i>BRAF</i> and <i>TERT</i> mutations	28	14	6	2	0	0

Xing et al. JCO 2014

Classifications pronostiques

Risque de mortalité

TNM / AJCC, 8eme édition 2017

Risque de maladie persistante ou
récidivante

Recommandations ATA 2015

		TNM 2010	TNM 2017
T	T1a	T ≤ 1 cm	T ≤ 1 cm*
	T1b	T > 1 cm et ≤ 2 cm	T > 1 cm et ≤ 2 cm*
	T2	T > 2 cm et ≤ 4 cm	T > 2 cm et ≤ 4 cm*
	T3	T > 4 cm et / ou extension extra thyroïdienne minime quelle que soit la taille tumorale (tissu adipeux et/ou muscles sternothyroïdiens)	T > 4 cm (T3a) ou avec extension aux muscles péri-thyroïdiens (T3b)*
	T4a	Tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent
	T4b	Tumeur avec extension extra thyroïdienne avec invasion du fascia pré-vertébral, engainement de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra thyroïdienne et invasion du fascia pré-vertébral, engainement de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire**	Pas d'envahissement ganglionnaire**
	Nx	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)
	N1a	Envahissement ganglionnaire secteur VI (central)	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (central) ou du secteur VII (médiastinal supérieur)
	N1b	Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou médiastinal	Envahissement ganglionnaire secteur latéral (secteur I-V)
M	M0	Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance
	M1	Métastase à distance	Métastase à distance

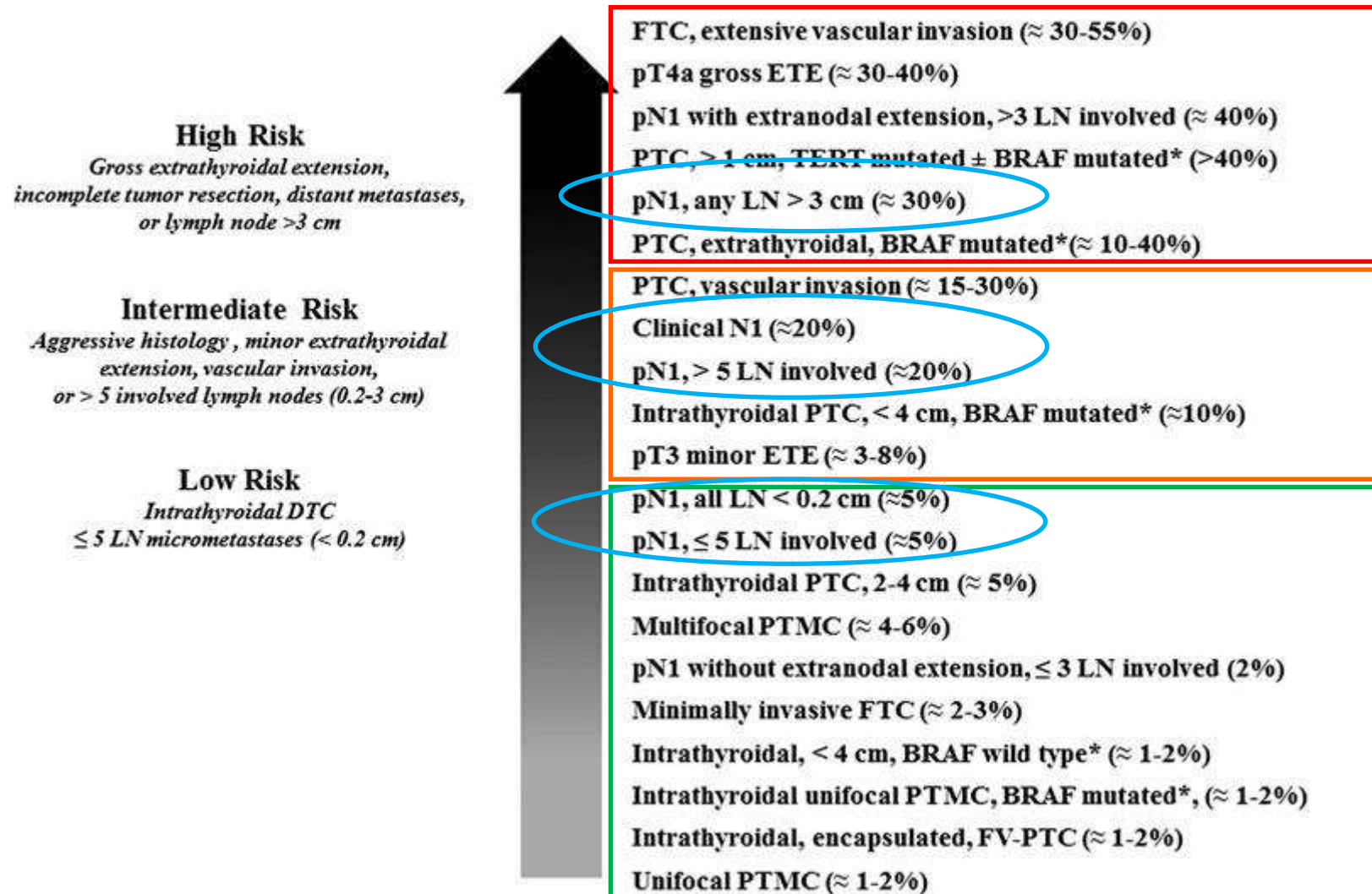
* Les extensions microscopiques au tissu adipeux ne sont plus prises en compte

**on demande usuellement, bien que ce critère ne soit pas obligatoire, 6 ganglions analysables négatifs pour statuer sur un statut N0 ; dans le cas contraire, le statut est Nx

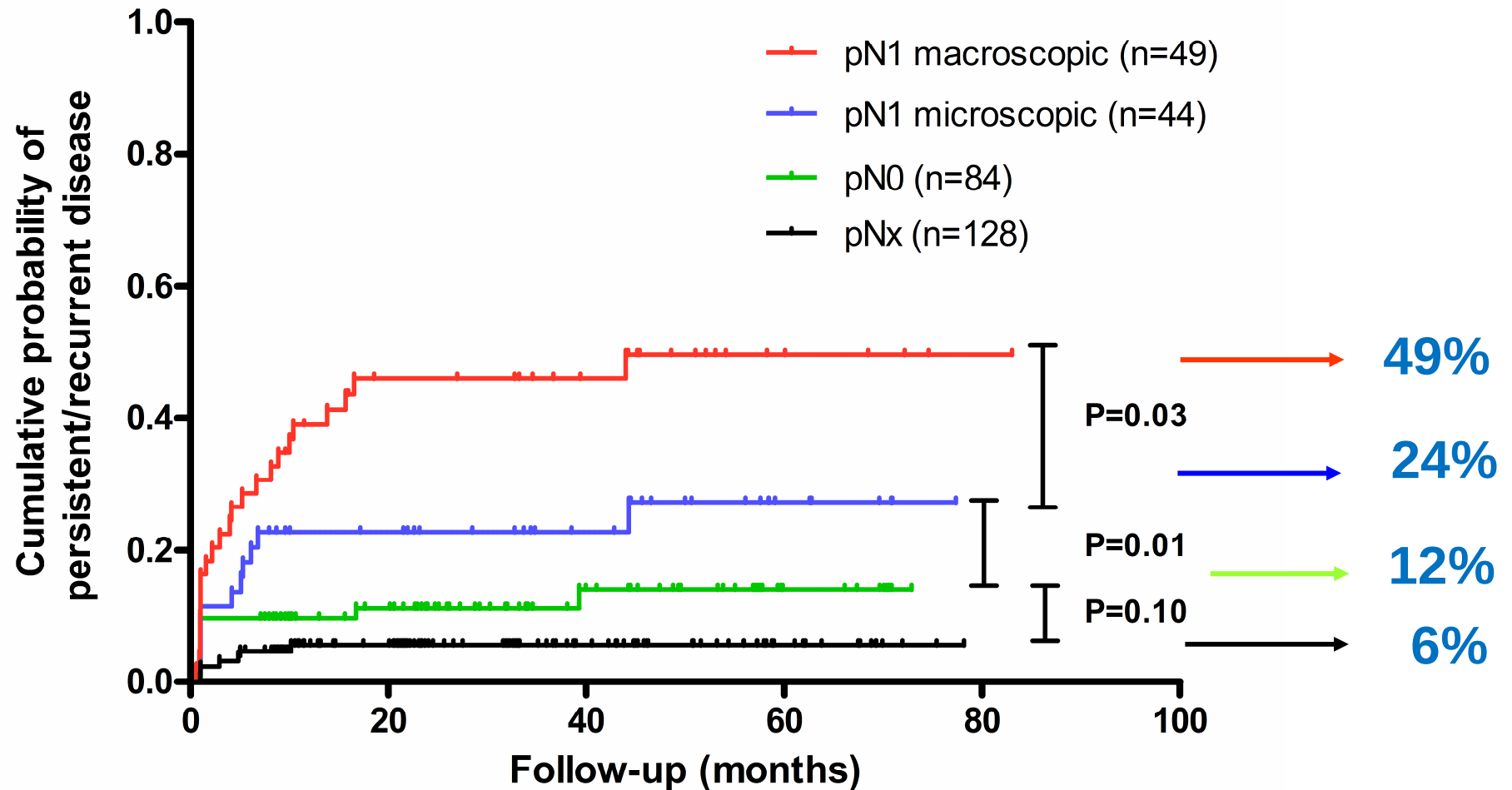
Stratification du risque de récurrence selon ATA 2015

Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)



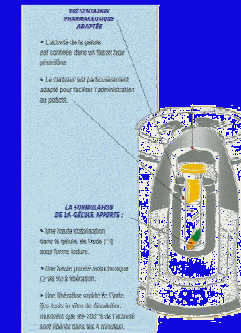
Risque de maladie persistante ou récidivante



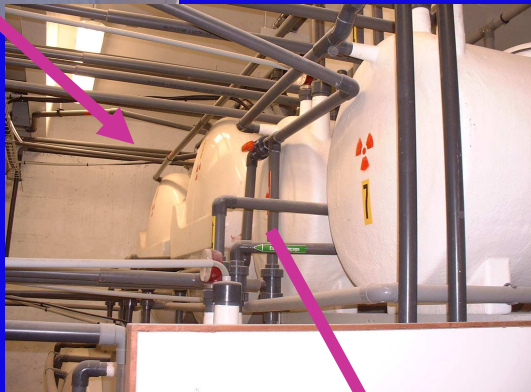
Rôle du traitement I131 après thyroïdectomie totale

- **Effet d'ablation** du reliquat thyroïdien normal post-chirurgical permettant de rendre le taux de Tg indétectable et facilitant la surveillance ultérieure.
- **Effet adjuvant** : irradier et détruire d'éventuelles résidus tumoraux microscopiques dans le cou ou à distance
- **Effet thérapeutique** : traiter une maladie métastatique connue

ADMINISTRATION I131



Stimulation endogène (arrêt des HT)
ou exogène (TSH recombinante)



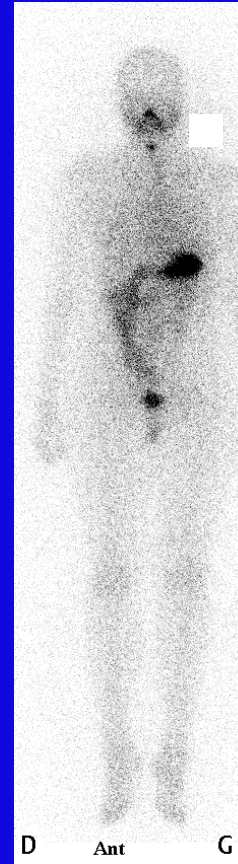
égout

Activité faible: 1.1 GBq (30 mCi)

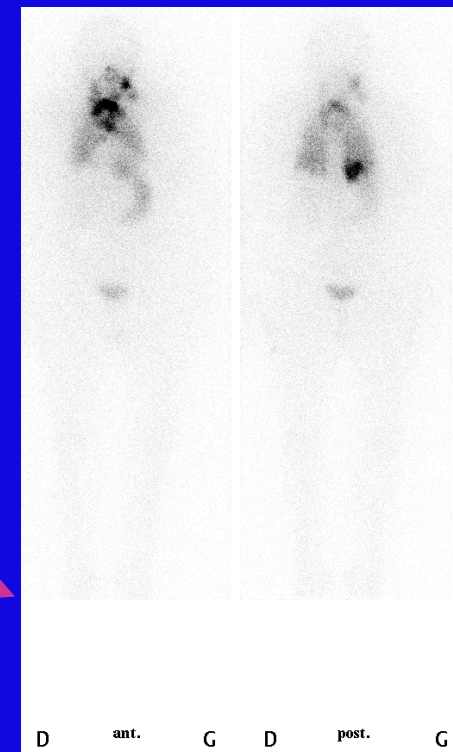
Activité élevée: 3.7 GBq (100 mCi)

POST-THERAPEUTIC SCINTIGRAPHY

NORMAL
SCINTIGRAPHY



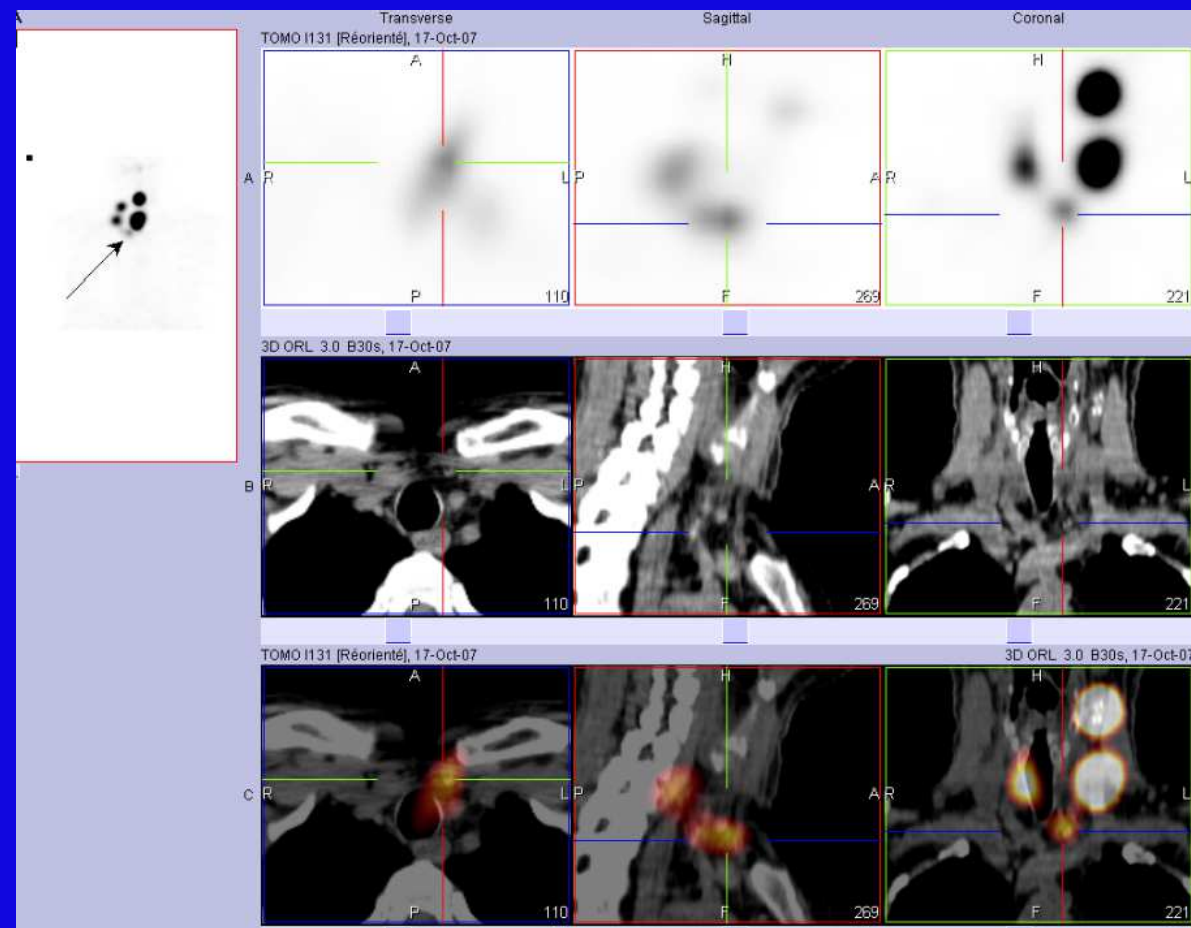
ABNORMAL
SCINTIGRAPHY



Corps entier



camera
SPECT-CT



Risk stratification according to ATA 2015

ATA low risk

Papillary thyroid cancer (with all of the following):

- No local or distant metastases
- All macroscopic tumor has been resected
- No tumor invasion of loco-regional tissues or structures
- The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)
- If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan
- No vascular invasion
- Clinical N0 or <5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)

Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer

Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion,

Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAFV600E mutated (if known)

¹³¹I non recommandé en routine

ATA intermediate risk

Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)

RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan

Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)

Papillary thyroid cancer with vascular invasion

Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension

Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and BRAFV600E mutated (if known)

¹³¹I à discuter en ft bilan post-op, faible activité

ATA high risk

Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)

Incomplete tumor resection

Distant metastases

Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases

Pathologic N1 with any metastatic lymph node >3 cm in largest dimension

Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)

¹³¹I recommandé, forte activité

Reco SFMN/SFE/AFCE/SFORL/SFP/SFBC. Zerdoud, Annals of endocrinol 2017

Présentation TNM	Indication I131 Activité, préparation
FAIBLE RISQUE	
pT1a unifocal ou pT1a multifocal (somme ≤ 1 cm), sans EET, N0/Nx NIFTP < 4 cm	NON
pT1am (somme > 1 cm), ou pT1b unifocal N0/Nx sans EET, FTC pT2/pT3a sans embole vasculaire ou NIFTP > 4 cm	OPTIONNEL faible activité, rhTSH
PTC pT2 N0/Nx, sans EET FTC bien différencié pT2/pT3a avec angio-invasion minime < 4 emboles pT1a/pT1b N0/Nx/N1a M0/Mx avec atteinte ganglionnaire minime (< 5 ggs métastatiques, < 2 mm) et/ou EET	OUI faible activité, rhTSH
RISQUE INTERMEDIAIRE	
Atteinte ganglionnaire limitée (≤ 5 gg+ < 2 mm)	
OUI Faible ou forte activité, rhTSH.	
Atteinte ganglionnaire intermédiaire (cN0, ≤ 5 gg+, 2 à 10 mm)	
OUI Faible ou forte activité, rhTSH ou défreinage	
Atteinte ganglionnaire importante (cN1, > 5 gg+, 10 à 30 mm)	
OUI <u>forte</u> activité, rhTSH ou défreinage	
HAUT RISQUE	
Résection incomplète pT3b tous N (pT3b de 2017, pT4, tous N N1 > 30 mm Invasion vasculaire > 4 emboles pour les FTC et PTC M1	OUI Forte activité, défreinage

Patients présentant un cancer différencié de la thyroïde et un risque intermédiaire de maladie persistante/récurrente
traités par thyroïdectomie totale (RO) ± curage ganglionnaire répondant aux critères suivants:

- Carcinome papillaire sans sous-types agressifs ou folliculaire bien-différencié (<4 embolies vasculaires) ou à cellules de Hürthle
- T1b/T2 avec un envahissement extra-thyroïdien minime et/ou ganglionnaire microscopique, 2-10 mm, sans rupture capsulaire
- Echographie cervicale post-opératoire (4-10 semaines) normale; pas de métastases à distance connue
- Traitement par LT4 depuis au moins 6 semaines

Groupe I131

RANDOMISATION

1:1, stratifiée sur le centre
6-10 semaines après la chirurgie

Groupe SUIVI-GUIDE

Dans les 2 mois post-randomisation
Traitement I131 systématique

- 3.7 GBq après rhTSH
- Scintigraphie post-thérapeutique

Dans les 2 mois post-randomisation
Bilan post-opératoire

- Dosage TSH, Tg/LT4, rhTSH sTg, TgAb
- Scintigraphie diagnostique

Dans les 2 mois suivant le bilan post-opératoire:

• Pas de traitement I131

si Tg/LT4 ≤ 1 et rhTSH-sTg ≤ 10 ng/mL et scintigraphie diagnostique normale

• 1.1 GBq après rhTSH

si Tg/LT4 > 1 ou rhTSH-sTg > 10 ng/mL et scintigraphie diagnostique normale

• 3.7 GBq après rhTSH

si ganglion(s) iodofixant(s) sur la scintigraphie diagnostique sans métastase à distance

• 3.7 GBq sous défreinage hypophysaire

si métastase à distance sur la scintigraphie diagnostique.

Suivi jusqu'à 5 ans

Traitement supplémentaire (I131, chirurgie, autre) au choix de l'investigateur en cas de suspicion de maladie persistante ou progressive:

- Lésions iodofixantes sur la 1ère scintigraphie post-thérapeutique
- Evolution anormale du taux de Tg sous LT4 :
 - Persistance d'un taux de Tg élevé (>1 ng/mL) après le traitement initial
 - Apparition d'un taux de Tg > 1 ng/mL (en l'absence de TgAb), confirmé par un dosage réalisé 6 ± 1 mois plus tard
- En cas de TgAb négatifs à l'inclusion, apparition de TgAb positifs confirmés par un dosage réalisé 6 ± 1 mois plus tard
- Mise en évidence de métastases ganglionnaires ou à distance

OBJECTIF PRINCIPAL :
Taux de réponse excellente à 3 ans

Visite à 1 an
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

Visite à 2 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4

Visite à 3 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

Visite à 5 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

Visite à 1 an
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

Visite à 2 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4

Visite à 3 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

Visite à 5 ans
TgAb, TSH
Tg/LT4 + écho

■ En cas de TgAb positifs à l'inclusion, contrôle 6 mois plus tard avec la même méthode de dosage:

- Si TgAb positifs avec augmentation significative de leur titre (>50% par rapport à l'inclusion), **traitement I131 (3.7 GBq après rhTSH)**
- Si TgAb négatifs, **pas de traitement I131** et dosage des TgAb à 1 an puis annuellement
- Si TgAb positifs avec titre stable (augmentation ou diminution d'au plus 50% par rapport à l'inclusion) ou avec diminution significative du titre (>50% par rapport à l'inclusion), contrôle des TgAb à 1 an. Si TgAb négatifs à 1 an, **pas de traitement I131** et dosage annuel des TgAb. Si persistance de TgAb positifs, décision de traitement (I131 ou suivi) au choix de l'investigateur selon la cinétique du titre des TgAb.

Nodule(s)
thyroïdien(s)



RCP



REFLEXION MULTIDISCIPLINAIRE

Chirurgien
Anapath
Endocrinologue
Médecin nucléaire
Radiologue
Oncologue
Radiothérapeute

....

Rythme/contenu surveillance

ation?

s options
s avec le patient

31 ou
surveillance active

9-12 mois après I131

Dosage de thyroglobuline (Tg) sous traitement hormonal
(+ Ac AntiTg, FT4, TSH)

Echographie cervicale

Tg <0,2 ng/ml
Anti Tg négatifs
Echo cou N
=
REPONSE
EXCELLENTE

GUERISON PROBABLE
Suivi annuel sous tt hormonal
Tg, AntiTg, FT4, TSH

TSH entre 0,5 et 2 µU/ml
Médecin traitant après 5 ans

Tg 0,2 à 1 ng/ml
et/ou AntiTg +
et/ou Echo
douteuse =
REPONSE
INDETERMINEE

SURVEILLANCE

Tg >1 ng/ml
et/ou Echo cou +
=
REPONSE
INCOMPLETE

MALADIE RESIDUELLE
IMAGERIE

TSH <0,5 U/ml

Surveillance et TTT
spécialisée

MALADIE RESIDUELLE OU RECIDIVANTE

Maladie locoregionale

Adénopathies (cou, mediastin)
Loge thyroïdienne

Métastases à distance

Poumon, Os,
foie, cerveau

I131-avides dans 60 % des cas

Imagerie
anatomique

ECHO
ADP cou

SCANNER
ADP Mediastin
Poumon
os

IRM
os
cerveau
foie

Imagerie
fonctionnelle

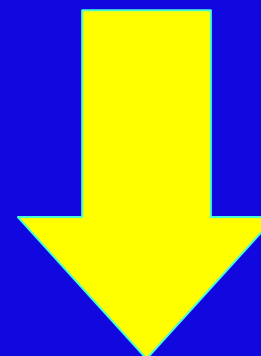
I131
Post -
thérapeutique

TEP-FDG
Tg↑ /I131
negative

PRISE EN CHARGE EN FONCTION DE

- Lésions I131 avides ou réfractaires
- Lésions isolées or multiples
- Lésions lentement ou rapidement évolutives
- Masse tumorale, faible ou élevée
- Lésions potentiellement dangereuses
- Age, comorbidité
- Souhait du patient
- Analyse moléculaire (BRAF, RAS, RET, ALK, NTRK)
- Possibilités thérapeutiques (essais thérapeutique)

RCP
régionale
ou nationale
TUTHYREF



Surveillance active or traitement

TRAITEMENTS LOCAUX

ADP



Chirurgie

(+/- irradiation externe)

Lésions osseuses



Chirurgie

irradiation externe

Thermoablation

Cimentoplastie

Nodules pulmonaires



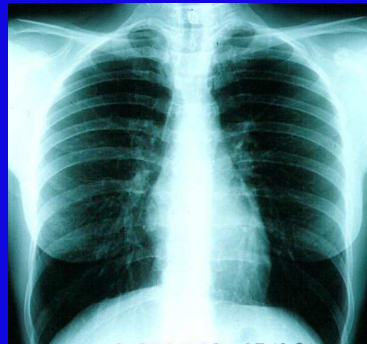
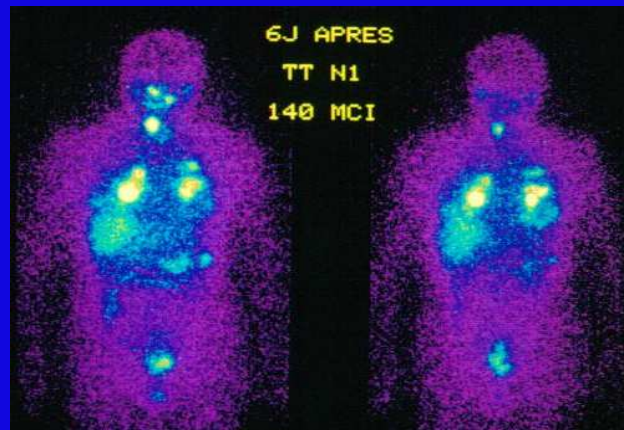
Thermoablation

Irradiation stéréotaxique

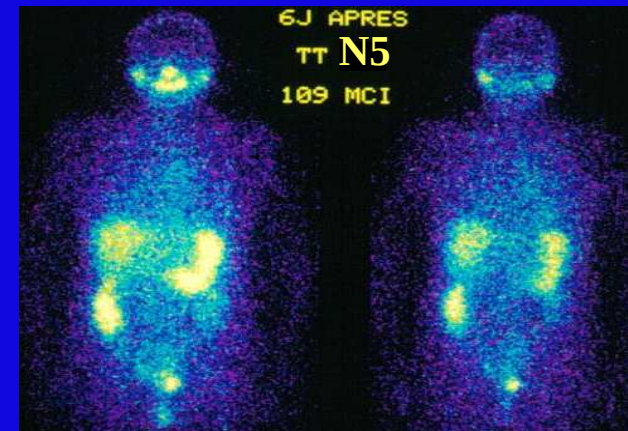
I131 et métastases pulmonaires

Très efficace si miliaire ou micronodules

Janvier 95 - TG = 177 ng/ml

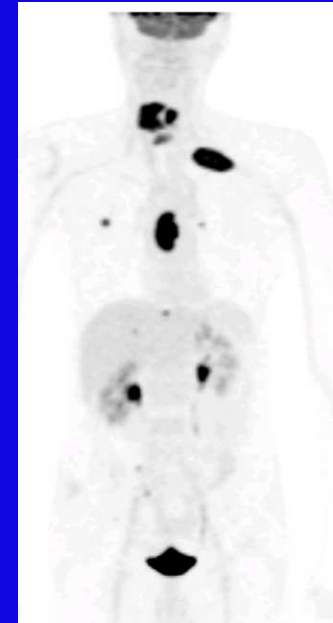


Juin 97 - TG = 5

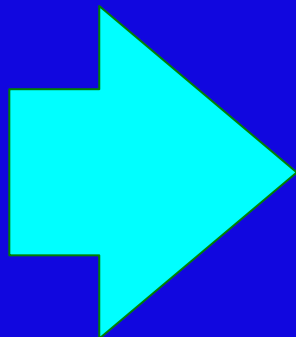


Lésions réfractaires à I131

- patients âgés et tumeurs peu différenciées
- habituellement FDG avides
- métastases variées :ADP, poumon, os...
- macrométastases
- lésions progressives

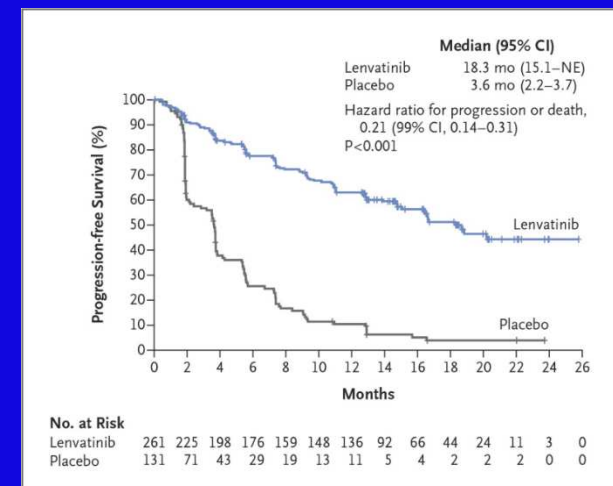


FDG PET



Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

- Lenvatinib
- Pazopanib
- Sorafenib

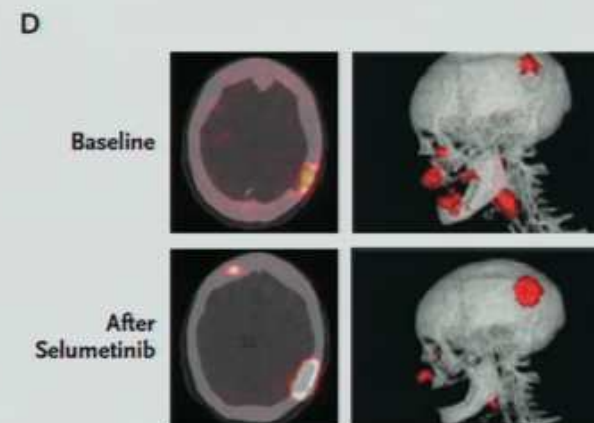
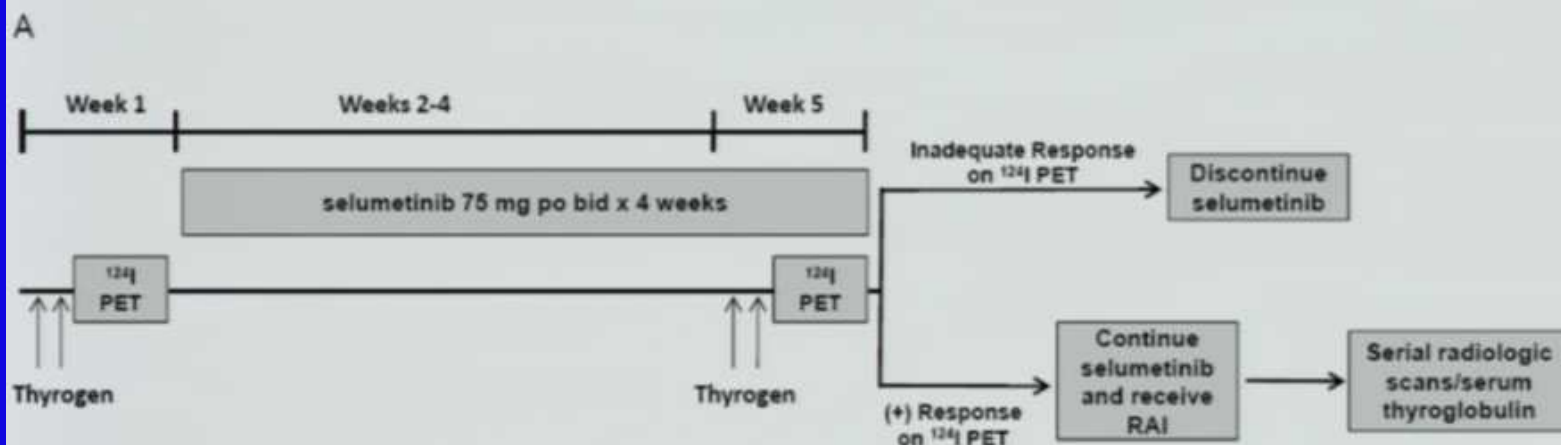


Schlumberger et al NEJM 2015

ALTERATION MOLECULAIRE	TYPE DE CANCER	THERAPIE CIBLEE
BRAFv600	Papillaire, anaplasique	Vémurafenib Dabrafénib/Trametinib
RET	Papillaire, Medullaire	Inhibiteurs spécifiques de RET – Loxo-292 (selpercatinib) Blue- 669 (pralsetinib)
NTRK1/3	Papillaire	Larotrectinib
ALK	Papillaire, peu différencié, anaplasique	Crizotinib, ceritinib

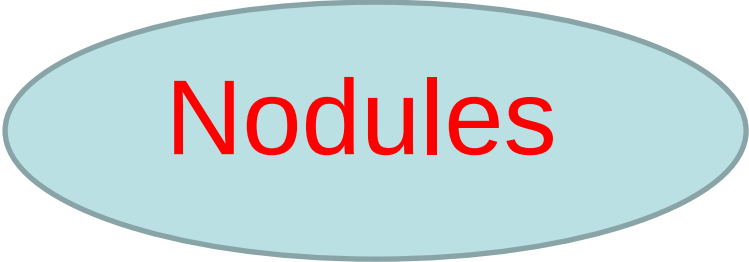
Protocoles de redifferentiation

Treatment with RAI after anti MEK (selumetinib)



Ho et al. 2013

Messages



Nodules

- Eviter le surdiagnostic
- 2 questions: cancer? Autonomisation?
- Examen clinique et dialogue avec le patient
- Classification échographique
- Classification cytologique (Bethesda)
- Les progrès (biologie moléculaire) sur les nodules à cytologie indéterminée
- Bien peser l'indication chirurgicale (rapport bénéfice/risque)
- Réflexion multidisciplinaire

Messages

Cancer

- Désescalade diagnostique et thérapeutique (chirurgie, I131, traitement hormonal, surveillance)
- Personnalisation de la prise en charge thérapeutique et stratification du risque
- Nouvelle classification histologique et progrès en biologie moléculaire
- Les cancers réfractaires à l'iode 131
 - Les inhibiteurs de kinase
 - Les thérapies (très) ciblées
 - Les protocoles de redifférenciation
 - Les traitements locaux (radio interventionnelle, Rxt stereotaxique)
- L'organisation multidisciplinaire (Réseau TUTHYREF)