

# Prise en charge et suivi des cancers thyroïdiens : le point sur la décroissance

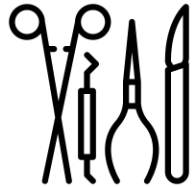
Magalie Haissaguerre et Marie Puerto

CHU Bordeaux

Octobre 2023

# Traitements des cancers thyroïdiens

## Surgery



Total thyroidectomy  
with neck dissection

## Radioactive iodine



High activity under thyroid  
hormone withdrawal

## Thyroid hormone treatment



Suppressive treatment

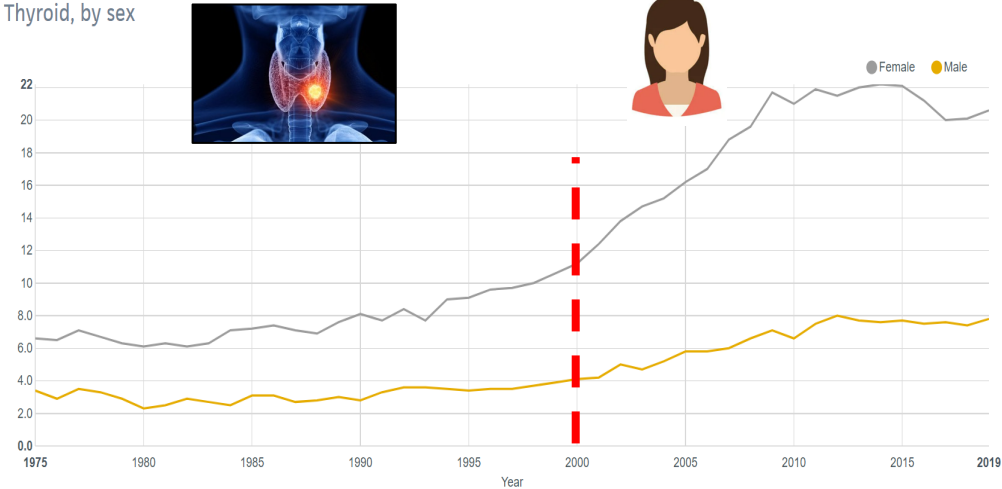
« one size fits all » approach

Very easy to apply but...

- No survival improvement for lower risk patients (Jonklaas 2007)
- Increased risk of surgical complications (Hauch A, Ann Surg Oncol 2014)
- Increased risk of osteoporosis and arrhythmias (Biondi B, Thyroid 2010)

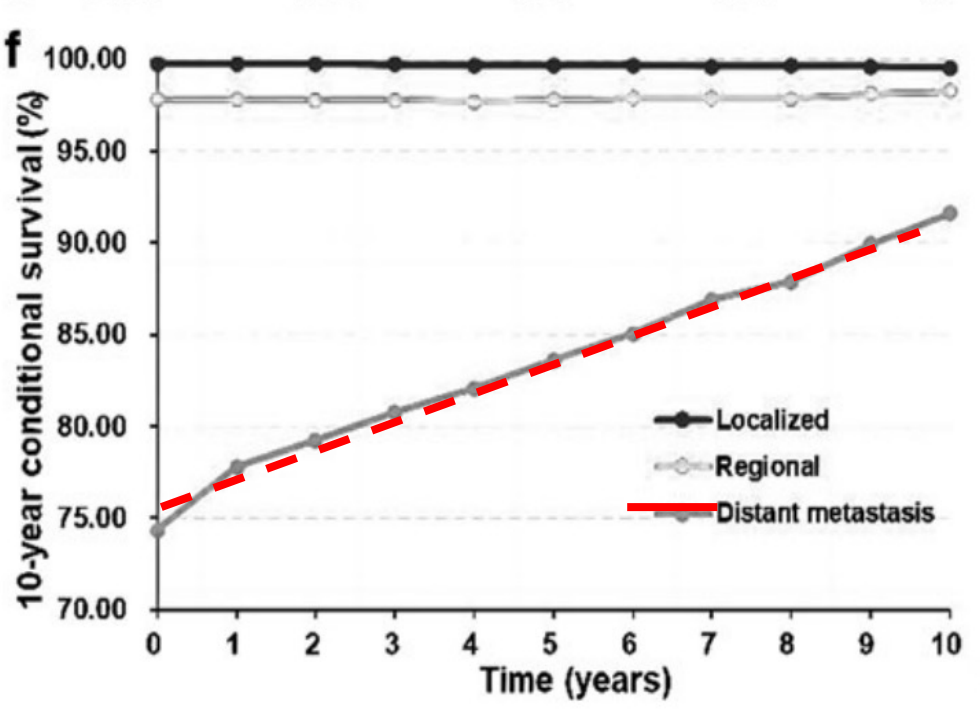
# Evolution des cancers thyroïdiens

Trends in incidence rates, 1975-2019



Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.  
 Data sources: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 8 registries, National Cancer Institute, 2022

**Incidence en augmentation**



**Survie meilleure même les formes métastatiques**

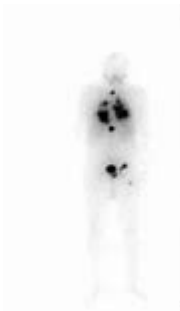
# Récidives à très long terme = possibles mais rares



Physical examination

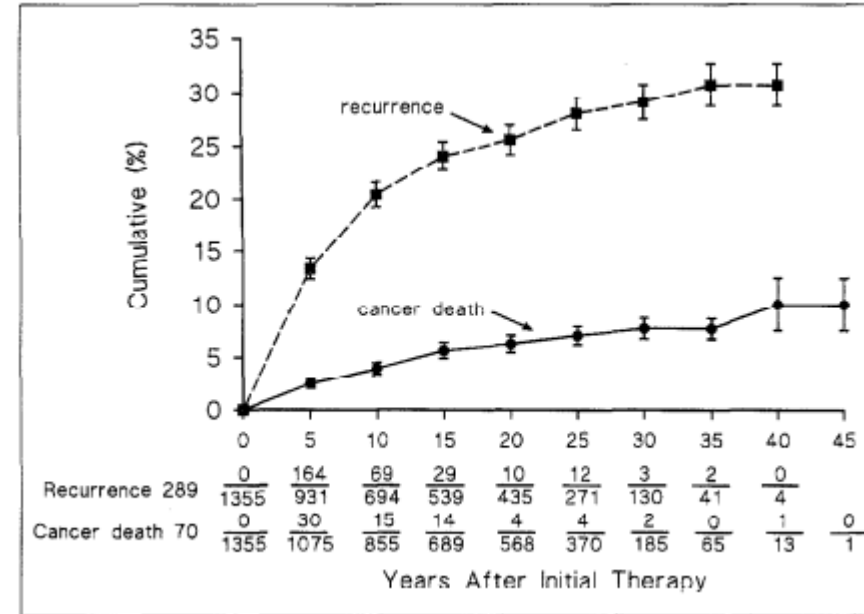


Chest XRay



RAI WBS

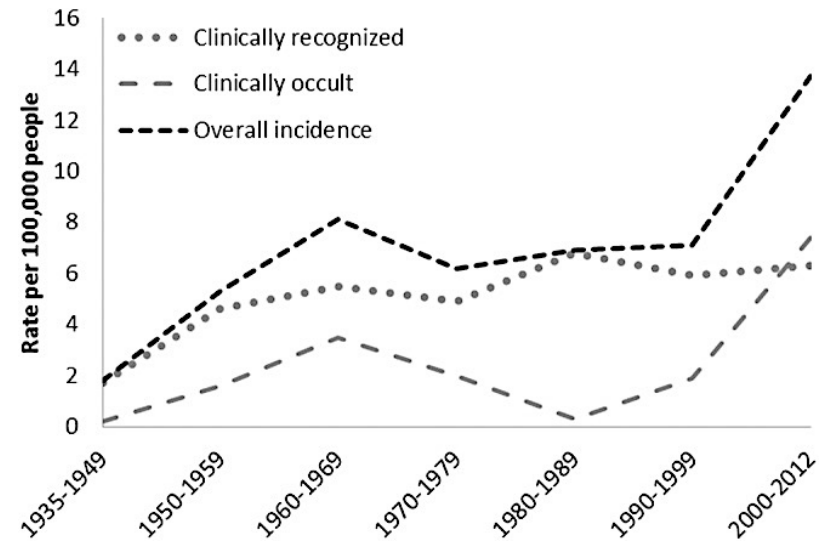
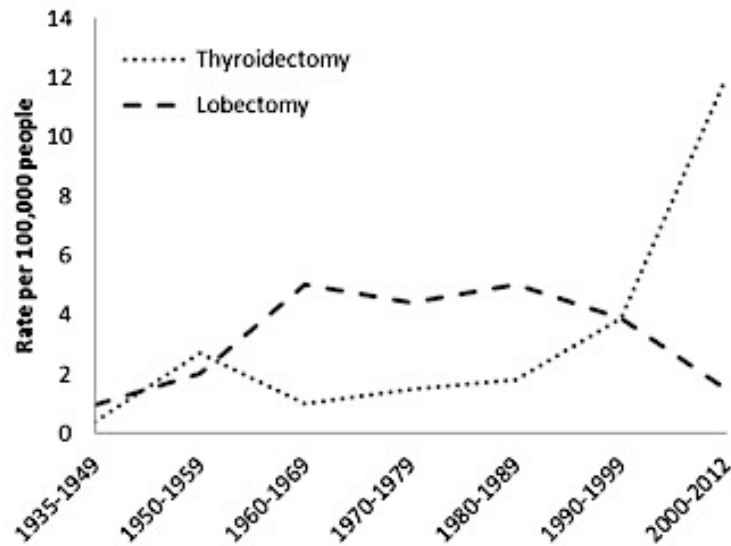
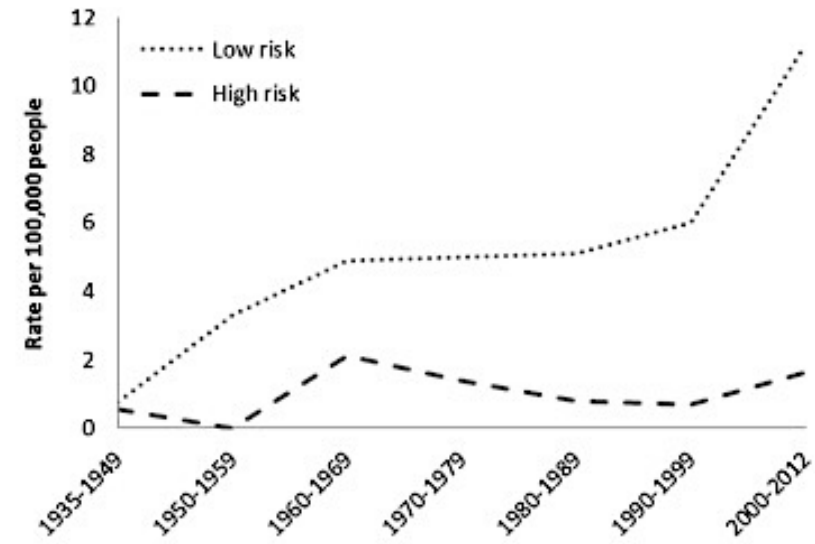
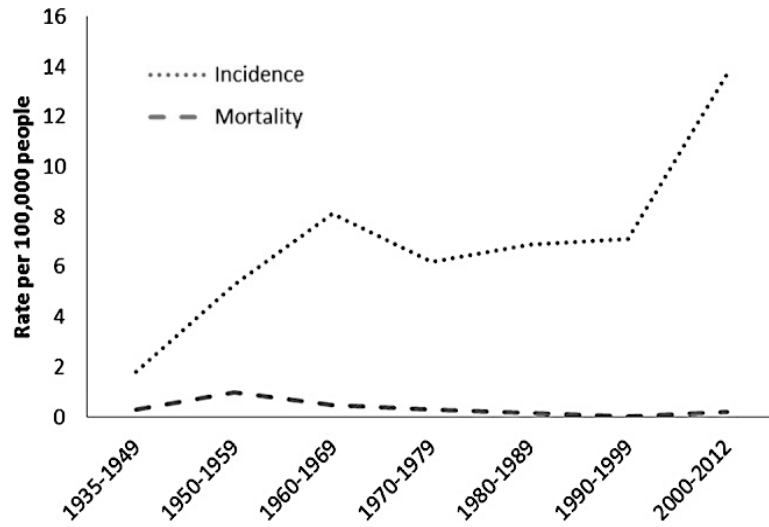
Low sensibility of diagnostic tools and interference of normal thyroid tissue



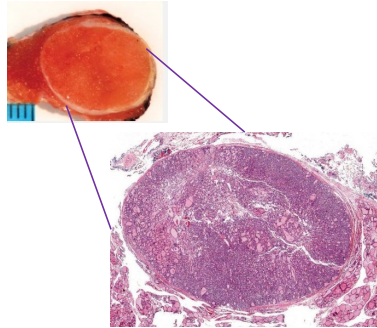
- 1355 DTC patients first treated between 1950 and 1993
- 289 (21%) recurrences up to 35 years after diagnosis
- 79% in the neck and 21% on distant sites



# Diagnostic et traitement : la désescalade



# La désescalade diagnostique a débuté en 2017



**The New York Times**  
*It's Not Cancer: Doctors Reclassify a Thyroid Tumor*

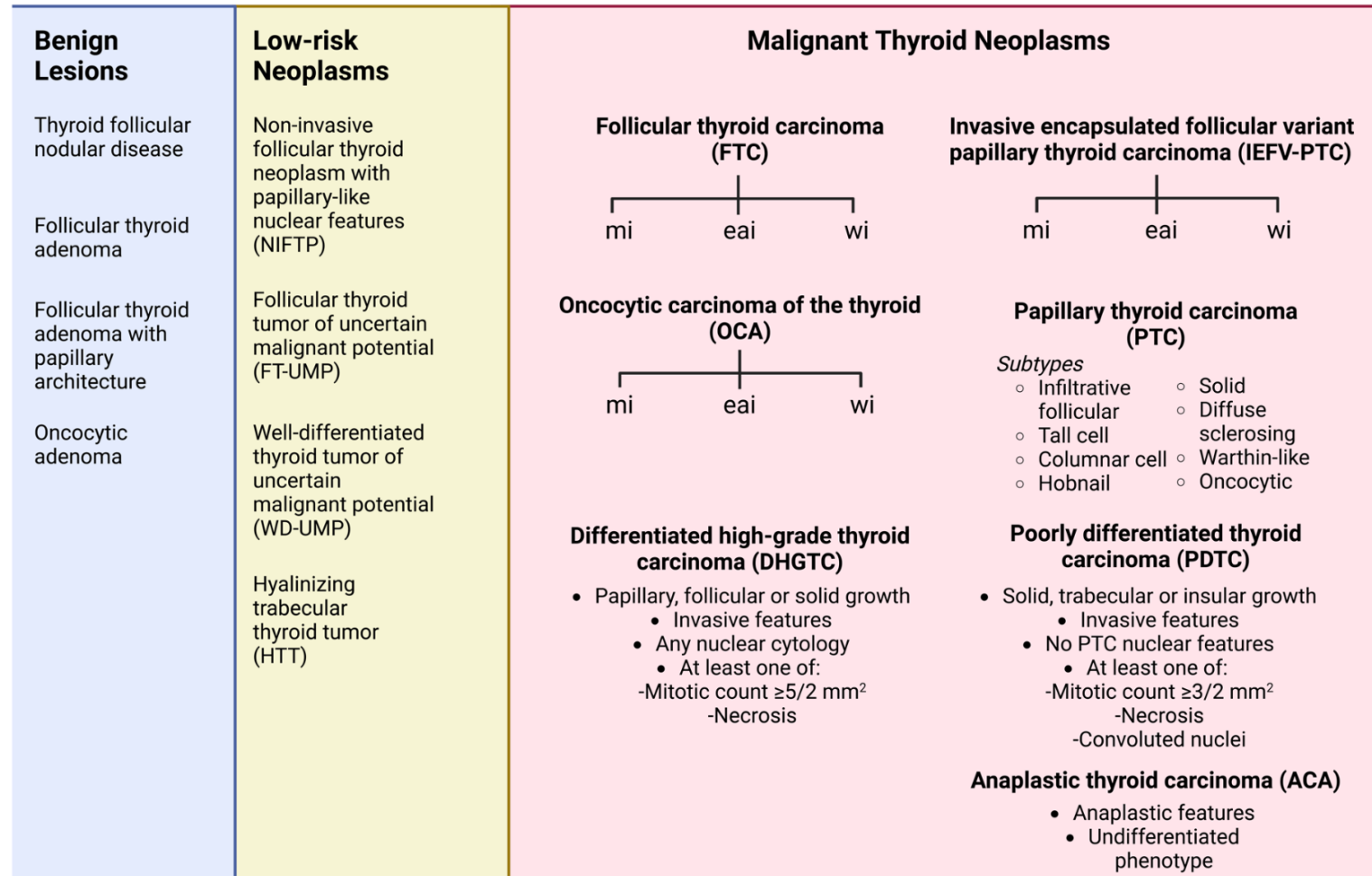
Nikiforov et al. 2016; 2018

**Sciences**  
Un type de tumeur de la thyroïde exclu de la liste des cancers



# La désescalade diagnostique se poursuit en 2022

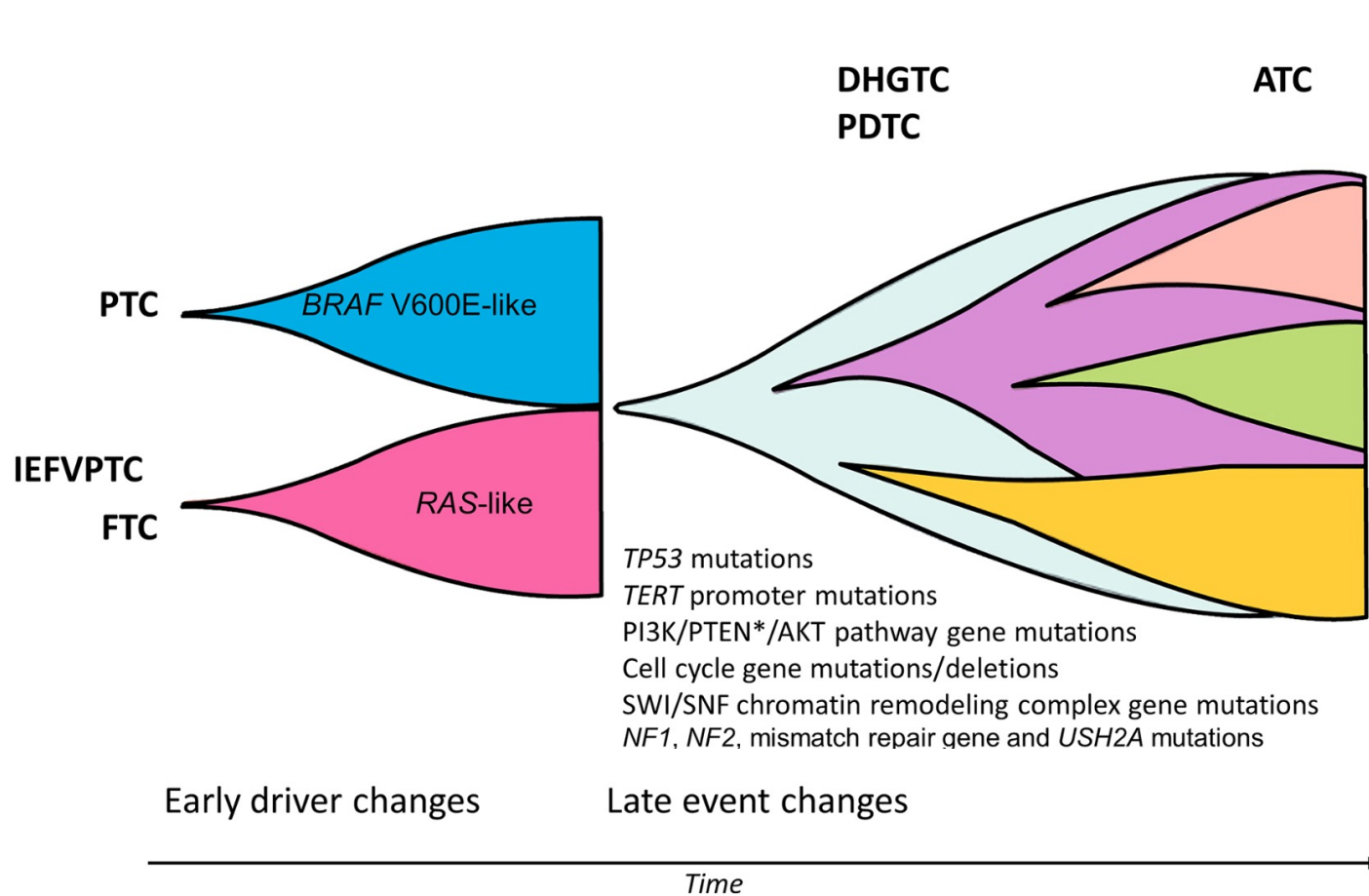
## Main diagnostic groups of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms



**Figure 1**

Overview of the main diagnostic groups of the 2022 WHO classification of thyroid tumors. Not included here are mixed medullary and follicular cell-derived carcinomas, salivary gland-type carcinomas of the thyroid, thyroid tumors of uncertain histogenesis, intrathyroid thymic tumors and embryonal thyroid neoplasms. MI, minimally invasive; EAI, encapsulated angioinvasive; WI, widely invasive. Created using BioRender.com.

# Apparition des cancers thyroïdiens bien diff de haut grade (DHGTC)



Haut Grade :

- mitoses  $\geq 5/2\text{mm}^2$
- OU nécrose

Peu différencié :

- noyaux non papillaires
- architecture solide/trabéculaire/insulaire

Différences entre les cancers peu différenciés et les bien différenciés de haut grade

Quel impact en termes de traitement et de surveillance ?

Quid des bas risque mais de haut grade ?

## Mme G. 61 ans

- Consulte pour 2<sup>e</sup> avis concernant un carcinome thyroïdien papillaire
- OMS 0 – pas d'antécédents – pas de traitement
- Surveillance micronodules non suspects depuis environ 10 ans
- Août 2022 : un nodule EUTIRADS 4 de 12 x 10 x 15 mm vs 7 x 4 x ? mm en 2019
- Décembre 2022 : Cytoponction Bethesda 4
- Lobo isthmectomie droite sans curage en mars 23, suites simples

# Mme G. 61 ans

Cher confrère,



17 mm

Nous avons vu cette lésion, avec le Dr Geneviève Belleannée.

Il s'agit effectivement d'une tumeur d'architecture vésiculaire, assez dense, globalement arrondie. Cette lésion en périphérie n'est pas invasive tant au niveau capsulaire que vasculaire. Nous avons réalisées plusieurs recoupes du bloc transmis et il n'existe toujours pas de signe d'invasion sur ces recoupes.

Sur le plan cytologique, les vésicules sont bordées par des cellules cubiques présentant le plus souvent des noyaux arrondis et chromatiques. Cependant, il existe plusieurs petits foyers dans la lésion, où les cellules présentent des noyaux plus clarifiés et déformés, de type papillaire. Vous avez repéré la présence d'assez nombreuses mitoses. Il n'est donc pas possible de parler de NIFTP devant cette lésion. Il s'agit donc d'un carcinome papillaire d'architecture vésiculaire. De plus, l'index mitotique relativement élevé ( $>5$  mitoses/ $2 \text{ mm}^2$ ) est en faveur d'un **carcinome papillaire de haut grade**. Cependant, ce critère histologique péjoratif est tempéré par la petite taille de cette tumeur et son caractère non invasif.

À noter que nous avons réalisé une immunohistochimie anti BRAF qui est négative.

## Mme G 61 ans

- Patiente passée en RCP à Toulouse : proposition de totalisation chirurgicale et isotopique par 100 mCi d'iode 131 sous Thyrogen
- La chirurgie est déjà programmée 3 semaines après la consultation
- Sa TSH à 2 mois post-opératoire était à 2,6 mUi/L et un traitement par Levothyrox a été introduit
  
- Qu'en pensez-vous?



# Malignant Thyroid Neoplasms

## Follicular thyroid carcinoma (FTC)



## Invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma (IEFV-PTC)



## Oncocytic carcinoma of the thyroid (OCA)



## Papillary thyroid carcinoma (PTC)

### Subtypes

- Infiltrative follicular
- Tall cell
- Columnar cell
- Hobnail
- Solid
- Diffuse sclerosing
- Warthin-like
- Oncocytic

## Differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC)

- Papillary, follicular or solid growth
  - Invasive features
- Any nuclear cytology
  - At least one of:
    - Mitotic count  $\geq 5/2 \text{ mm}^2$
    - Necrosis

## Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC)

- Solid, trabecular or insular growth
  - Invasive features
- No PTC nuclear features
  - At least one of:
    - Mitotic count  $\geq 3/2 \text{ mm}^2$
    - Necrosis
    - Convolutated nuclei

## Anaplastic thyroid carcinoma (ACA)

- Anaplastic features
- Undifferentiated phenotype

Classification OMS 2022



## Mme G. 61 ans

- RCP thyroïde La Pitié-Salpêtrière : « Compte-tenu de l'absence de nécrose, du caractère encapsulé et de petite taille non invasif, proposition de surveillance »

- RCP dans le service : « Validation totalisation chirurgicale après une nouvelle échographie cervicale au CHU (cartographie ganglionnaire) pour adapter le geste chirurgical. Pour l'indication à l'iode radioactif, étant donné que cette nouvelle classification de "haut grade" n'est pas encore intégrée dans les recommandations, se discute un traitement par iode radioactif adjuvant, au même titre que les composants histologiques dits péjoratifs.

Discussion avec Genevieve Belleannée et Hélène Trouette : peu de recul sur cette nouvelle classification, les caractéristiques en dehors du nombre de mitoses sont rassurantes et classeraient habituellement la patiente en faible risque.

IRAthérapie à rediscuter selon histologie du lobe controlatéral et le curage : en l'absence de nouvelle lésion, proposition d'IRAthérapie 100 mCi sous Thyrogen par prudence. »

## Mme G. 61 ans

- A finalement été totalisée chirurgicalement comme prévu
- Histologie de l'autre lobe : sain et 0N+/5 dans le curage
- Suites opératoires : hypoparathyroïdie ...

# L'évaluation du risque de récurrence initiale

70% des patients !

Récurrence/ persistance

## Risque très faible/ faible

0 – 10%

- pT1, pT2, intra-thyroïdien, N0 ou N1 minime (<5 N+ et < 2mm)
- M0
- R0
- pas de variant histo agressif ou embol vasc.

## Risque intermédiaire

15 - 20%




- extension extra-thyroïdienne minime
- pT3a
- N1 (n < 5 et < 3 cm)
- Variant histo agressif ou embol vasc.

## Haut risque

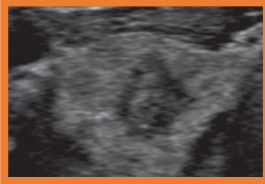
30 - 60%

- pT3b, pT4
- R2
- M1
- N1 ≥ 3 cm, N+ > 5

# La désescalade du risque de récurrence

	Type histologique	Invasion vasculaire	Atteinte ganglionnaire	Extension extra thyroïdienne	
	Papillaire Vésiculaire	Non ou <4	N0 ou N1<0,2cm et <5 gg +	Sans EET	<b>Faible risque</b> <b>&lt;5%</b> 60-75%
	Sous-types agressifs	Oui ou <4	N1 clinique ou >5 ganglions + taille <3cm	EET minime	<b>Risque intermédiaire</b> <b>5-20%</b> 20-35%
	Haut grade	Oui >= 4	N1 avec taille > 3 cm ou M1	EET Résection incomplète R2	<b>Haut risque</b> <b>&gt;20%</b> 5%

# La désescalade thérapeutique



➤ Apparition de la surveillance active



➤ ↑ Lobectomies ↓ curages prophylactiques

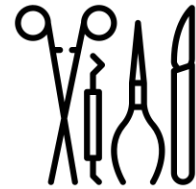


➤ ↓ indications et activités d'iode 131

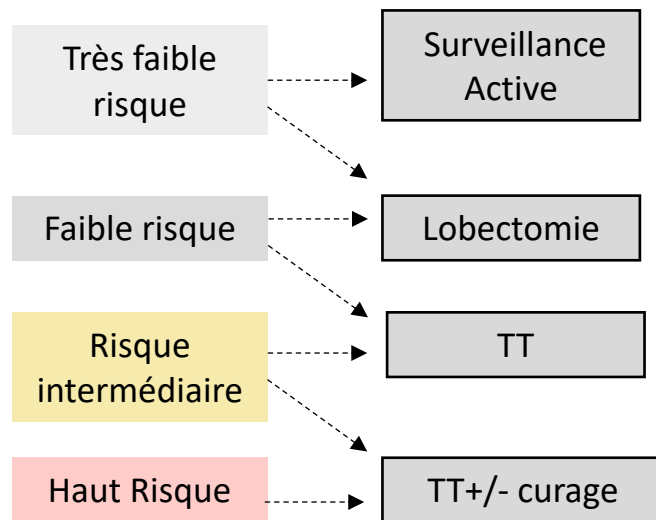
# Désescalade dans le traitement des cancers thyroïdiens diff

## 1. La chirurgie

### Chirurgie



→ Selon échographie préopératoire de « staging » et de suivi par un échographiste expert indépendamment du tissu résiduel thyroïdien



Risque de progression marginal : augmentation de taille +3 mm 8%, N1 3.9%, M1 0%

*Ito Y, Thyroid 2014*

Pas de différence de survie globale dans une population sélectionnée

*Adam MA, Ann Surg 2014*

*RCT ongoing in the UK NCT05604963*

2 essais randomisés contrôlés pour le curage ganglionnaire prophylactique : pas de différence à 5 ans vs TT sans curage (*Viola D, JCEM 2015*) ni à 1 an avec un taux de complications similaires (*Sippel R, Ann Surg 2020*)

*RCT ongoing in France NCT03570021*

# Traitement carcinome papillaire pT1a N0: opérer ou pas ?

## Surveillance active

4000 patients pT1aN0M0 suivi 20 ans  
6,6% augmentation taille  
1,6% métastases ganglionnaires

**Pronostic excellent !**

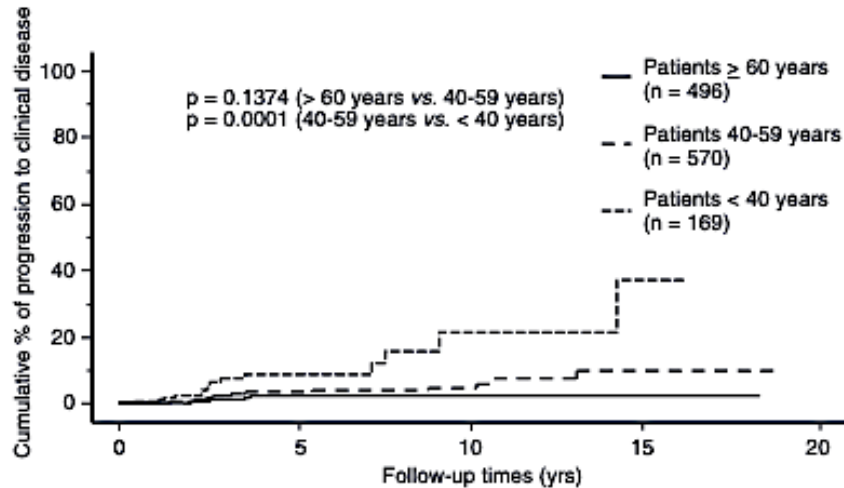
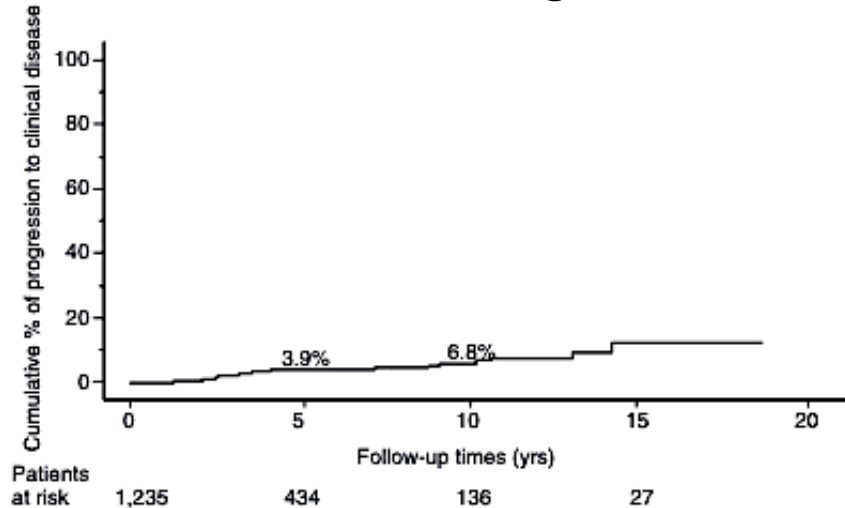
- récidives: 1-5%
- si cN0 ou découverte fortuite  $\Rightarrow$  récidives < 1%



**Surveillance active envisagée dès 2003!**

*Leboulleux et al. Lancet Diabetes  
Endocrinology 2016*

### Progression to « clinical disease »

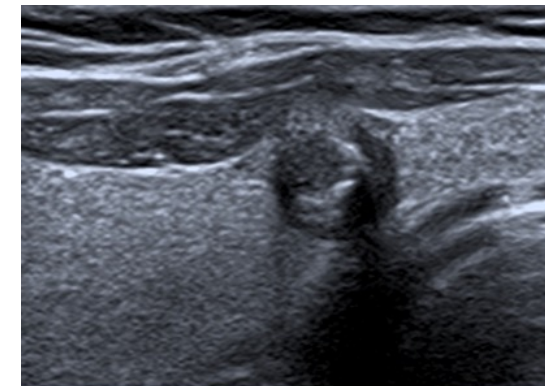
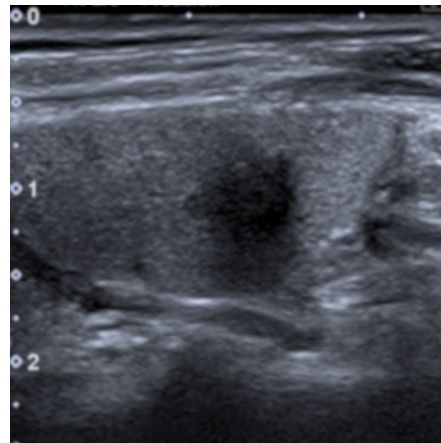
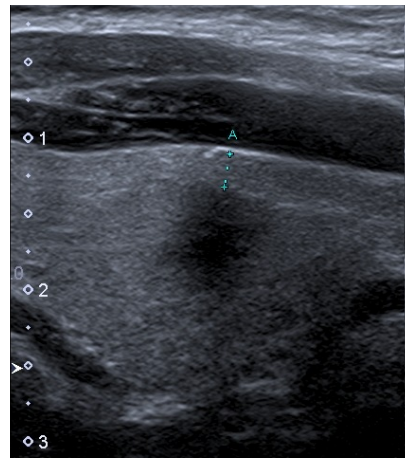


N = 1235; suivi moyen 5 ans; 0 décès

*Ito et al. Thyroid 2014*

# Surveillance active : chez qui ? (papillaire pT1a N0 très faible risque)

	Idéal	À discuter	A éviter
Patient	> 60 ans	18-60 ans	< 18-20 ans
Tumeur	> 2mm/ capsule thyroïde	multifocal	Suspicion extension
Écho	Nodule unique Contours nets N0	Proche capsule Contours flous Difficulté échographique	Proche nerf récurrent/ trachée N1 ou M1 Sous type agressif
Equipe	Expérimentée	Expérimentée	Peu expérimentée





# La désescalade chirurgicale : faut il toujours opérer ?

## Mme A – 43 ans

Pas d'antécédent extra thyroïdien – pas de traitement – OMS 0

Maladie de Basedow en 2021 traitée 18 mois

Echographie de fin de traitement : nodule EUTIRADS 5 de 8 mm, confirmé à 2 reprises par échographie référente

TSH normalisée – calcitonine négative

Quelle prise en charge proposez-vous ?

## Mme A – 43 ans

Après 18 mois de suivi : la patiente a souhaité la chirurgie thyroïdienne  
Thyroïdectomie totale réalisée car TSH limite inférieure de la normale, TRAK  
modérément positifs, antécédent de Basedow  
A l'histologie : microcarcinome papillaire encapsulé pT1a R0 de 7 mm  
Hypoparathyroïdie définitive  
A 18 mois de la chirurgie : pas de récurrence

# Lobectomie des cancers thyroïdiens de « faible risque »

**Table 1** Summary of the data on thyroid lobectomy in low-risk differentiated thyroid carcinoma

Study	Number of patients	Source	Main outcomes
Studies that ATA took into account preparing 2015 ATA GL			
Mendelsohn [17]	22,724	SEER	No difference in survival between TT and TL
Matsuzo [18]	1088	Single center	All treated with TL. No comparison between TT and TL 25-year DSS 95.2%
Nixon [19]	889	Single center	No difference in local and regional recurrence between TT and TL No differences in OS and DSS
Haigh [20]	5432	SEER	No differences in survival between TT and TL
Bilimoria [23]	52,173	NCDB	Significantly higher risk of recurrence and death in tumors > 1 cm after TL than TT
Adam [21]	61,775	NCDB	No difference in OS between TT and TL
Barney [22]	23,605	SEER	No differences in OS and DSS between TT and TL
Studies published after the introduction of 2015 ATA GL			
Kuba [25]	173	Single center	No differences in RFS and OS between TT and TL
Song [26]	2345	Single center	No difference in DFS between TT and TL
Choi [27]	5266	Single center	Significantly lower DFS after TL than TT. No difference in DSS between TT and TL
Bosset [29]	295	Single center	All treated with TL. No comparison between TT and TL. Recurrence rate 13.6%
Matsuura [30]	6259	Single center	No differences in OS, DSS, and RFS between TT and TL
Rajjoub [31]	33,816	NCDB	TT compared with TL associated with significantly improved survival in tumors 2–3.9 cm, no difference in tumors 1–1.9 cm

*Echographie pré-opératoire (EUTIRADS; cartographie) et résultats de la cytoponction permettent d'orienter le geste.*

## Indications lobectomie en 2023 en France :

- K <10-20 mm sans IET cN0
- Small unifocal intrathyroïdien K cN0
- Eventually for low risk si pas d'iode
- Nodule suspect mais < 20 mm cN0 unique
- Tous les faibles risques ? Même les pT2 ?

**Etude 1.** n=287 : 43% des patients avec un nodule 1-4 cm et indication lobectomie ont finalement dû être totalisés : 15% embol; N1; R1 ; histologie ou EET

**Etude 2.** n=447 patients Bethesda V ou VI éligibles à une lobectomie : 60% Bethesda VI et 30% Bethesda V sont finalement totalisés (IR)

# Lobectomie : quand faut il totaliser ? Quand ne pas totaliser ?

➤ = nécessité IRA-thérapie adjuvante

➤ Lésions à risque de récurrence intermédiaire ou élevé

## ➤ OUI

➤ pT  $\geq$  2

➤ pT1a(m) > 20 mm

➤ N1 > 5 gg, taille  $\geq$  2 mm

## ➤ NON

➤ pT1a(s) N0/Nx

➤ pT1a(m)  $\leq$  20 mm sauf variants agressifs et ou emboles N0/Nx

➤ pT1b(s) N0/Nx

➤ NIFTP

## ➤ A DISCUTER

➤ N1  $\leq$  5 gg, taille < 2mm et pT1a (s) ou (m)  $\leq$  20 mm et pT1b

➤ Variants agressifs

➤ BRAF +/-

➤ Extension extra-thyroïdienne

# Lobectomie seule pour les cancers pT2 N0NX ?

ATA 2015 :

1/ Indication de lobectomie :

Thyroid cancer >1 cm and <4 cm  
without extrathyroidal extension

cN0

→ Lobectomie ou thyroïdectomie totale

2/ Indication à ne pas compléter la lobectomie :

Cancers de faible risque, jusqu'à 4 cm

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  $^{131}\text{I}$  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  $\leq 5$  pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)<sup>a</sup>

Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>a</sup>

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

Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  mutated (if known)<sup>a</sup>

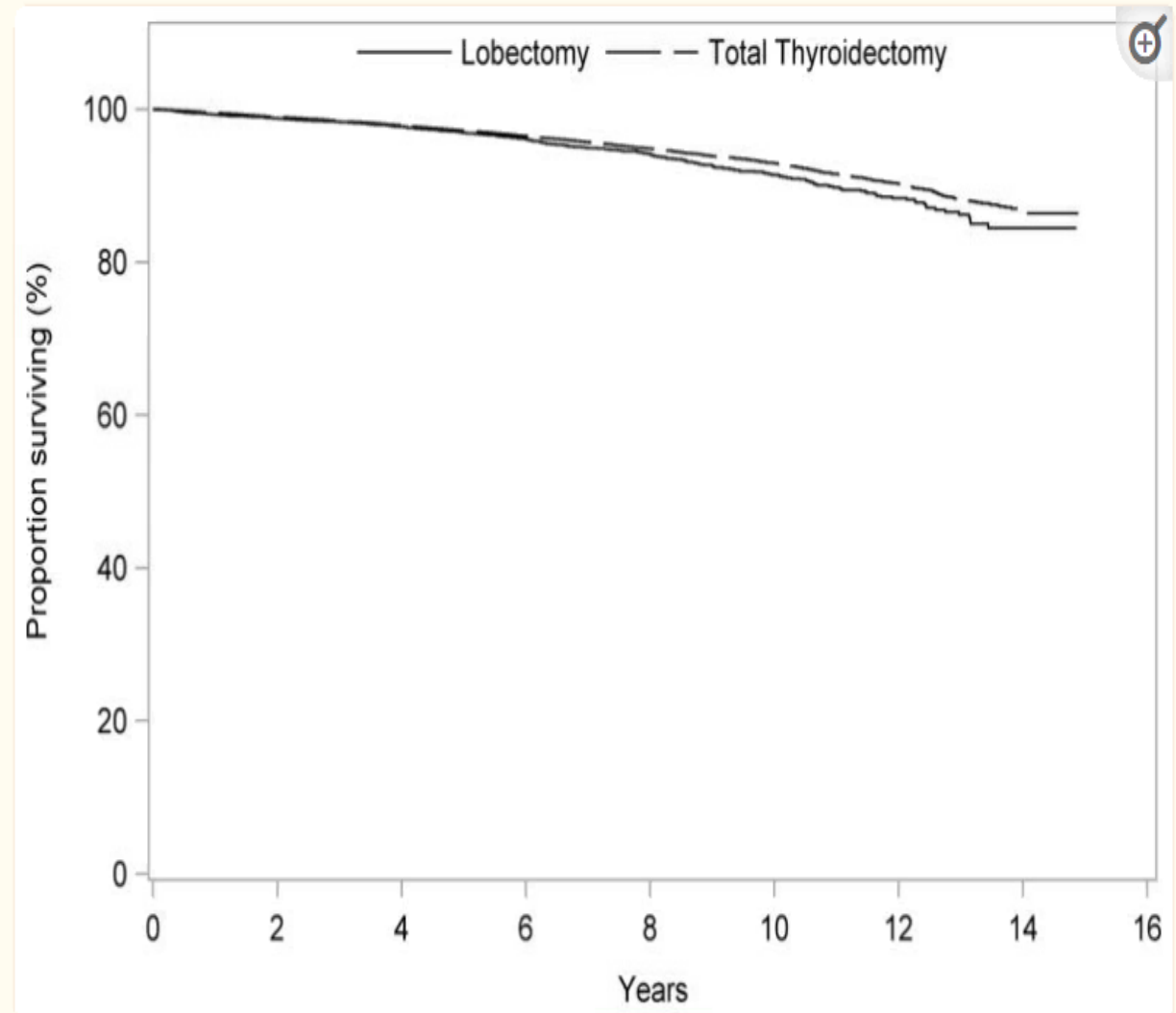


Figure 1

Sosa et Al., 2014

Unadjusted overall survival for patients undergoing total thyroidectomy vs. lobectomy for PTC tumors 1.0–4.0 cm

## Mlle P. et Mr T.

- Patients de 22 et 28 ans adressés par les hématologues suite à la découverte de nodules thyroïdiens fixant le FDG ; sur les TEP FDG initiaux de la prise en charge de 2 lymphomes ; en rémission depuis > 6 mois après 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par chimiothérapie
- TSH à 0,4 et 0,6 mUi/L ; calcitonines négatives

## Mlle P.

Nodule 35 mm EUTIRADS 4 inférieur droit  
+ nodule homolatéral 11 mm EUTIRADS4

Cytoponction du nodule principal : Bethesda 5

Scintigraphie devant TSH < 0.7 mUi/L : nodule  
froid

Pas de possibilité de recherche BRAF sur cyto

Discussion patiente lobectomie vs thyroïdectomie  
totale : souhait de lobectomie

**Histologie : adénome vésiculaire oncocytaire**

Suites : TSH 2 mUi/L post-opératoire, pas de complication

## Mr T.

Nodule 13 mm EUTIRADS 4 supérieur gauche  
+ nodule homolatéral 11 mm EUTIRADS 3

Cytoponction du nodule de 13 mm : Bethesda 5  
Cytoponction du nodule de 11 mm : Bethesda 3

Scintigraphie devant TSH < 0.7 mUi/L : nodule  
froid

Recherche mutation BRAF sur la cyto Bethesda 5 :  
négative

Discussion patient lobectomie vs thyroïdectomie  
totale : souhait de thyroïdectomie totale

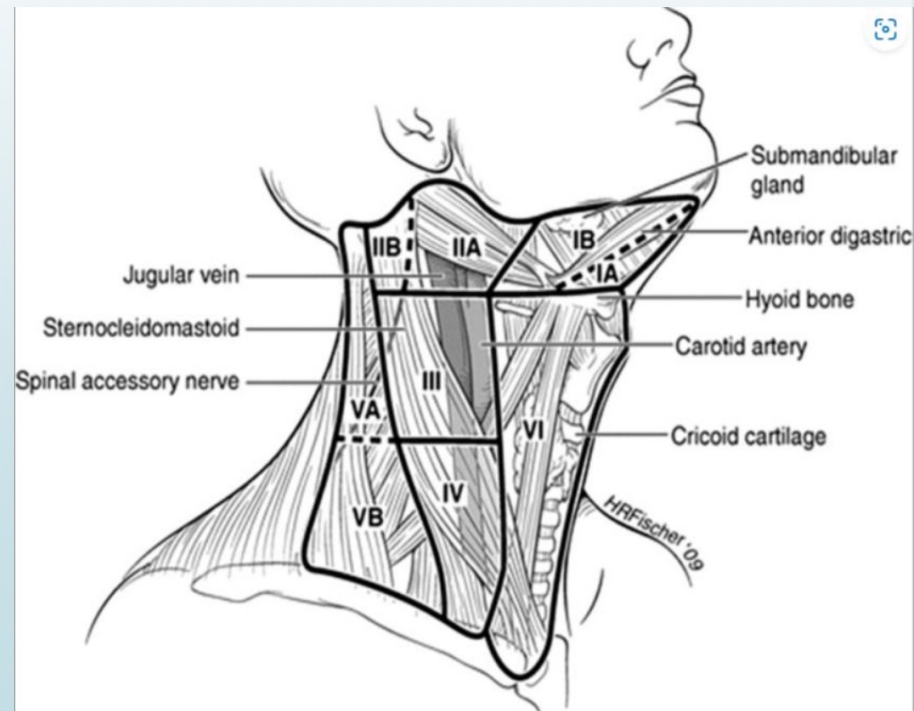
**Histologie : adénome vésiculaire oncocytaire**

Suites : traitement par Levothyrox, pas de complication

# Traitement chirurgical : curage prophylactique ou pas ?

- Pas d'amélioration survie globale mais moins récidence locale et reclassement TNM
- **K papillaires uniquement**
- FdR (Homme, < 45 ans, taille tumorale, infiltration péri-thyroïdienne)

- **≥ 4 cm**
- À discuter au cas par cas
- **Extension extrathyroïdienne**





# Traitement chirurgical : curage prophylactique ou pas ?

## ESTIMABL 3 : en cours !

Étude prospective randomisée ouverte de phase III de non-infériorité sur un carcinome papillaire de la thyroïde cT1bT2N0 comparant: thyroïdectomie totale seule (groupe expérimental) versus thyroïdectomie totale + dissection prophylactique du cou PND (groupe de référence).

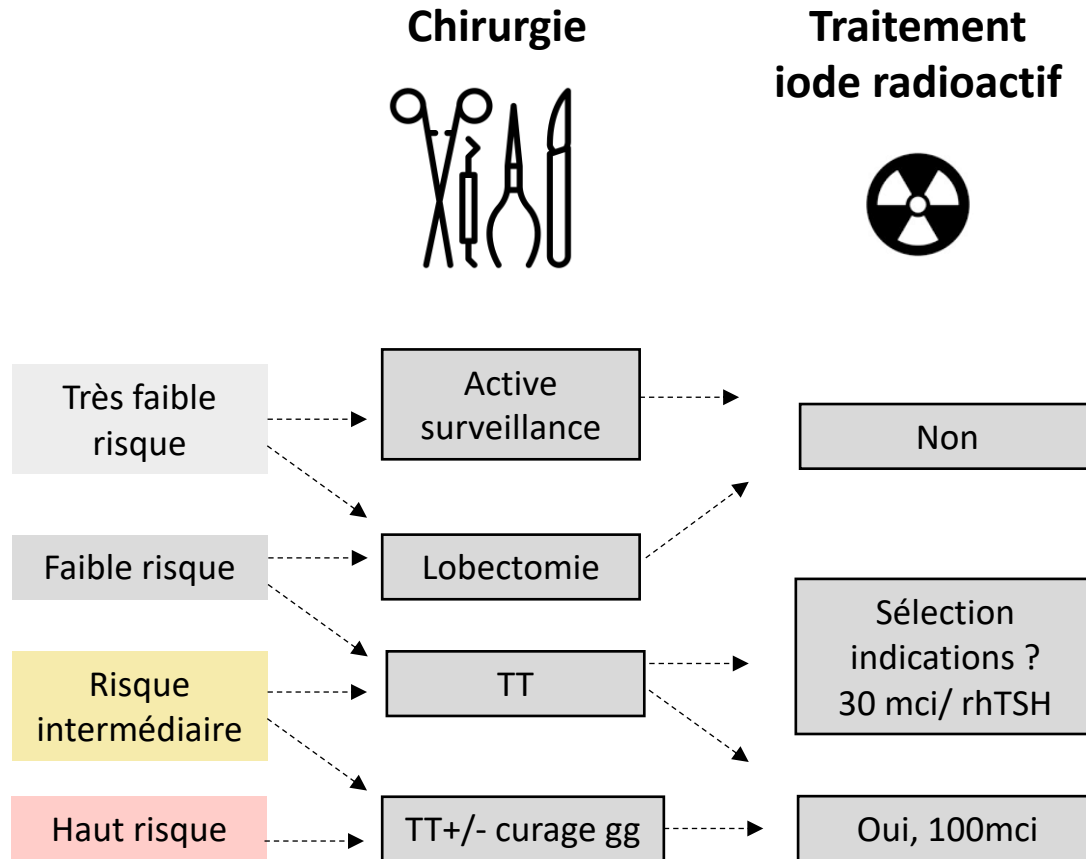
Les patients préenregistrés seront randomisés avant la chirurgie des tumeurs de cytologie de classe 6 (Bethesda) ou en salle d'opération après confirmation de la malignité par une analyse en coupe congelée de tumeurs de cytologie de classe 5.

### Critères d'inclusion :

1. Nodule thyroïdien mesurant 11 à 40 mm sous ultrasons (cT1bT2)
  1. ET avec cytologie par biopsie par aspiration (FNAB) en faveur du "carcinome papillaire de la thyroïde" (Type 6 selon la classification de Bethesda (Annexe 2))
  2. OU avec la cytologie FNAB "suspecte de malignité" (type 5 selon la classification de Bethesda). Dans ce dernier cas, la randomisation sera effectuée si la confirmation du carcinome papillaire sur l'analyse de la section congelée peropératoire
2. cN0: absence de ganglions lymphatiques suspects de malignité à une échographie préopératoire réalisée par le radiologue désigné du centre selon un rapport normalisé

# Désescalade dans le traitement des cancers thyroïdiens diff

## 2. L'iode radioactif



Pour les pT1am, N0/x or pT1b N0/x:

Essai randomisé contrôlé comparant surveillance vs 30mCi/rhTSH ne montrant pas de différence à 3 ans

*Leboulleux S, NEJM 2022 ESTIMABL 2*

*Essai en cours au Royaume Uni dans les low/intermediate risk*

*NCT01398085*

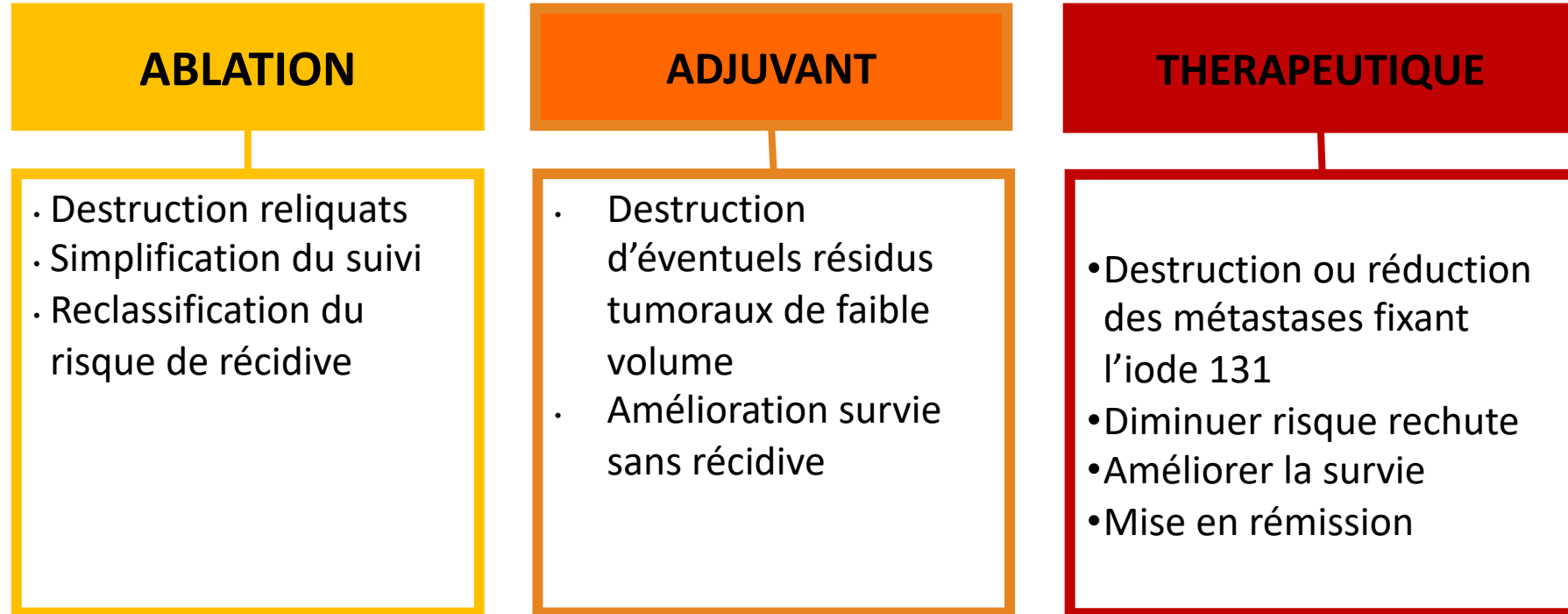
*Preliminary results hopefully soon ! IoN*

*RCT of systematic vs selective use ongoing in lower-intermediate patients in France*

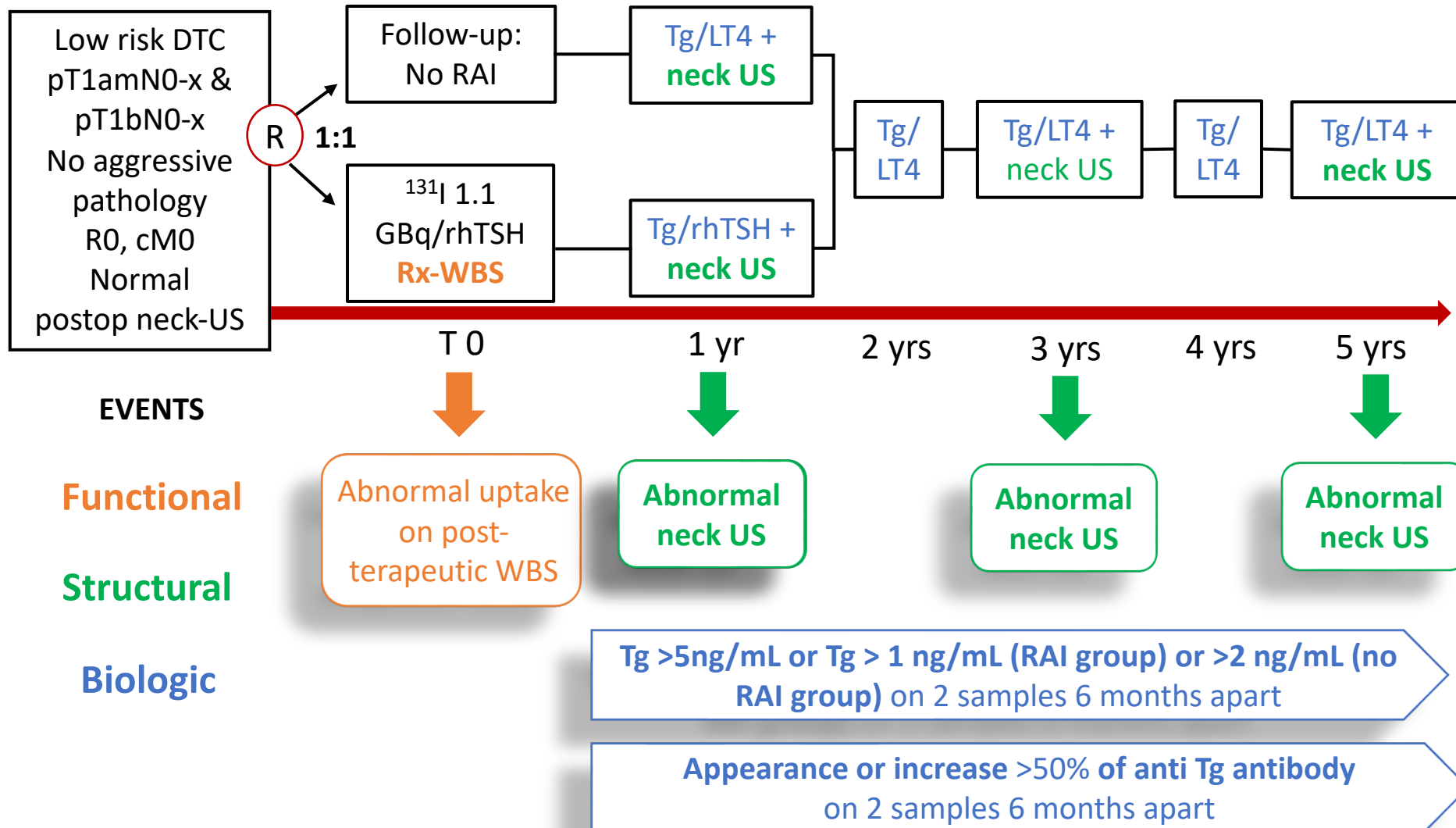
*NCT04290663 INTERMEDIATE*

**Utilité Tg/AcTg post op pour indication Iode ?**

# 3 objectifs du traitement initial par l' <sup>131</sup>I

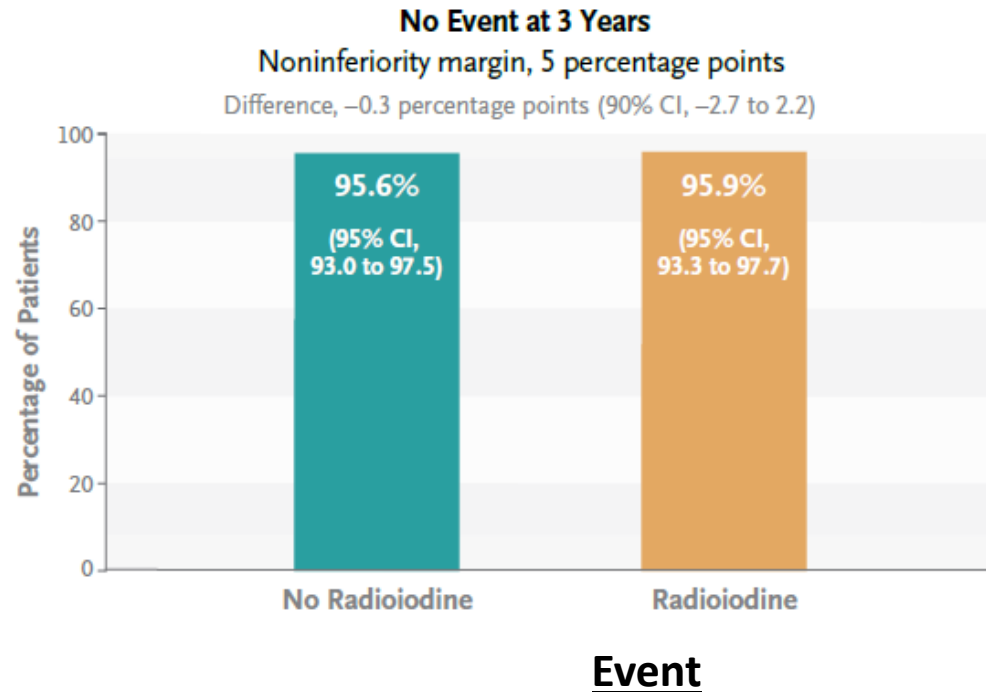


# Etude ESTIMABL 2 : population et design étude



# Low Risk DTC: no more events in the absence of RAI

## ESTIMABL 2



➤ Pas supériorité RAI ?

✓ pT1b

✓ pT1a multifocaux

Bonne écho post-op

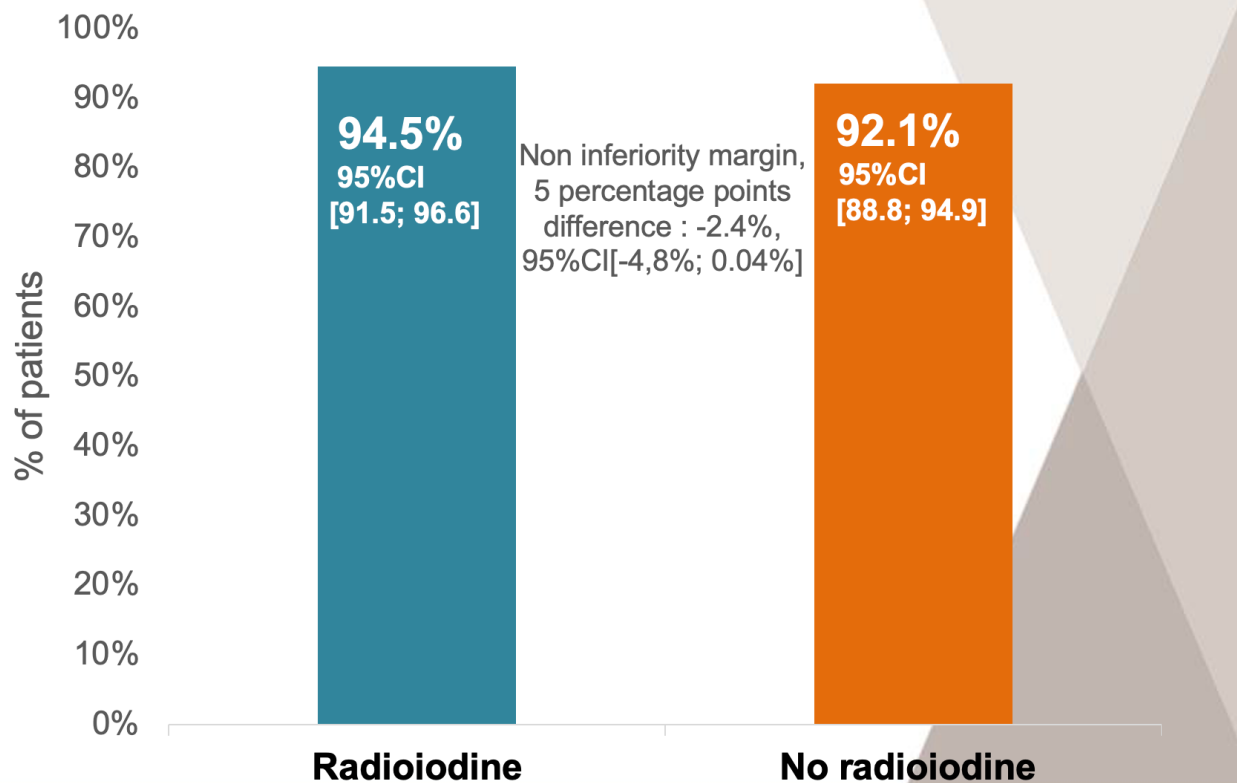
À 3 ans ...

➤ Lobectomie

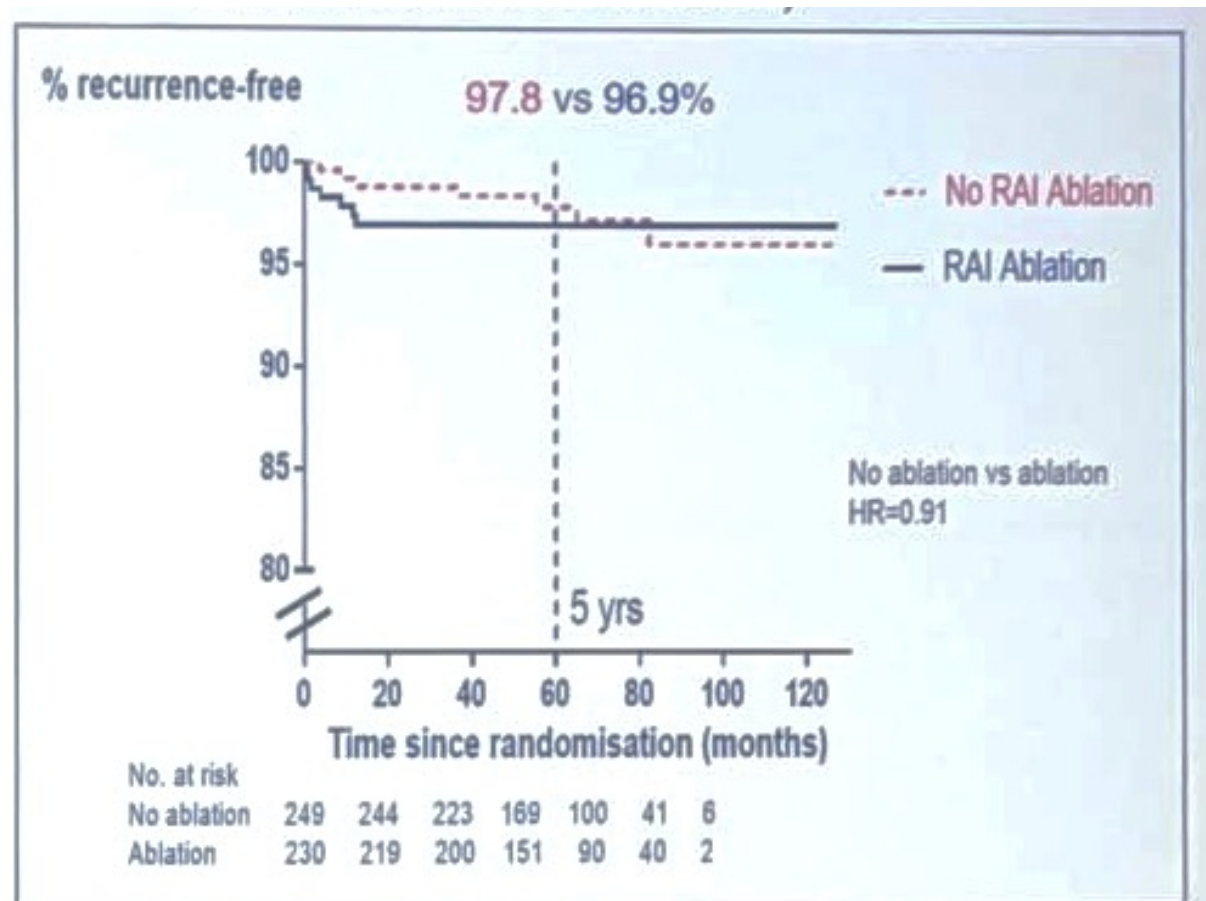
- Fonctionnel or structural abnormalities
- Biological abnormalities
  - ✓ usTg/LT4 > 1 ng/mL without TgAb in the RAI group
  - ✓ usTg/LT4 > 2 ng/mL without TgAb in the control group
  - ✓ Increasing Tg Ab

# ESTIMABL 2 et IoN : pas d'iode dans tous les faibles risques ?

## Results: rates of pts without events at 5 years



**ESTIMABL 2 à 5 ans (SFE 2023)**  
**pT1a/b < 20mm N0/NX**  
**Pas de pT2**



**IoN à 5 ans (ESMO 2023)**  
**44% de pT2 N0 et 9% N1a minime**

# Traitement iode radioactif : chez tous les risques intermédiaires ?

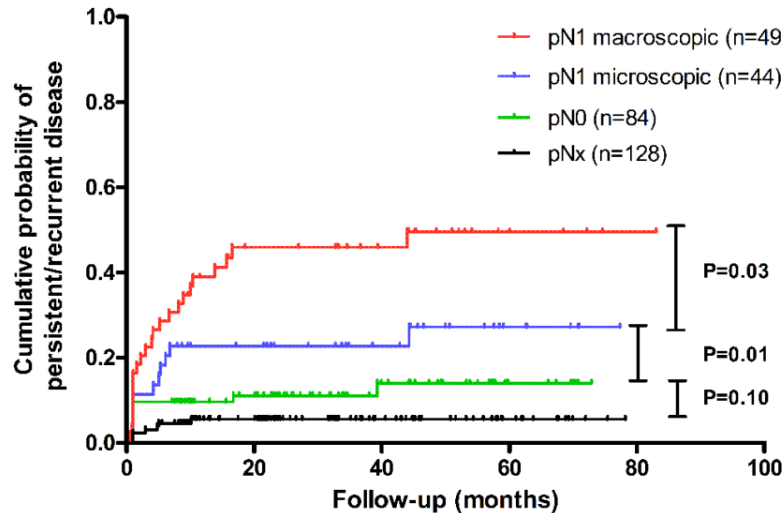
**ETA 2022:**  
 'RAI therapy may be indicated according to individual risk factors'



## PROTOCOLE INTERMEDIATE-01

Essai multicentrique de phase III comparant 2 stratégies chez des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde et un risque intermédiaire de maladie résiduelle postopératoire : Traitement à l'<sup>131</sup>I systématique (3.7 GBq sous rhTSH) versus décision de traitement à l'<sup>131</sup>I guidée par le taux sérique de Thyroglobuline (Tg) post-opératoire et une scintigraphie diagnostique à l'<sup>131</sup>I.

**Promoteur :**  
 Centre de Lutte contre le cancer  
 François Baclesse CAEN

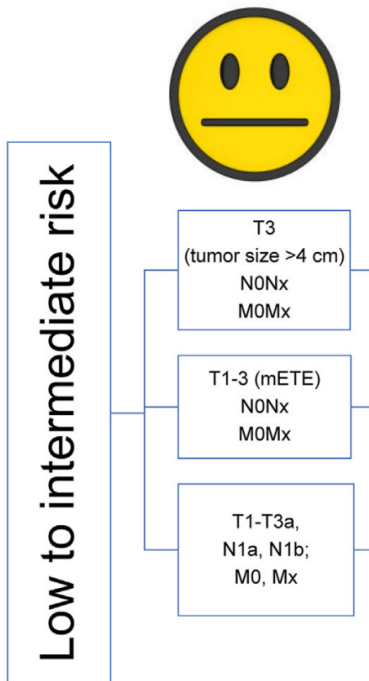


### Sous-groupe de risque intermédiaire 'faible'

- N1 entre 2 et 10 mm
- sans extension extracapsulaire
- Avec ou sans EET minime

pT1a ou pT1b ou T2 + N1 entre 2-10mm et < 5 ggl

Ou pT1b/ pT2 2 + EET minime N0/NX



## Mme M. 50 ans

- Consulte pour 2<sup>e</sup> avis concernant la réalisation d'une IRAthérapie adjuvante
- OMS 0 – pas d'antécédent – pas de traitement
- Été 2022 : tuméfaction cervicale constatée, à l'écho nodule de 35 mm, cytoponction Bethesda 4
- Lobectomie droite en février 23: **carcinome oncocytaire de 40 mm encapsulé (sans effraction de la capsule) avec angio-invasion (2 emboles), sans composante péjorative, invasion extra-thyroïdienne absente. Pas de caractéristique de haut grade. Tumeur classée pT2NxMxR0**
- Le lobe controlatéral est sain (complément thyroïdectomie en mai 2023)
- Proposition d'IRAthérapie par 100 mCi sous Thyrogen en adjuvant

Qu'en pensez- vous?



# Malignant Thyroid Neoplasms

## Follicular thyroid carcinoma (FTC)



## Invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma (IEFV-PTC)



## Oncocytic carcinoma of the thyroid (OCA)



## Papillary thyroid carcinoma (PTC)

### Subtypes

- Infiltrative follicular
- Tall cell
- Columnar cell
- Hobnail
- Solid
- Diffuse sclerosing
- Warthin-like
- Oncocytic

## Differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC)

- Papillary, follicular or solid growth
  - Invasive features
  - Any nuclear cytology
    - At least one of:
      - Mitotic count  $\geq 5/2 \text{ mm}^2$
      - Necrosis

## Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC)

- Solid, trabecular or insular growth
  - Invasive features
  - No PTC nuclear features
    - At least one of:
      - Mitotic count  $\geq 3/2 \text{ mm}^2$
      - Necrosis
      - Convoluted nuclei

## Anaplastic thyroid carcinoma (ACA)

- Anaplastic features
  - Undifferentiated phenotype

## Mme M. 50 ans

Infos supplémentaire :

\*Tg indosable, anticorps anti Tg indosables

\*Carcinome oncocytaire : nouvelle histologie dans la classification OMS

N'est pas classée comme une histologie péjorative ni dans l'ATA, ni dans l'OMS

Discuté car possiblement plus souvent iodoréfractaire ; mais à stade TNM égal pas évident qu'il y ait un surrisque

\*pT2 : pas la population de ESTIMABL2

Donc plutôt faible risque de récurrence mais histologie OMS nouvelle hors recommandations

Conclusion : la patiente a reçu une IRa thérapie adjuvante comme prévu

Résultats en faveur de simples reliquats ; pas encore d'élément de suivi disponible...

## Mr T. 49 ans

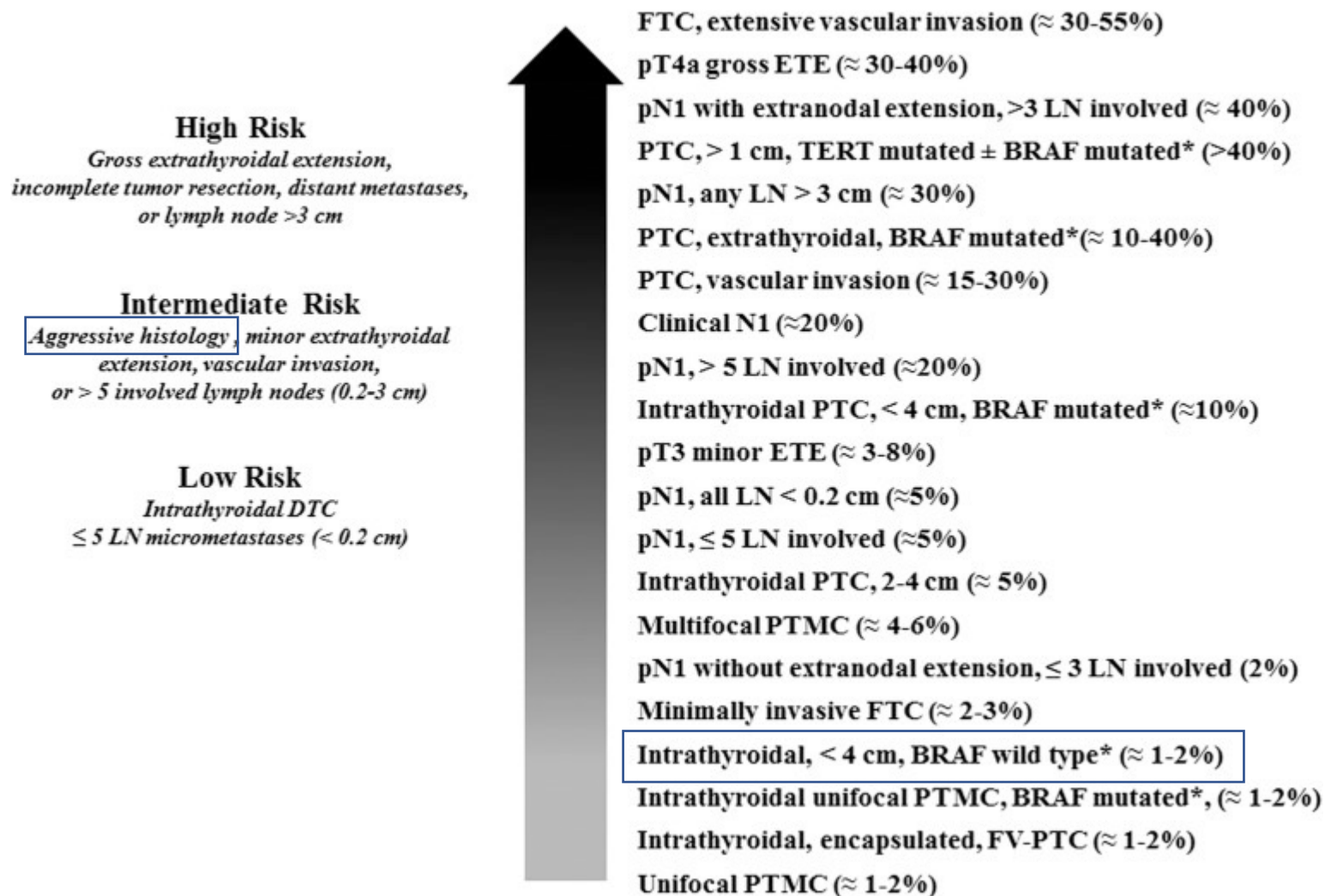
- Consulte pour 2<sup>e</sup> avis concernant la réalisation d'une IRAthérapie adjuvante
- OMS 0 – pas d'antécédent – pas de traitement
- Patient surveillé pendant 10 ans pour un nodule isthmique EUTIRADS 4. En 2022 nodule > 15 mm donc ponctionné : Bethesda 6.
- Thyroïdectomie totale en juillet 23 :

**Histologie** : carcinome papillaire à cellules cylindriques de 17 mm, encapsulé avec effraction minime, un embol lymphatique, pas d'EET **Tumeur classée pT1bN0MxR0**

- Proposition d'IRAthérapie par 30 mCi sous Thyrogen en adjuvant
- Qu'en pensez- vous?

## Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)



# Le point sur les histologies péjoratives



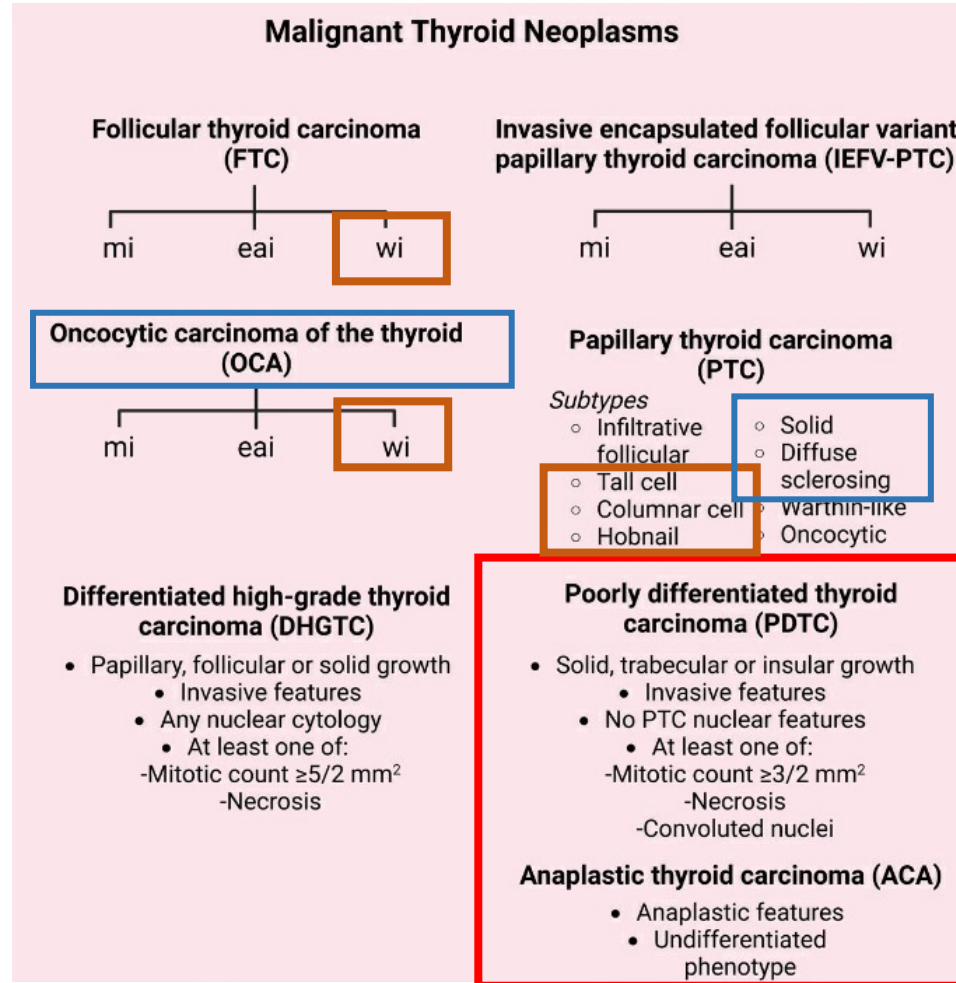
Peu / Non différencié



Histo péjorative selon l'ATA



Histo péjorative discutée



Mr T. 49 ans

Infos supplémentaire :

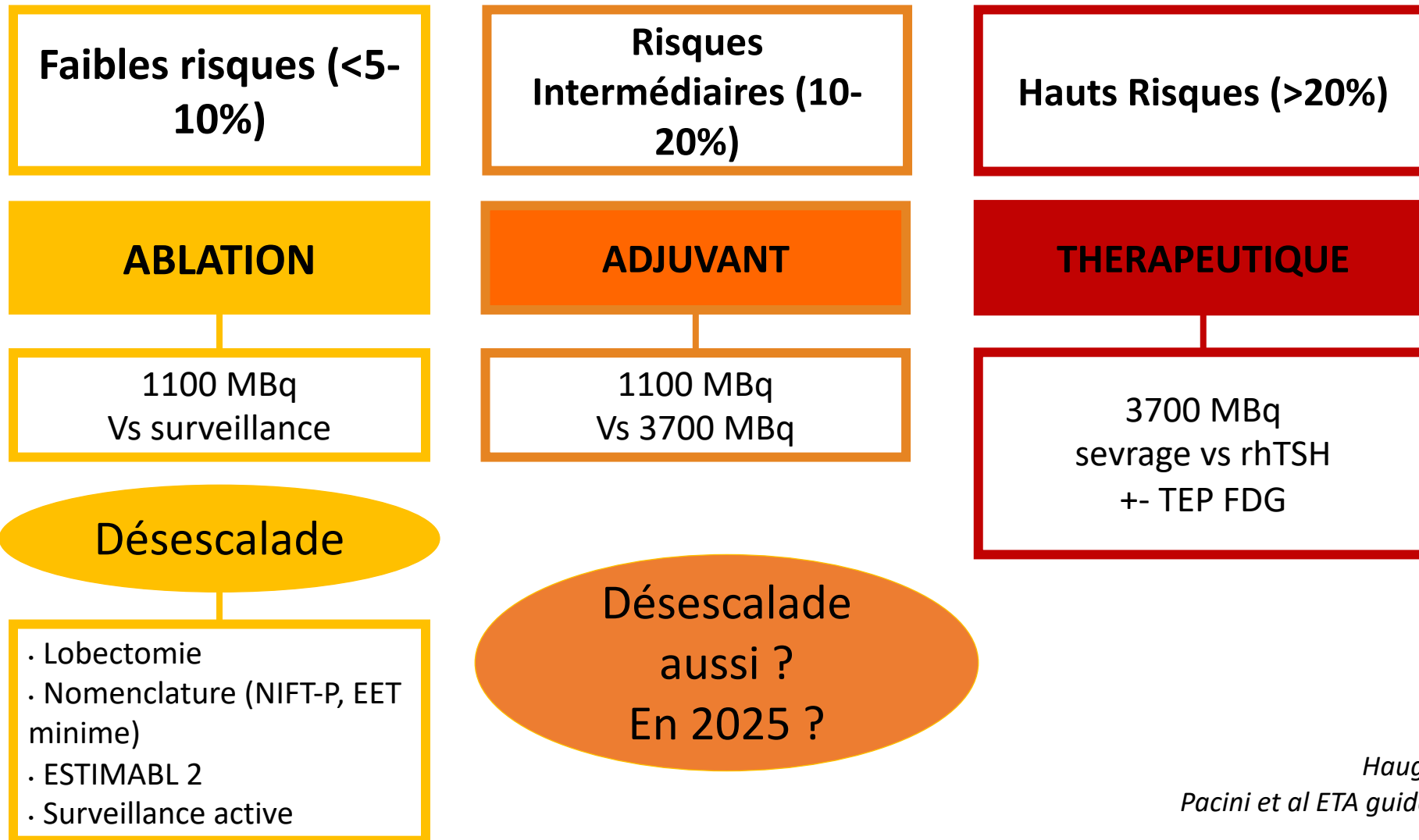
\*Tg 0,2 ng/mL, anticorps anti Tg indosables

\*cellules cylindriques = composante péjorative

\*composante péjorative significative si > 1 cm

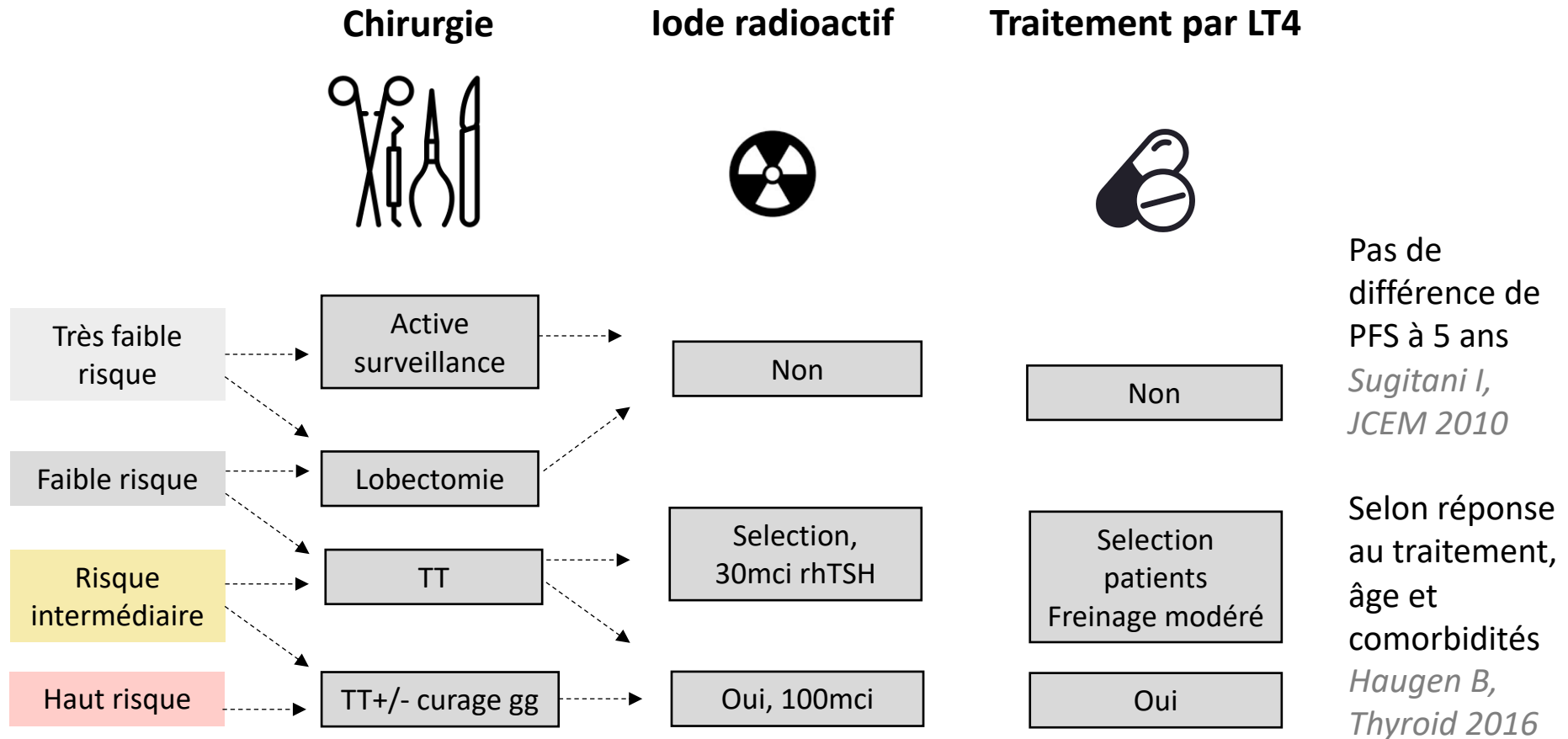
Conclusion : validation IRAthérapie adjuvante par 30 mCi sous Thyrogen  
mais 100 auraient pu se discuter...

# IRA-thérapie : indications théoriques



# Désescalade dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés

## 3. La freination par Lévothyroxine





# Traitement lévothyroxine : quel objectif initial de TSH ?

Risque de récurrence	Très faible risque	Faible risque		Risque intermédiaire	Haut risque	Surveillance active
Traitement chirurgical	Lobectomie	Lobectomie	Thyroïdectomie totale	Thyroïdectomie totale + curage	Thyroïdectomie totale + curage	0
Radiothérapie	Surveillance	Surveillance	Ablatif : 30 mCi/Thyrogen	Adjuvant : 100mCi /Thyrogen	Curatif : 100 mCi /sevrage	0
Objectifs de TSH 0-6 mois (mUI/L)	0.5-2 mUI/L  Ou TSH normale ?	0.5-2	0.1-0.5	0.1-0.5	<0.1	<2  Ou pas ?

# Evaluation de la réponse au traitement initial

Categorie	Définition	Evolution	Décès
<b>Réponse excellente</b>	Echographie cervicale normale <b>et</b> Tg <sub>us</sub> /LT4 <0.2ng/ml ou Tg/rh-TSH < 1ng/ml <b>sans Ac anti-Tg</b>	Récidive: 1-4%	< 1%
<b>Persistance biochimique</b>	Tg <sub>us</sub> /LT4 ≥ 1 ng/ml ou Tg <sub>us</sub> /rh-TSH ≥ 10 ng/ml ou Ac anti Tg + ↑	Maladie structurelle: 20%	< 1%
<b>Réponse indéterminée</b>	Echographie cervicale douteuse ± Tg <sub>us</sub> /LT4 entre 0.2 et 1ng/ml ou Tg <sub>us</sub> /rh-TSH entre 1 et 10 ng/ml ou Ac anti Tg stable	Rémission spontanée ou après autre I <sup>131</sup> : 40%  Anomalie stable: 40%	
<b>Persistance structurelle</b>	Echo cervicale ou autre imagerie anormale	Maladie persistante: 50 – 85%	Maladie Locale: 11% À distance: 50%

# Evaluation de la réponse au traitement initial : Retratification du risque de récurrence

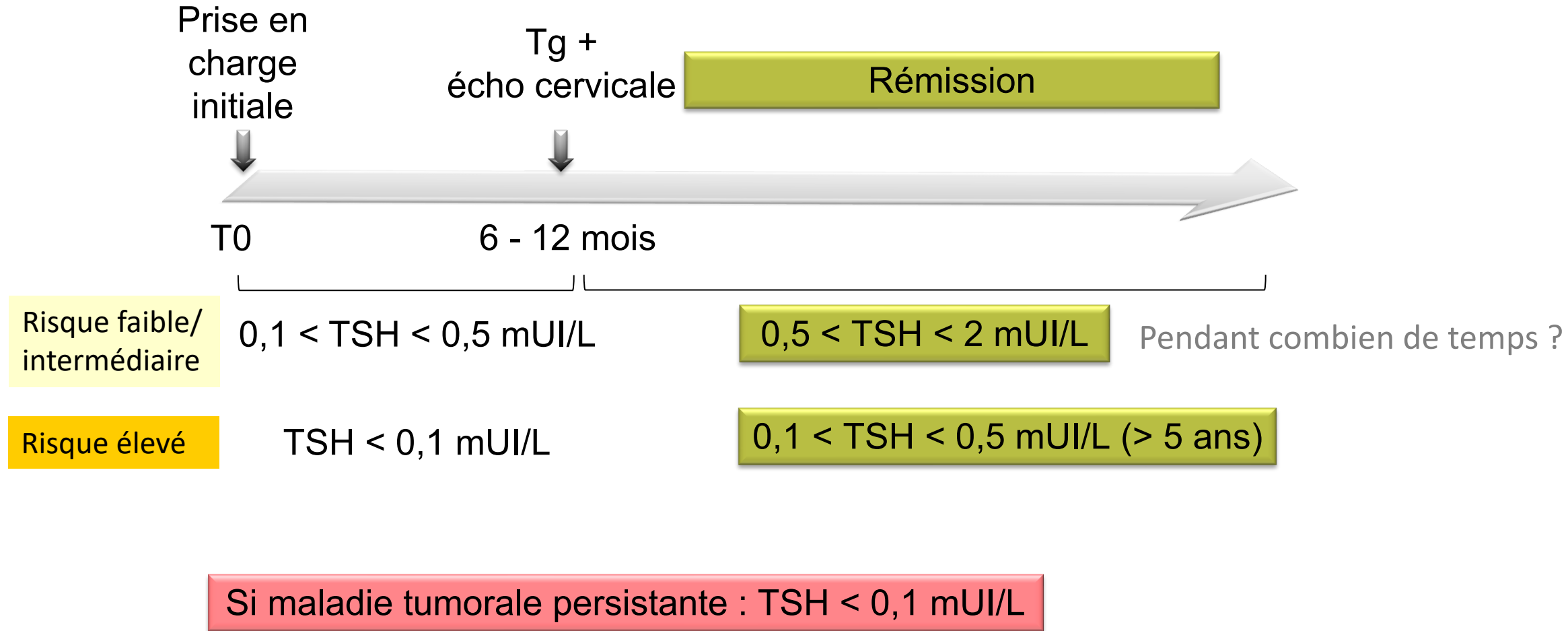
Risque initial = pTNM

131

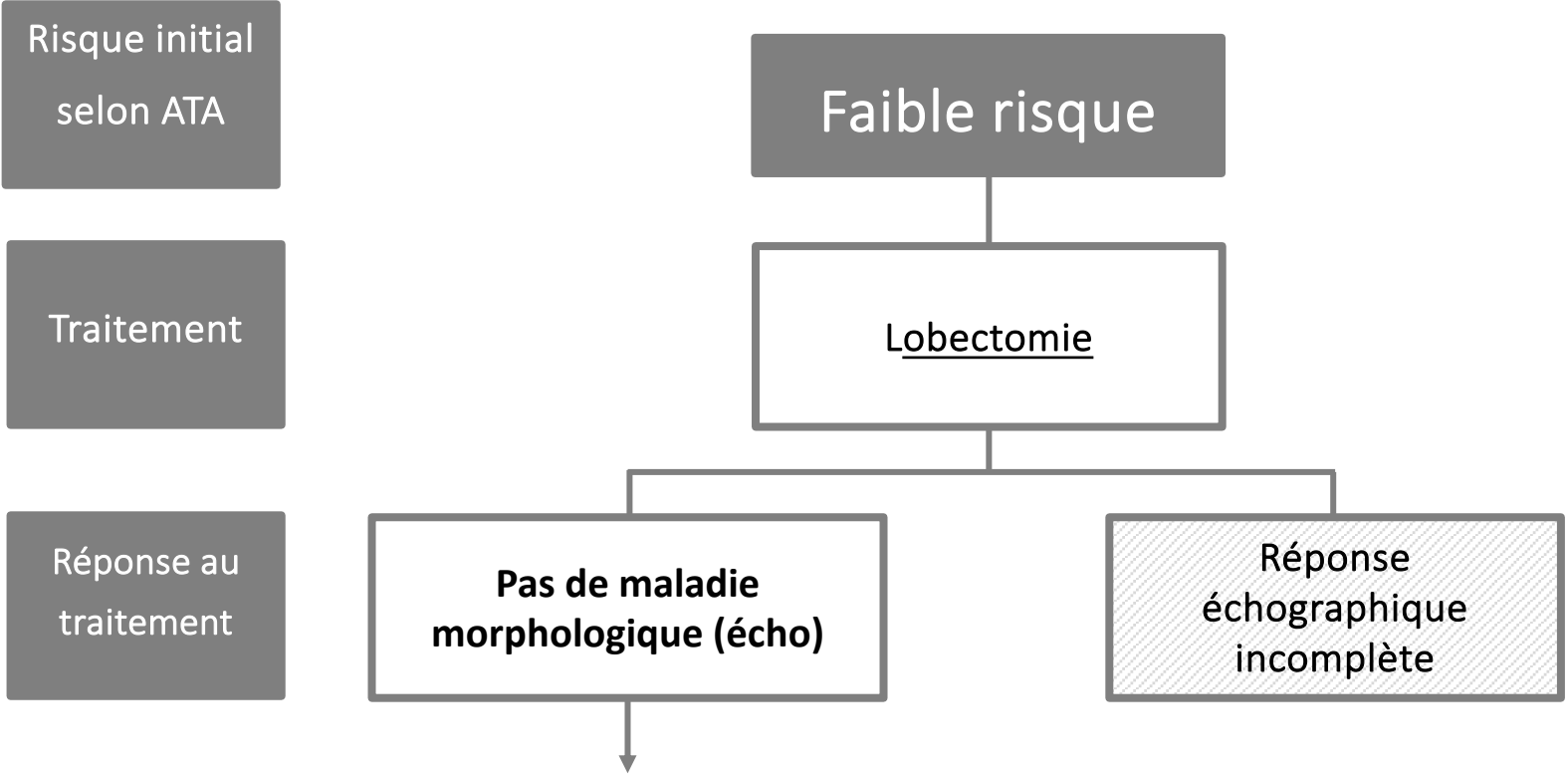
Réévaluation (6 - 12 mois) selon 1<sup>er</sup> bilan

	Stratification du risque selon ATA (n = 471)		
	Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque initial de <b>récurrence ou persistance</b> morphologiquement prouvée	3 %	18 %	66 %
Restradification du risque de récurrence ou de persistance à 6-12 mois selon réponse au ttt initial :			
- <b>Faible (réponse excellente au traitement, n = 159)</b>	2 %	2 %	14 %
- <b>Elevé (réponse incomplète au traitement, n = 217)</b>	13 %	41 %	79 %

# Traitement par lévothyroxine : quel objectif de TSH en cas d'excellente réponse au ttt initial ?



# Evaluation de la réponse chez «faibles risques» traités par lobectomie : Quel suivi en cas d'excellente réponse ?



Risque initial  
selon ATA

Traitement

Réponse au  
traitement

Plan de suivi

**Pas de maladie  
morphologique (écho)**

Réponse  
échographique  
incomplète

- TSH 0.5 - 2 uUI/mL
- Echographie 3 à 5 ans après traitement initial
- Dosage Tg et AbTg (pente évolutive ou pas) ???? Quel seuil ?

# Suivi au long cours des patients traités par lobectomie: rôle de la Tg ?

Article	Population	Relapse N	Results
Momesso JCEM 2016	187 (81% low and 18% intermediate risk)	12 cervical relapse F-up 8,4 yrs	Increasing Tg or Tg>30 ng/mL or increasing AbTg was associated to a higher relapse rate (50%) ✓
Park S, Thyroid 2018	208 low risk PTC Lobectomy and no LT4 replacement	19 cervical relapses F-up 6.9 yrs	Tg/TSH ratio increased gradually after lobectomy in patients with and without recurrences ✗
Ritter JCEM 2020	167 low (90%) and intermediate (10%) risk PTC	12 cervical relapses F-up 6.5 yrs	Basal Tg and Tg dynamics did not predict disease recurrence. ✗
Xu S, Thyroid 2021 PMID: 34340593	1451 low, intermediate and high risk PTC	92 relapses	Cutoff at 6-12 mo 5,3 ng/mL and at last follow up 11 ng/mL ✓
Cho JS, Anticancer Res 2022 PMID: 36288865	514	21 relapses F-up 6 yrs	An ascending TG trend (200% increase) was a good predictor of lateral recurrence. ✓
Jang A, Endocrine 2023 PMID: 36913171	463 PTC 1-4 cm Lobectomy	30 cervical relapses F-up 7.8 yrs	Serum Tg levels did not differ significantly between the recurrence and non-recurrence groups, no tendency for the recurrence group to increase Tg levels. ✗

**Pas de seuil de Tg bien défini → Surveillance basée sur échographie et non pas sur Tg**  
**Risque de récurrence : 2 à 7% à 20 ans – Objectif TSH 0,5-2 mU/L ou normale ?**

## Patients traités par lobectomie : évaluation de la réponse au traitement initial ?

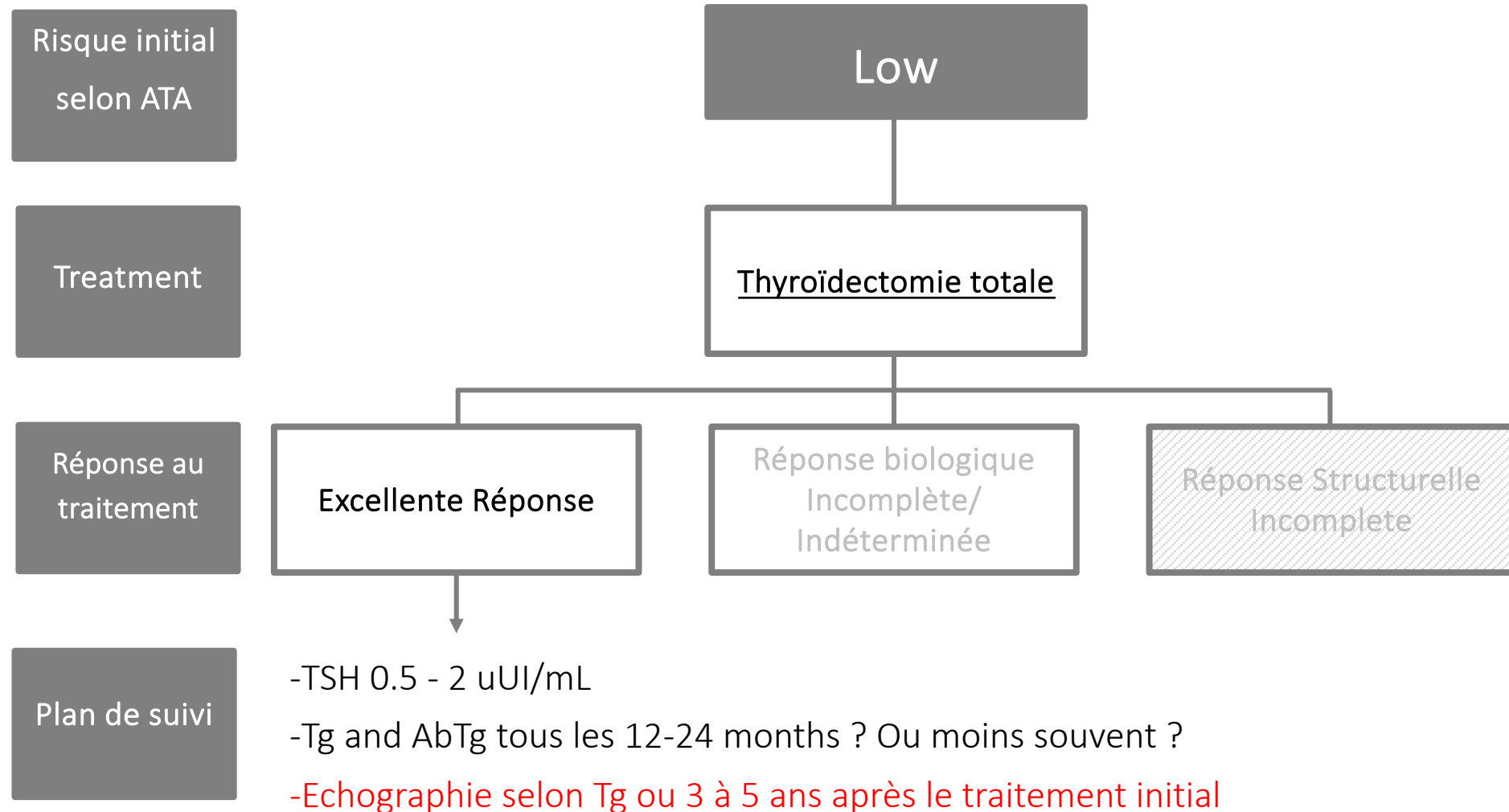
Catégorie	Définition	Récidive/ persistance	Décès
<b>Réponse excellente</b>	Echographie cervicale normale <b>et</b> Tg <sub>us</sub> faible (<30 ng/ml ?) stable, <b>sans Ac anti-Tg</b>	0 %	0%
<b>Persistance biochimique</b>	Echographie cervicale normale <b>et</b> Tg <sub>us</sub> élevée (> 30 ng/ml ?) ou Tg ↑ ou Ac anti Tg ↑	20 %	0%
<b>Réponse indéterminée</b>	Echographie cervicale douteuse ± Ac anti Tg stable ou ↓	5 %	0%

**Pas de seuil de Tg validé ...**

**Objectif TSH 0.5 – 2 mU/L ? Pendant combien de temps ?**

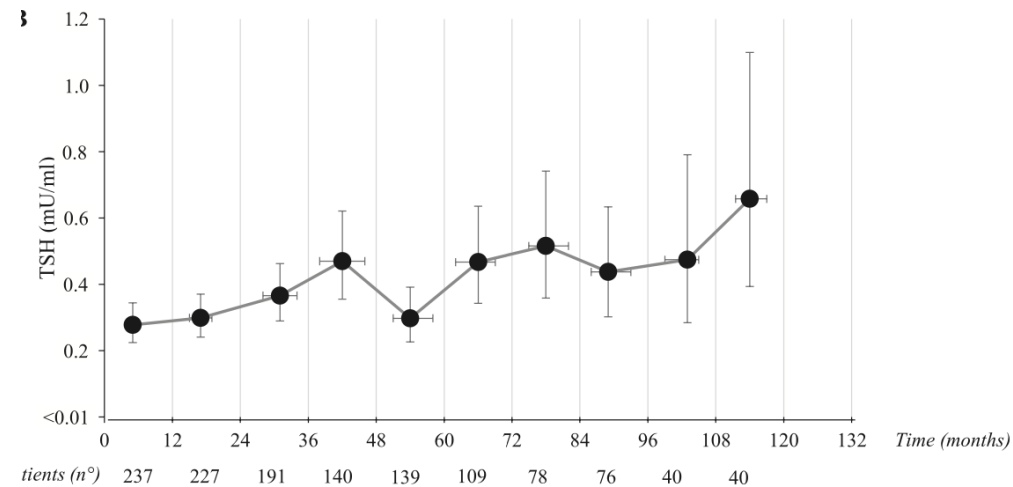
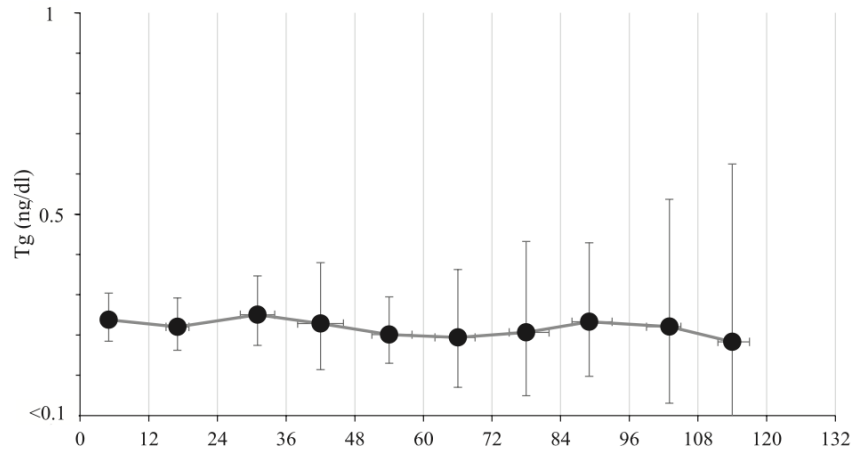
# Evaluation de la réponse chez les « low risk » traités par TT

## Suivi en cas d'excellente réponse

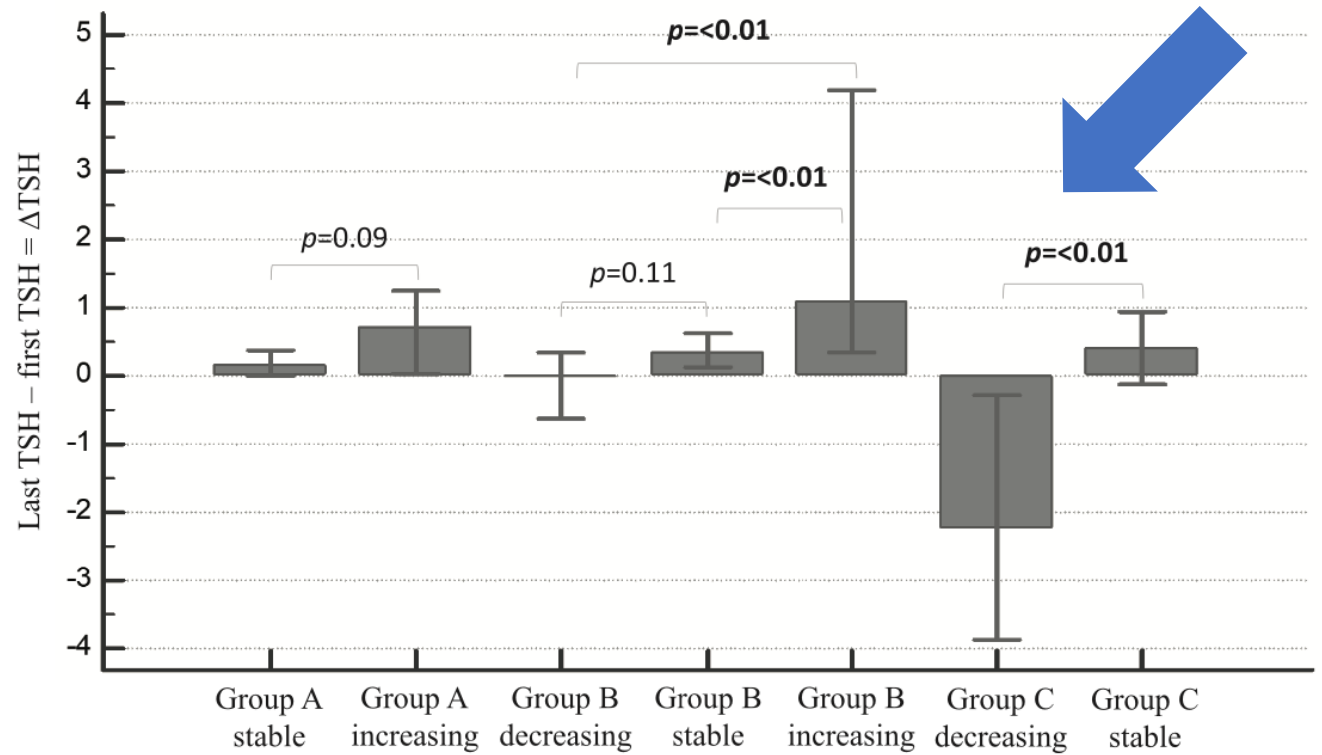




# Suivi de la thyroglobuline chez les « low risk » thyroïdectomisés sans Iode



Patients (n°) 237 227 191 140 139 109 78 76 40 40



**Tg stable au cours du temps chez les « low risk » sans iode**  
**Corrélation entre la Tg et les variations de TSH lors du suivi**  
**0 récurrence (suivi 6 ans)**

# Patients traités par thyroïdectomie totale sans iode : évaluation de la réponse au traitement initial ?

Catégorie	Définition	Récidive/ persistance	Décès
<b>Réponse excellente</b>	Echographie cervicale normale <b>et</b> Tg <sub>us</sub> < 0,2 ng/ml, <b>sans Ac anti-Tg</b>	0 %	0%
<b>Persistance biochimique</b>	Tg <sub>us</sub> < 1 ng/ml, sans Ac anti-Tg	<1-4 %	0%
	Echographie cervicale normale <b>et</b> Tg <sub>us</sub> > 2 ng/ml ou Tg ↑ ou Ac anti Tg ↑	20 %	0%
<b>Réponse indéterminée</b>	Echographie cervicale douteuse ± Tg entre 1 et 2 ng/ml ou Ac anti Tg stable ou ↓	5-20%	0%

**Pas de seuil de Tg vraiment validé ...**

**Importance de la pente évolutive biologique**

# Quel suivi de tous ces patients en excellente réponse à 6-12 m ?

## Très faible risque

Examen clinique

Pas de Tg

Pas d'écho annuelle

Echo à 5 et 10 ans ?

- Examen clinique

- Tg<sub>us</sub> annuelle basale (même trousse de dosage)

## Risque faible

Pas d'écho annuelle

±écho à 5-7 ans ?

## Risque intermédiaire

Fréquence ?

±écho à 3-5-10 ans ?

## Haut Risque

Fréquence ?

1 an, 3 ans, 6 ans ?

*Leenhardt, ETJ2013, Haugen et al. Thyroid ATA guidelines 2016*

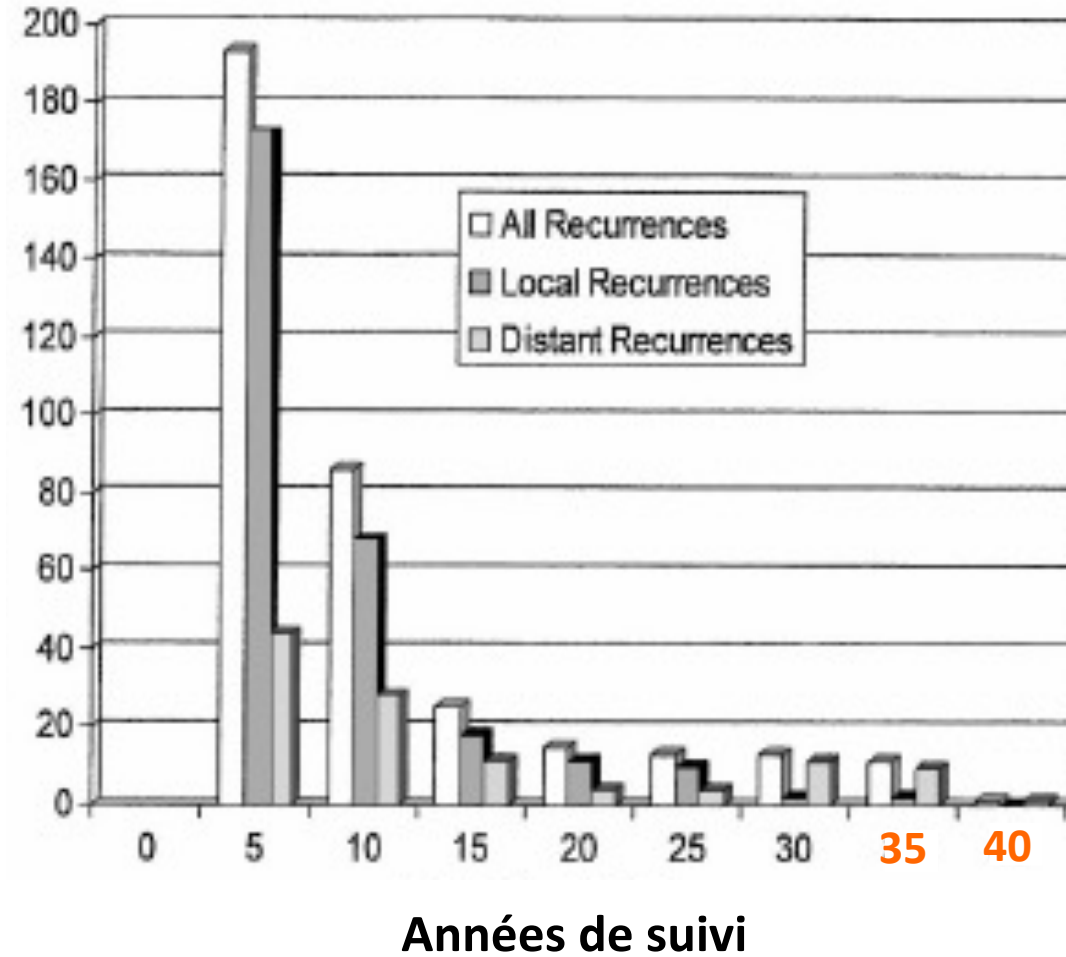
- N = 773 papillaires + vésiculaires/ 3176 écho de suivi/ TT + irathérapie
- Rétrospectif 1996-2012
- 50% faible risque
- écho anormale (récidive/persistance confirmée)
  - Tg < 0,1 ng/ml = 1.8% ; Tg < 1 ng/ml = 3.4%
  - Après 2008, si Tg < 1 ng/ml = 0%

Echographie cervicale inutile  
si Tg faiblement détectable,  
voire indétectable ?

*Verburg Thyroid 2018*

# Quelle durée de suivi ? À vie ? 10 ans ? 15 ans ?

récidives



# Quelle durée de suivi ? À vie ? 10 ans ? 15 ans ?

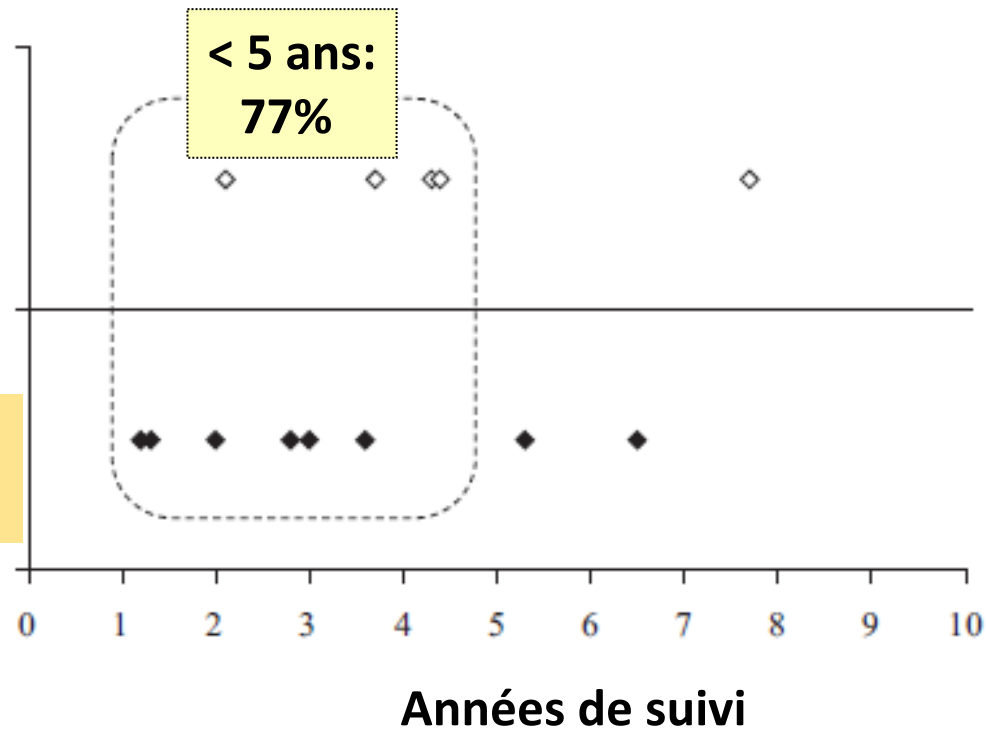
- guéris à 1 an
- Suivi médian: 10 ans

*N = 609*  
→ **5** récurrences

*Faible*  
*risque*

*N = 325*  
→ **8** récurrences

*Risque*  
*intermédiaire*



- 1359 patients
- thyroïdectomie totale et iode
- 73 % à risque intermédiaire
- Rémission à 6-24 mois
- 13 récurrences locorégionales

Délai récurrence médian  
5.5 ans [3.6-10.7]

Récurrences détectées < 8 ans  
sauf 1 patient

*Durante, JCEM 2013*

*Jeon, Thyroid, 2018*

# Take Home Messages : traitement et suivi

## Tumeurs thyroïdiennes De Bas risque de malignité

**NIFTP  
TPMI**

Pas de totalisation  
Pas de dosage Tg/Ac  
TSH normale  
Echo 6-12 mois

Puis STOP ?

(TPMI : écho à 5 ans?)

## Cancers très faible risque

Papillaire < 10 mm = T1a  
Surveillance vs lobectomie

Pas de totalisation chirurgicale  
Pas d'IRAthérapie  
Pas de Tg ? Ou Tg ?

Echo 6-12m - 5- 10 ans

## Suivi post iode

TSH objectif initial  
Puis modifié à 6-12 mois  
Tg/Ac Tg 1x/an  
+-Tg/rhTSH si Tg > 0,2 ng/mL ?  
Echo 6-12m - 3 - 5- 10 ans ?

## Cancers faible risque :

**Exclusion: histo agressives  
et invasion vasculaire > 3 emboles**

**Groupe 1 = population ESTIMABL2 = pT1b N0/Nx  
Pas de totalisation chir systématique  
Pas d'iode (ESTIMABL 2 et IoN)**

**Groupe 2 = pT1 N1a minime**  
Totalisation chirurgicale à discuter  
30 mCi/Thyrogen à discuter

**Groupe 3 = pT2 sans EET N0/Nx**  
En France plutôt TT  
En Europe et USA plutôt lobectomie  
Étude IoN : plutôt pas d'iode ? Vs 30 mCi Thyrogen  
à discuter

**Groupe 4 = pT2 sans EET N1a minime**  
Totalisation chirurgicale + 30 mCi sous Thyrogen

# Synthèse des grandes études dans le cadre de la décroissance pour les carcinomes thyroïdiens à risque faible +/- intermédiaire

Phases III

HILO (2012)  
ESTIMABL 1 (2012)

IoN (2023)  
ESTIMABL 2 (2022)

HoT (2028 ?)

**Thyroïdectomie**

**100 mci  
Sevrage**

**TSH freinée**

**Suivi annuel**

**Thyroïdectomie**

**30 mci**

**Thyrogen**

**TSH 0.1 – 0.5  
Puis 0.5-2 mU/L**

**Tg + Echo**

**Thyroïdectomie**

**Pas d'iode**

**TSH 0.5-2 mU/L**

**Echo +/- Tg ?**

**Lobectomie  
Pas d'iode**

**TSH normale**

**Echo 3-5 ans?**

**INTERMEDIATE  
(en cours)**

**ESTIMABL 3  
(en cours)**