

CONFERENCE DE CONSENSUS : PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROÏDIENS DIFFERENCIÉS DE SOUCHE VESICULAIRE

Pourquoi un consensus français sur la prise en charge des cancers thyroïdiens ?

La prise en charge des cancers thyroïdiens a longtemps été, partout dans le monde et notamment en France, affaire d'« école » se singularisant, de ce fait, par sa diversité, source de débats opposant « minimalistes » et « maximalistes ». L'absence de données scientifiques solides permettant de privilégier une stratégie diagnostique ou thérapeutique par rapport à une autre y était pour beaucoup, laissant libre cours aux traditions locales. Une autre particularité historique de la prise en charge des cancers thyroïdiens concerne la pluridisciplinarité des intervenants. A côté des endocrinologues et des chirurgiens, les médecins nucléaires ont depuis très longtemps un rôle central dans l'exploration, la surveillance et le traitement des patients. L'implication des oncologues longtemps limitée par la chimiorésistance de ces tumeurs est actuellement favorisée par l'essor de nouvelles thérapeutiques dites « ciblées ». La prise en charge des cancers thyroïdiens relève donc d'une véritable « chaîne de compétences ».

Depuis quelques années, le panorama du cancer thyroïdien s'est modifié. Le cancer thyroïdien fait partie des tumeurs rares puisqu'il ne représente qu'environ 1% de l'ensemble des cancers. On assiste, cependant, depuis 30 ans, en partie sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques à une augmentation importante de l'incidence s'effectuant principalement aux dépens des petits cancers papillaires de bon pronostic. La survie des patients est très prolongée, peu différente en règle de celles de la population générale expliquant une prévalence élevée. La nécessité d'un suivi au long cours, en raison de la possibilité de récurrence même à très long terme, conduit souvent, au fil du temps, à l'implication de non spécialistes, dans le suivi.

Des avancées scientifiques importantes ont eu lieu. Si le nombre d'études prospectives, randomisées reste limité en raison même du pronostic globalement favorable de ce cancer, de grandes études de cohorte ont permis une évaluation des thérapeutiques conventionnelles et une détermination plus précise des facteurs pronostiques. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue du cancer commencent à être mieux connus. Surtout, on dispose maintenant de nouveaux outils bien évalués et performants pour le diagnostic et le traitement. La prise en compte de ces avancées a permis de faire évoluer la prise en charge traditionnelle vers une interdisciplinarité plus marquée, d'élaborer de nouvelles stratégies adaptées au niveau de risque des patients et de parvenir à des éléments de consensus. La publication récente des recommandations européennes et américaines en témoigne.

Cette conférence de consensus, à l'initiative de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et du Groupe Recherche sur la Thyroïde (GRT), a bénéficié de l'appui de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE) et de la Société Française d'ORL (SFORL). Elle répond à deux objectifs principaux :

- Proposer une stratégie rationnelle basée sur le niveau de risque des patients, tenant compte des avancées scientifiques récentes et de la nécessaire pluridisciplinarité de la prise en charge
- Adapter aux spécificités françaises les recommandations européennes et américaines et permettre ainsi aux cliniciens français de disposer d'un référentiel dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires d'oncologie (RCPO)

Problématique

Les cancers thyroïdiens différenciés sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Leur incidence s'est accrue au cours des dernières années sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques. On estime qu'à l'heure actuelle 4 à 5000 nouveaux cas de cancer sont découverts chaque année en France. Le pronostic d'ensemble est bon. Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer et 10 à 20% d'entre eux présenteront une récurrence, le plus souvent locorégionale, parfois tardive justifiant une surveillance très prolongée. De ce fait, la prévalence est élevée et on évalue à quelques centaines de milliers le nombre de patients régulièrement suivis pour un cancer thyroïdien.

La classification OMS identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules vésiculaires des cancers bien différenciés, papillaires et vésiculaires qui représentent la grande majorité et des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais

Les études épidémiologiques récentes font état d'une forte prédominance des carcinomes papillaires qui représentent 85-90% des cas alors que les cancers vésiculaires ne représentent que 5-8 % des cas et les formes peu différenciées principalement oncocytaires et insulaires 3-5%.

Un autre élément nouveau concerne le fait que le cancer est de découverte fortuite à l'occasion d'une chirurgie thyroïdienne dans près 25% des cas. Par ailleurs 40-45% des cancers mesurent moins de 1 cm. Depuis 2002, ces micro carcinomes ne font plus l'objet d'une catégorie TNM particulière et sont incorporés dans les T1 de la nouvelle classification TNM qui englobe maintenant les tumeurs de 2 cm de grand axe ou moins (Tableau 1).

La prise en charge des cancers thyroïdiens doit être adaptée au niveau de risque du patient, il est en effet essentiel d'identifier les formes graves, de dépister précocement les récives et de les traiter de manière appropriée. Parallèlement il faut éviter d'imposer aux patients, les plus nombreux, porteurs de formes de bon pronostic des traitements lourds susceptibles d'effets secondaires, d'inquiétude et de surcoût, alors même que le risque de récive est faible.

Les facteurs pronostiques bien identifiés sont la taille de la tumeur, son degré d'extension, la présence d'adénopathies. Ils sont pris en compte dans la classification UICC qui identifie 4 stades. Si la survie des patients des stades I et II est peu différente de celle de la population générale, il n'en est pas de même des stades III et IV dont le pronostic est mauvais. Parmi les facteurs pronostiques clairement identifiés, il faut également citer l'âge. Les patients âgés de moins de 45 ans sont, de ce fait, classés dans les tumeurs de stade I quelque soit le T et le N s'ils ne présentent pas de métastase à distance, tandis que les patients âgés de plus de 45 ans sont classés en stade I à IV (Tableau 2).

Cette classification de même que la plupart des scores pronostiques (AGES, AMES, MACIS) ne prennent pas en compte le type histologique ni les facteurs comportementaux au premier rang desquels figurent la nécrose tumorale, le caractère infiltrant, l'angio-invasion manifeste des vaisseaux de moyen et grand calibre et les atypies nucléaires. Ces critères comportementaux constitueraient pourtant d'authentiques facteurs pronostiques.

La définition opérationnelle du niveau de risque utilisée dans le consensus est la suivante :

- très faible niveau de risque : micro carcinomes <1 cm uni focaux intra thyroïdiens,
- faible niveau de risque : carcinomes T1-T2, N0, M0 vésiculaires et papillaires bien différenciés
- haut niveau de risque : carcinomes T3-T4, extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1), histologies défavorables : épithéliomas à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés.

Les dernières années ont vu se développer de nouveaux outils diagnostiques qui ont radicalement modifié la prise en charge et surtout les modalités de suivi. On peut citer notamment le développement de l'échographie qui occupe maintenant une place centrale, l'avènement de la TSH recombinante, le développement de nouvelles méthodes d'imagerie performante et notamment de la TEP. Ces méthodes facilitent le dépistage précoce des récives qui surviennent le plus souvent dans les 5 premières années même si elles peuvent être beaucoup plus tardives. L'éventail des outils thérapeutiques s'élargit actuellement avec, en particulier, le développement de traitements locorégionaux performants et l'espoir suscité par les thérapeutiques ciblées

Il est essentiel dans ce contexte de faire le point sur les différentes approches diagnostiques et thérapeutiques de manière à proposer à tous les patients la stratégie la plus adaptée.

Ceci est dans la droite ligne du plan cancer national qui recommande qu'un protocole de traitement soit proposé à chaque patient en accord avec les référentiels locaux après examen ou enregistrement du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie (RCPO).

Méthode de travail

La base de réflexion a été logiquement les consensus européen et américain respectivement publiés en juin et février 2006 (1-2). Le travail s'est effectué au sein de 6 groupes multidisciplinaires impliquant des endocrinologues, des médecins nucléaires, des chirurgiens endocriniens et ORL, des anatomo-pathologistes, des biologistes, des oncologues, des radiologues, hospitaliers ou libéraux, travaillant sous l'égide de rapporteurs et chargés d'élaborer un texte préliminaire, répondant aux questions posées. La présentation et discussion des textes préliminaires ont eu lieu lors de deux

réunions du groupe de travail lors du congrès de la SFE à Montpellier au mois de septembre 2006 et à Paris au siège de la SFE en décembre 2006. Elles ont permis la rédaction du document final constitué d'un texte synthétique de recommandations accompagné d'annexes techniques. Les recommandations proprement dites sont en bon accord avec celles du consensus européen. Elles ont été présentées, après harmonisation, au congrès de la SFE-ALFEDIAM, le 23 mars 2007 à Marseille puis diffusées de mars à juin 2007 par l'intermédiaire du site internet de la SFE, à l'ensemble des membres de la société et des autres sociétés concernées dans le cadre d'un forum. Le texte final, présenté ci-après, prend en compte les remarques faites sur le site ainsi que la contribution d'experts désignés secondairement par la SFORL

1- Furio Pacini, Martin Schlumberger, Henning Dralle, Rossella Elisei, Johannes WA Smit, Wilmar Wiersinga and the European Thyroid Task force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 787-803.

2- The American Thyroid Association Guidelines Taskforce* Members: David S. Cooper,(Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman and R. Michael Tuttle Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006 ; 16 (2) : 1-32.

Composition des groupes de travail et questions posées

Coordination : F Borson-Chazot (Lyon)

Groupe 1: Chirurgie initiale :

Rapporteur : JL Peix (Lyon)

Participants : JL Kraimps (Poitiers), JP Travagli (IGR), MH Bernard (Lyon), F Menegaux (Paris), D Hartl (IGR) G Le Clech (Rennes), S Périé (Paris)

Etendue de la chirurgie, quand réintervenir en cas de diagnostic différé, curage oui, non, lequel ?

Groupe 2 : Totalisation isotopique

Rapporteurs: C Bournaud (Lyon) et C Corone (St Cloud)

Participants : F Tenenbaum (Paris), C Schvartz (Reims), M Calzada-Nocaudie (Paris)

Pour quels patients, quelle activité, suivant quelle procédure, dans quel objectif et pour quel risque ?

Groupe 3 : Traitement frénateur

Rapporteur : JL Wémeau (Lille)

Participants : P Caron (Toulouse), G Chabrier (Strasbourg), V Kerlan (Brest)

Objectifs thérapeutiques. Balance risques-bénéfices du traitement. Quelle adaptation au cours du suivi pour quels patients ?

Groupe 4 : Outils de surveillance :

- Biologie :

Rapporteur: M d'Herbomez (Lille)

Participants : A Charrie (Lyon), I Raingeard (Montpellier), P Rodien (Angers)

Méthodes de dosage de thyroglobuline recommandées, détection des interférences

Seuils de réponse à la rhTSH

- Echographie, Scintigraphie, TEP :

Rapporteurs: L Leenhardt (Paris) et S Bardet (Caen)

Participants: S Leboulleux (IGR), B Helal (Paris), JL Sadoul (Nice), J Tramalloni (Paris)

Intérêt de l'échographie pour la surveillance, critères de suspicion des adénopathies, évaluation d'un résidu du lit thyroïdien. Scintigraphies diagnostiques et thérapeutiques, intérêt, méthode. Critères d'efficacité de la totalisation isotopique. Intérêt et place de la TEP

Groupe 5 : Modalités de surveillance en fonction des critères pronostiques cliniques et antomo-pathologiques:

Rapporteur : M Schlumberger (IGR)

Participants : B Franc (Paris), N Berger (Lyon), V Rohmer (Angers), J Orgiazzi (Lyon)

Quand contrôler l'efficacité du traitement initial, chez quels patients ? Par quelle méthode ?

Rythme et déroulement de la surveillance. Algorithme des explorations diagnostiques et suivi à long terme.

Groupe 6 : Traitement des récives

Rapporteurs : JF Henry (Marseille), B. Conte-Devolx (Marseille)

Participants : B Catargi (Bordeaux), ME Toubert (Paris), E Baudin (IGR), C Vaudrey (Reims)

Moyens thérapeutiques et indications (chirurgie, iode radioactif, radiothérapie, thérapeutiques ciblées et chimiothérapie)

RECOMMANDATIONS

I- CHIRURGIE INITIALE

1- Objectifs de la chirurgie

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien. Son objectif est :

- d'éradiquer tout tissu tumoral macroscopique
- de limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie
- de permettre un staging de la maladie
- de faciliter les traitements et la surveillance post-opératoires
- de limiter le risque de récives

Le geste chirurgical s'intègre dans la stratégie globale de prise en charge et son étendue conditionne la prise en charge ultérieure (totalisation par l'iode radioactif, traitement frénateur)

2- Evaluation préopératoire

La prise en charge chirurgicale d'un nodule considéré comme suspect ou malin après cyto-ponction nécessite une évaluation pré-opératoire systématique des aires ganglionnaires par une échographie cervicale réalisée par un spécialiste expérimenté (cf. annexe III). Les performances de cet examen sont supérieures à celles de la simple palpation cervicale pour apprécier l'existence d'une atteinte des chaînes ganglionnaires latérales. Les autres examens d'imagerie, en dehors de cas particuliers ne sont pas indiqués. Le dosage pré-opératoire de thyroglobuline n'est pas recommandé.

Lorsque la cytologie pré-opératoire est suspecte, l'équipe chirurgicale doit avoir la possibilité de disposer d'un examen extemporané per-opératoire. Lorsque l'examen cytologique pré-opératoire est en faveur de la malignité, le traitement chirurgical est celui d'un cancer.

3 – Etendue de la chirurgie.

Le diagnostic de malignité étant connu en pré ou per-opératoire, la chirurgie du cancer de la thyroïde sera une thyroïdectomie totale.

La lobo-isthmectomie ne peut être proposée de principe compte tenu des contraintes de surveillance du lobe restant et de la fréquence des micronodules controlatéraux qui pourraient pousser à réintervenir du fait de la précision de contrôles échographiques. De plus, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline et ne permet pas l'administration d'un complément isotopique.

4 – Quand réintervenir en cas de diagnostic différé ?

Lorsque l'examen anatomo-pathologique extemporané ou l'absence d'examen n'ont pas permis d'obtenir le diagnostic de malignité et qu'une simple lobectomie ou lobo-isthmectomie a été réalisée, l'indication de totalisation chirurgicale s'impose lorsque la thyroïdectomie aurait été effectuée si le diagnostic de cancer avait été porté avant la chirurgie initiale. Elle constitue un préalable à l'administration du complément isotopique.

En cas de tumeur unifocale infra centimétrique (pT1), les récives sont très rares. Ceci autorise la réalisation de thyroïdectomies plus limitées à type de lobectomie. Cependant, il est en pratique impossible de diagnostiquer en per opératoire, sur le seul aspect macroscopique, une multifocalité ou une extension tumorale microscopique dans le tissu extra thyroïdien. La thyroïdectomie totale reste donc l'intervention de choix sauf si le diagnostic histologique n'est pas fait à l'extemporané.

De ce fait, il n'y a pas d'indication de réintervenir pour une tumeur infra centimétrique, unique, sans extension tumorale dans le tissu péri-thyroïdien (pT1), découverte sur une pièce opératoire de thyroïdectomie.

Chez les sujets jeunes (moins de 45 ans), pour les tumeurs pT1 de 10 à 20 mm de diamètre, unifocales, l'absence de totalisation chirurgicale peut se discuter sous réserve de :

- l'absence d'anomalie thyroïdienne décelable dans le lobe controlatéral
- l'absence de suspicion d'atteinte ganglionnaire à l'échographie,
- la possibilité d'une surveillance prolongée

Si le patient présente dans les suites de la première intervention, une paralysie récurrentielle, il est souhaitable d'attendre une éventuelle récupération avant de proposer la totalisation. En l'absence de récupération de la mobilité laryngée, l'indication de totalisation doit être discutée au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice-risque et de la complication dramatique que représenterait une paralysie récurrentielle bilatérale.

5 – Curages ganglionnaires.

Le cancer thyroïdien papillaire se caractérise par la fréquence des envahissements ganglionnaires, retrouvés après examen microscopique dans plus de 50% des cas mais de peu d'influence sur la survie des patients. Ce paradoxe explique l'absence de consensus sur le traitement des aires ganglionnaires et la possibilité d'attitudes très différentes en particulier en ce qui concerne les curages prophylactiques

Lorsque des adénopathies cervicales suspectes sont mises en évidence en pré opératoire ou en cours d'intervention, il existe un consensus pour recommander la réalisation d'un curage associé à la thyroïdectomie. En effet, l'évidement ganglionnaire thérapeutique en première intention lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires peut permettre de réduire le risque de récurrence chez les patients à faible risque et d'améliorer la survie chez les patients à haut risque.

Le curage comportera, au minimum, un curage central qui correspond habituellement au 1^{er} relais ganglionnaire, (niveau VI ou « compartiment central du cou »), éventuellement complété par un curage latéral, homolatéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire (cf. annexe I). Le picking n'est pas recommandé

Il n'y a pas en revanche de consensus sur l'intérêt d'un curage prophylactique, en l'absence d'adénopathie suspecte identifiée lors du bilan pré opératoire (cf. détails en annexe 1) Son principal intérêt est de permettre un staging précis de la maladie, utile pour guider les indications de traitement complémentaire (iode radioactif) et préciser les modalités de surveillance.

En cas de réintervention pour totalisation après lobo-isthmectomie, les indications de curage sont les mêmes que pour une chirurgie initiale mais l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée, expose à une morbidité récurrentielle et parathyroïdienne plus élevée. Dans ce cas les indications doivent être soigneusement précisées en fonction du rapport bénéfice risque

II- TOTALISATION ISOTOPIQUE

1- Objectifs du traitement par l'iode 131

L'administration post-chirurgicale d'iode 131 pour carcinome thyroïdien différencié (radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131, irathérapie de totalisation, totalisation isotopique ou ablation isotopique) a pour buts de :

- détruire le tissu thyroïdien normal restant (ou reliquats thyroïdiens) pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie du corps entier diagnostique à l'iode 131 ;
- traiter d'éventuels foyers tumoraux post opératoires macro ou microscopiques ;
- compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique, examen de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions.

2- Indications.

La totalisation isotopique n'est pas systématique. Elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur appréciée par la classification pTNM (Tableau 1), le type histologique et/ou la multifocalité font envisager une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure.

Les indications de la totalisation isotopique sont fonction du niveau de risque du patient.

Trois groupes pronostiques (ou groupes de stratification du risque de récurrence et de mortalité) sont définis. Chez les patients à très faible risque évolutif, l'irathérapie n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiquée. Chez les patients à haut risque évolutif, le traitement par l'iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer.

Dans les autres cas les bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas démontrés, l'indication d'irathérapie n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en RCPO.

Indications de la totalisation isotopique
Consensus : pas de totalisation isotopique car pas de bénéfice démontré Patients à très faible risque évolutif : pT1 ≤ 10 mm, unifocal, N0-Nx, M0-Mx
Consensus : totalisation isotopique par au moins 3700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes Patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et T4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1).
Pas de consensus : nécessité de la totalisation isotopique ? quelle activité ? quelle stimulation ? Patients à faible risque: tous les autres cas

3- Contre indications.

Absolues

- Grossesse : si le carcinome thyroïdien est diagnostiqué au cours de la grossesse, il convient de reporter le traitement par l'iode radioactif au terme de la grossesse.

- Allaitement : si la décision de traitement par l'iode 131 est prise en cours d'allaitement celui-ci sera stoppé avant l'administration de l'iode et ne sera pas repris après (mais sera possible après les grossesses ultérieures)
- Urgence médicale justifiant un traitement spécifique avant le traitement à l'iode radioactif.

Relatives ou nécessitant des précautions

- Dysphagie
- Sténose oesophagienne
- Gastrite et/ou ulcère gastroduodéal évolutif
- Incontinence urinaire
- Surcharge iodée
- Insuffisance rénale
- Métastase cérébrale et compression médullaire non traitée, symptomatique
- Espérance de vie de moins de 6 mois.
- Perte d'autonomie.

4- Modalités

Les modalités du traitement par l'iode 131 en France ont fait l'objet d'un guide de procédure à l'usage des médecins nucléaires (publié en 2006 par la SFMN), inspiré du guide line européen de 2003 et prenant en compte la législation française en matière de radioprotection (intégrant les directives européennes) et de prise en charge des patients atteints de cancer (Plan Cancer).

En France, l'habilitation à effectuer une radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131 est délivrée par l'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire) et ses divisions locales (ex-DGSNR/DSNR) à des services ou unités disposant de l'agrément L1A.

Information du patient

L'information du patient ou de son représentant légal doit être faite par le médecin ayant proposé le traitement et par le médecin responsable de sa réalisation (arrêté du 21 janvier 2004, dite « Loi Kouchner », JO du 6 février 2004, page 2586). Cette information portera obligatoirement sur les buts, les modalités de l'examen, les bénéfices attendus, les effets secondaires possibles ainsi que sur les moyens de limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec le patient lorsqu'il aura quitté l'unité de médecine nucléaire (Tableau 3).

Préparation au traitement par l'iode 131

Il est nécessaire d'éviter toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les deux semaines précédant l'administration d'iode radioactif. Le tableau 4 présente à titre indicatif les principales sources d'iode et la durée d'interruption recommandée. Si une surcharge iodée est suspectée, ou de manière systématique, l'iodurie est mesurée (sur une miction ou sur les urines des 24 heures).

Stimulation des thyrocytes par sevrage ou par TSH recombinante humaine (rh TSH) :

- La préparation par sevrage doit assurer un taux de TSH > 30 mU /l (valeur empirique) et nécessite un arrêt de la T4 pendant au moins 3 semaines ou de 4 à 5 semaines avec possibilité de relais par la T3 et arrêt de la T3 pendant 2 semaines avec leurs conséquences en terme d'hypothyroïdie. Le traitement par hormone thyroïdienne est repris dans les 2 à 4 jours qui suivent la prise de l'iode.

- La préparation par rhTSH (Injection IM de 0.9 mg de Thyrogen® 48 et 24 h avant l'administration d'iode 131) est autorisée par une AMM européenne pour la totalisation isotopique des formes de bon pronostic (pT1-T2, N0-N1) par 3700 MBq d'iode 131.

Corticothérapie : Les phénomènes inflammatoires parfois observés lors du traitement de reliquats volumineux seront traités par corticothérapie.

Un prélèvement sanguin est effectué avant l'administration du traitement pour mesurer le taux de thyroglobuline (accompagné du taux de TSH et des anticorps anti-thyroglobuline) et réaliser un dosage de bêta HCG chez les femmes en âge de procréer.

Activité administrée d'iode 131

Après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, l'activité à administrer en vue d'éliminer les reliquats de tissu thyroïdiens normaux est comprise entre 1 100 et 3 700 MBq (30 et 100 mCi) d'iode 131. Elle est appréciée pour un patient donné, en fonction de ses facteurs pronostiques initiaux.

- L'activité minimale nécessaire à l'obtention de la destruction des reliquats n'est pas encore définie de façon consensuelle.
- Il n'y a pas de différence significative d'efficacité en termes d'ablation entre 100 et 30 mCi après préparation par sevrage.
- Il n'y a pas de différence d'efficacité en termes d'ablation entre sevrage et rhTSH après administration de 100 mCi d'iode 131.
- En l'état actuel des connaissances, si des foyers tumoraux persistent, après exérèse incomplète connue ou présumée ou en cas de métastases à distance ils doivent être traités avec une activité d'au moins 100 mCi, administrée après sevrage.

Des tableaux indicatifs d'activité en fonction du poids sont proposés par les guidelines de l'EANM (environ 1 mCi ou 37 MBq / Kg).

Scintigraphies

- Scintigraphie pré thérapeutique.

Elle n'est pas recommandée car elle est peu sensible et susceptible de diminuer l'efficacité de l'irathérapie par effet de sidération des cellules thyroïdiennes (« stunning »). Pour les équipes souhaitant réaliser cet examen parce que l'importance des reliquats n'est pas accessible par le compte rendu opératoire ou l'échographie post opératoire, il est recommandé d'utiliser une activité d'iode 131 faible (< 37 MBq ou 1 mCi) ou l'iode 123, donnant une meilleure qualité d'image, et de quantification plus standardisée.

- Scintigraphie post-thérapeutique.

Elle est réalisée 1 à 8 jours après le traitement par l'iode 131. Cet examen renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie chirurgicale et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra cervicaux. L'examen est informatif si la fixation des reliquats thyroïdiens est faible (<2 % de l'activité administrée) et sous réserve des artefacts et pièges diagnostiques (Tableau 5). En cas d'examen informatif et sans anomalie, une scintigraphie corporelle totale diagnostique ultérieure est alors inutile.

Mesure de l'activité résiduelle et/ou du débit de dose

Elle est réalisée avant la sortie du patient et permet d'adapter les recommandations pour radioprotection de l'entourage

III- HORMONOTHERAPIE THYROIDIENNE APRES CHIRURGIE

1- Pour quels patients ?

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien quelle qu'ait été l'ampleur de l'exérèse, qu'il y ait eu ou non traitement radio isotopique complémentaire.

2- Avec quelle finalité ?

Le traitement hormonal a pour intention :

- d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes,
- d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, persistant en dépit de la chirurgie et de l'administration d'iode 131. Même peu différenciées, les cellules thyroïdiennes malignes possèdent des récepteurs pour la TSH. Il importe alors de réduire la concentration de TSH qui constitue le principal facteur de multiplication des thyrocytes. Les modèles expérimentaux et les évaluations cliniques ont bien établi l'hormono-dépendance du cancer thyroïdien, et l'amélioration du pronostic des cancers soumis à l'hormonothérapie frénatrice ($TSH \leq 0,1$ mU/l). Le rôle de l'hormonothérapie thyroïdienne à doses suppressives de TSH dans la prévention d'événements cliniques majeurs indésirables est confirmé par une méta analyse récente (RR = 0,73 ; intervalle de confiance = 0,60-0,88 ; $p < 0,05$). Cependant il n'y a pas d'évidence que le traitement hormonal soit à prescrire à dose frénatrice dans les cancers de bon pronostic, lorsque l'état de rémission a été obtenu. Recommandation est faite alors de donner l'hormonothérapie à posologie substitutive.

3- Sous quelle forme ?

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement le plus commun, le plus commode et le plus logique. Son action est douce, sa longue demi-vie (6 à 8 jours) assure une grande stabilité des concentrations de T_4 et de TSH, autorisant la prise unique quotidienne. Les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse ne possèdent que des récepteurs à la T_3 , mais celle-ci est produite in situ par désiodation de la T_4 circulante. De ce fait, in vivo les taux de TSH sont mieux corrélés avec ceux de la T_4 circulante qu'avec ceux de T_3 .

La triiiothyronine (LT3) n'a que des indications marginales, par exemple durant la phase d'interruption de la levothyroxine avant contrôle radio isotopique pour réduire la phase de carence hormonale ou à son décours pour la correction rapide de l'hypothyroïdie. La supplémentation par l'acide triiodothyroacétique n'a pas été parfaitement évaluée. L'utilisation des analogues des hormones thyroïdiennes (GC1) respectant relativement les récepteurs cardiaque et osseux pourrait à l'avenir s'avérer prometteuse, dans les situations de mauvais pronostic.

4- Avec quelle posologie ?

Le traitement est idéalement instauré et surveillé par une équipe ou des médecins spécialisés.

Les doses utilisées pour la lévothyroxine sont de l'ordre de 2 à 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en traitement frénateur, de 1,6 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en traitement substitutif. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en effet proportionnels au poids (et plus précisément à la masse maigre), un peu plus faibles chez la femme et les sujets âgés. La médication est à prendre quotidiennement, toujours dans les mêmes conditions.

Il faut connaître les facteurs susceptibles de majorer ou de minorer les besoins hormonaux (tableau 6).

5- Selon quelle adaptation ?

L'adaptation se fonde sur le taux de TSH mesuré six semaines à deux mois après l'initiation de la posologie. La mesure de T_4 est moins informative que celle de la TSH, et sa détermination n'a d'intérêt que s'il existe un doute sur la qualité de l'observance thérapeutique. L'accroissement du taux de la T_3 signe en principe le surdosage thérapeutique. L'adaptation thérapeutique s'effectue par paliers de 12,5 à 25 μg de LT4. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante.

Pour les patients non guéris il est bon de tenir compte sous traitement frénateur de l'évolution du taux de la Thyroglobuline (Tg) circulante.

6- Avec quelle tolérance ?

Elle s'apprécie par les données de l'interrogatoire, et l'examen clinique. Les risques cardiaques et osseux sont manifestes surtout pour les traitements frénateurs prolongés ou inadaptés, et chez les sujets âgés. Ils doivent être prévenus par l'utilisation de bêtabloqueurs, de diphosphonates. La surveillance de l'état osseux est particulièrement recommandée chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause soumise au traitement frénateur. Une surveillance spécifique de l'état cardiaque s'impose chez les sujets fragiles ou âgés.

RECOMMANDATIONS

- HORMONOTHERAPIE INITIALE

Au décours de la chirurgie, le traitement est instauré d'emblée avec une posologie proche de 2 µg/kg/jour et adapté au-delà de six semaines à deux mois pour amener la TSH :

- à une valeur proche de la limite inférieure des normes (entre 0,1 et 0,5 mU/l) en cas de cancers de bon pronostic (T1 et 2, N0-Nx, M0, épithéliomas papillaires ou vésiculaires bien différenciés),
- à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/l en cas de cancers de moins bon pronostic (T3 et 4, extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1), histologie défavorable (épithéliomas à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés).

HORMONOTHERAPIE ULTERIEURE

A distance de l'éventuel traitement radio-isotopique, après échographie cervicale, évaluation de la Tg sous TSH recombinante entre le 6ème et le 12ème mois :

- chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes : TSH = 0,3 à 2 mU/L,
- chez les patients en rémission mais ayant un cancer de moins bon pronostic, maintenir une hormonothérapie à une valeur proche de la limite inférieure des normes (0,1 à 0,5 mU/l) durant 5 à 10 ans,
- chez les patients non guéris, la TSH est à maintenir en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/l.

IV - MOYENS DE SURVEILLANCE AU COURS DU SUIVI

IV-1- Surveillance biologique : Le dosage de thyroglobuline

Le dosage de thyroglobuline (Tg) est un paramètre essentiel dans le suivi des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde papillaire et/ou vésiculaire. Il s'agit d'un marqueur sensible et spécifique dont le taux mesuré reflète principalement la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH. La Tg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique (IMA) utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/ml (ou µg/L). La variabilité inter technique reste notablement élevée (estimée récemment à 37%) et implique que le suivi d'un patient se fasse avec le même réactif de dosage de Tg. La majorité des dosages actuellement commercialisés ont une sensibilité fonctionnelle comprise entre 0.5 et 1 ng/ml. Certains nouveaux réactifs offrent une sensibilité fonctionnelle proche de 0.2 ng /ml qui permet une mesure précise des concentrations basses de Tg. Les dosages de sensibilité fonctionnelle < 0.1 ng/ml ont une spécificité moindre qui induit des résultats faussement positifs.

Selon le dosage de Tg utilisé, la présence d'anticorps anti-Tg dans la circulation induit une minoration plus ou moins importante. La recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-Tg est donc nécessaire. Il n'y a pas de contrainte quant à la méthodologie utilisée si l'on utilise une méthode quantitative. Les anticorps anti-Tg vont diminuer et disparaître chez les patients en rémission complète, mais le temps entre la disparition de l'antigène et celle de l'anticorps peut être de 2-3 ans. Ainsi, la persistance ou la réapparition des anticorps anti-Tg circulants en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un « indicateur » de persistance de la maladie.

La Tg est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et cancéreuses et sa production est sous contrôle de la TSH. La TSH sérique doit toujours être mesurée lors du dosage de la Tg.

Après ablation complète par chirurgie et iode radioactif, le taux de Tg doit être indétectable et tout taux détectable doit alerter le clinicien. Cependant, la Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Ainsi, la Tg ne doit pas être mesurée moins de 3 mois après le traitement initial. L'évaluation doit tenir compte, à la fois du taux de Tg et de l'évolution de ce taux lors de déterminations consécutives.

Les rares déterminations faussement négatives de la Tg sérique après stimulation par la TSH sont dues principalement à de petits ganglions métastatiques qui sont mis en évidence par l'échographie cervicale.

L'ablation par l'iode radioactif améliore la spécificité du dosage de la Tg sérique. Chez ces patients, la stimulation par la TSH améliore sa sensibilité sans diminuer sa spécificité.

Le taux de Tg stimulée est habituellement plus bas, d'un facteur 1,5 à 2, après rhTSH qu'après sevrage.

Peu de données existent dans la littérature sur les seuils de réponse à la rh TSH, c'est à dire le taux au delà duquel une rechute peut être mise en évidence. Un seuil « institutionnel » est à déterminer par chaque centre en fonction de la méthode utilisée. La signification clinique d'élévations minimales de Tg sous rhTSH reste inconnue et doit être évaluée. En présence d'Ac anti-Tg, l'absence de réponse de Tg sous rhTSH doit être interprétée avec prudence

Après traitement initial, la thyroglobuline et la recherche d'anticorps anti-Tg qui lui est associée doivent être dosées tous les 6-12 mois.

IV-2 Echographie cervicale

L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. La procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la subjectivité (cf. annexe III).

L'échographie cervicale est un examen opérateur dépendant, et une période d'apprentissage peut améliorer les performances individuelles. Elle est plus sensible que la palpation et est utilisée en routine pour vérifier les chaînes ganglionnaires et le lit thyroïdien. Elle peut détecter des ganglions aussi petits que 2-3 mm de diamètre. L'hyperplasie ganglionnaire bénigne est fréquente. Pour un ganglion persistant au delà de plusieurs mois, la spécificité de l'échographie cervicale est améliorée par l'étude des caractéristiques échographiques (forme, structure, vascularisation, taille) (cf. annexe III). Les ganglions n'ayant pas de caractéristiques inquiétantes, ne justifient qu'une description détaillée, un contrôle périodique par échographie et de rassurer le patient. En cas de ganglion jugé

échographiquement suspect, dont dépend une décision thérapeutique (reprise chirurgicale notamment), les caractéristiques échographiques ne sont pas suffisamment discriminantes et la réalisation d'une ponction écho guidée à l'aiguille fine est nécessaire. Lorsque, dans un même territoire, plusieurs ganglions sont jugés échographiquement suspects, la ponction d'un seul de ces ganglions suffit. Il est recommandé d'associer un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde.

Six-12 mois après la chirurgie, une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne et les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non. Elle sera refaite en fonction du risque de rechute et du taux de Tg.

Chez les patients à faible risque, le renouvellement annuel de l'échographie après le premier contrôle à 6-12 mois n'est pas justifié. En cas d'échographie normale, lorsque le taux de thyroglobuline est indétectable après stimulation par la TSH, le risque de rechute est inférieur à 1% à 10 ans. L'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la thyroglobuline au cours du suivi. En cas d'échographie avec ganglion clairement pathologique, une cytoponction et un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage sont indiqués.

Chez les patients à haut risque, la surveillance échographique est conseillée mais la fréquence des contrôles n'est pas consensuelle (1, 3 et 7 ans ?).

En cas de lobectomie avec découverte fortuite d'un microcarcinome, la surveillance échographique du lobe restant et des aires ganglionnaires est proposée à 1 an, 3 ans et 7 ans en l'absence d'évolutivité.

IV-3- Scintigraphie à l'iode 131

On utilise l'iode 131 sous forme d'iodure de sodium. L'acquisition est réalisée au moyen d'une caméra équipée d'un collimateur parallèle haute énergie. L'examen consiste en un balayage corps entier avec des clichés statiques centrés sur la région cervicale et le thorax ou toute autre région ayant montré un foyer pathologique, en incidence antérieure et postérieure, si nécessaire des profils, avec repérage anatomique si possible. Les caméras équipées d'un tomodynamomètre ou SPECT/CT peuvent être utilisées ; elles permettent grâce aux images de fusion de localiser les sites pathologiques avec précision.

L'interprétation est visuelle. Les foyers de fixation anormale sont définis par le fait qu'il ne s'agit pas de foyers de fixation physiologique ou d'artéfacts. Un calcul du taux de fixation peut être effectué

Les foyers de fixation physiologique correspondent à des tissus capables de capter et d'excréter l'iodure. C'est le cas des glandes salivaires, de la bouche et du nez, de l'estomac, de la vessie, du thymus et pour certaines femmes jeunes des glandes mammaires. Des artéfacts peuvent provenir des conditions de l'examen ou de situations pathologiques (Tableau 5).

La fixation de l'iode 131 est faible ou absente pendant la suppression de la TSH, et la stimulation par la TSH doit être réalisée avant chaque administration d'iode 131 à visée diagnostique ou thérapeutique. Elle peut être obtenue soit lors d'un sevrage en hormones thyroïdiennes soit après stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (rhTSH).

La scintigraphie à l'iode 131 a été pendant longtemps, avec le taux de thyroglobuline, l'un des piliers de la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde. Ces dernières années, plusieurs études ont montré que sa sensibilité était mauvaise, de l'ordre de 20% pour le diagnostic des récurrences, très inférieure à celles de la Tg sous stimulation et de l'échographie cervicale. De plus, pratiquement tous les patients chez qui la scintigraphie du corps entier est anormale ont un taux de Tg détectable après stimulation par la TSH. Actuellement, la meilleure définition de l'ablation réussie est un taux sérique de Tg indétectable après stimulation par la TSH et une échographie du cou normale.

La scintigraphie diagnostique corps entier n'est donc pas indiquée pour la surveillance des patients à faible risque avec un taux de thyroglobuline indétectable sous stimulation et une échographie cervicale normale mais peut être envisagée chez les patients à risque élevé de maladie résiduelle.

La scintigraphie conserve de l'intérêt chez les patients à haut risque (tumeur pT3 ou pT4, adénopathies ou métastases d'emblée) et en cas de Tg détectable et augmentant à des dosages successifs. Dans ces cas, l'examen est réalisé après administration d'une forte activité d'iode 131.

En cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline à des taux significatifs, la surveillance repose sur un examen scintigraphique avec une activité diagnostique et sur l'échographie.

IV-4 Tomographie par émission de positons (TEP)

L'examen est réalisé sur une caméra TEP dédiée au mieux couplée à un scanner X de repérage (Morpho TEP ou TEP-TDM). Le traceur actuellement utilisé est le 18-FDG, analogue du glucose marqué par un émetteur de positons, le Fluor 18. La fixation du FDG n'est pas spécifique du cancer. Des lésions inflammatoires ou infectieuses, ou dans le cadre de granulomatoses (sarcoïdose par ex.), captent également le FDG de façon intense.

La résolution spatiale de la TEP étant de 5 mm environ, on ne peut pas visualiser des tumeurs inférieures à cette taille. Ainsi, la TEP est moins performante que le scanner en inspiration forcée ou la scintigraphie post thérapeutique à l'iode 131 dans les métastases pulmonaires micronodulaires ou de type miliaire. La qualité de la détection dépend également de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées fixent généralement davantage que les tumeurs bien différenciées.

L'interprétation de la TEP-FDG est avant tout visuelle et qualitative. Un examen FDG est considéré normal s'il n'existe pas de foyer hyper métabolique jugé significatif, en particulier sur les régions à risque de récurrence locale (cou) ou à distance (poumons, squelette). La quantification par le calcul d'un index de fixation appelé SUV (Standard Uptake Value) peut avoir un intérêt à titre pronostique ou dans le suivi thérapeutique.

La TEP-FDG est recommandée après traitement initial d'un cancer thyroïdien différencié (chirurgie suivie d'une dose ablative d'iode 131) lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de thyroglobuline et lorsque la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131 est négative. La TEP FDG peut mettre en évidence des lésions cervicales ou extra cervicales, parfois opérables. Elle présente donc ici un intérêt diagnostique et pronostique. Elle complète utilement les autres examens d'imagerie, principalement échographie cervicale, tomographie par émission de positons cervico-thoracique, imagerie par résonance magnétique des os et du cerveau. La scintigraphie osseuse est peu sensible.

L'intérêt de la TEP-FDG est discuté :

- dans un but pronostique en cas de métastases d'emblée (révélatrices du cancer ou diagnostiquées au moment de l'ablation) fixant ou non l'iode 131.
- lorsqu'il existe au cours de la surveillance une élévation confirmée du taux de thyroglobuline quelle que soit les résultats de la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131.

V- SURVEILLANCE

1- Objectif

Son objectif est le dépistage précoce des récurrences. Après rechute, la rémission complète est obtenue chez 2/3 des patients N1 et 1/3 des patients M1 et les résultats dépendent de l'étendue de la rechute. Il est nécessaire de disposer de tests sensibles qui permettent leur découverte précoce. Les rechutes étant peu fréquentes, les tests doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

2- Déroulement du suivi

2-1 Suivi à court terme

Patients traités par chirurgie seule

Chez les patients à très faible risque, qui n'ont pas reçu de traitement complémentaire par l'iode radioactif, le risque de maladie persistante ou de rechute est par définition très faible. La stimulation par la TSH, soit par sevrage en hormone thyroïdienne soit par administration de rhTSH, n'est pas recommandée d'autant qu'en l'absence de totalisation isotopique, l'interprétation des résultats est difficile. Le suivi repose sur le dosage de la Tg sérique pendant le traitement par LT4 et sur l'échographie cervicale.

Il en est de même pour les patients traités par lobectomie.

Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif:

La stratégie est résumée dans l'arbre décisionnel ci-après.

Si la scintigraphie corporelle totale pratiquée quelques jours après l'administration post-chirurgicale de l'iode radioactif montre des petits reliquats thyroïdiens et aucune fixation en dehors du lit thyroïdien, les patients sont revus à 3 mois (sous traitement par LT4) pour palpation cervicale et dosages de la TSH et de la Tg.

A 6-12 mois, l'état de la maladie est vérifié par un examen clinique, une échographie cervicale, et un dosage de Tg sérique obtenu après stimulation par rhTSH (réalisé 3 jours après la deuxième injection de rhTSH).

La scintigraphie diagnostique à l'iode radioactif après administration de rhTSH n'est réalisée que dans des cas bien particuliers :

- patients à risque élevé
- scintigraphie corporelle totale post-ablation peu informative (du fait d'une fixation élevée dans les reliquats thyroïdiens) ou ayant montré des foyers de fixation suspects
- persistance d'AC anti-thyroglobuline.

Une activité de 150-185 MBq (4-5mCi) d'Iode¹³¹ est administrée, et la scintigraphie est pratiquée 2 jours plus tard. Il est préférable d'utiliser une gamma caméra double tête, équipée avec des collimateurs haute-énergie et des cristaux épais. Le balayage doit être effectué à vitesse lente (6-8 cm/min, pendant au moins 30 min ou 140 000 coups), avec des images centrées sur chaque foyer de fixation. Le sevrage en hormone thyroïdienne n'est réalisé que si la rhTSH n'est pas disponible ou ne peut être achetée.

Les patients à faible risque avec une échographie cervicale normale et un taux de Tg indétectable après rhTSH sont considérés comme guéris, car les rechutes ultérieures sont très rares (1% à 10 ans).

Lorsque l'échographie cervicale met en évidence des anomalies, d'autres examens sont nécessaires, en fonction des caractéristiques échographiques : soit échographie de contrôle quelques mois plus tard, soit ponction écho-guidée à l'aiguille fine avec aspiration pour cytologie et dosage de la Tg dans le produit de ponction.

Les patients avec Tg sérique détectable après stimulation par la rhTSH mais inférieure au seuil institutionnel (généralement compris entre 5 et 7 ng/mL) doivent être soumis à un autre test de stimulation par la rhTSH 6 à 12 mois plus tard. Si la Tg sérique devient indétectable, le patient est considéré comme guéri. Si la Tg sérique augmente au delà de son taux précédent, une rechute de la maladie doit être recherchée (cf. infra).

Patients avec Tg positive.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après le traitement initial, et une forte activité d'Iode131 ne doit être administrée que chez les patients dont le taux de Tg est supérieur à un certain seuil et avec tendance à l'augmentation.

Chez les patients avec taux de Tg élevés après stimulation par la TSH endogène ou exogène ou en cas de taux de Tg augmentant à des dosages consécutifs dans la même condition métabolique (pendant le traitement par LT4 ou après stimulation par la TSH) et en l'absence d'autre évidence de maladie, on réalise une échographie cervicale, un TDM du cou et du thorax et on administre une activité thérapeutique d'Iode131. La scintigraphie corporelle totale pratiquée 3-5 jours après l'administration d'une activité élevée d'iode radioactif peut identifier des foyers néoplasiques jusque là méconnus. L'identification du site de production de la Tg peut indiquer des mesures thérapeutiques appropriées (chirurgie en cas de métastases ganglionnaires ou en cas de lésion à distance unique résécable).

Chez les patients avec scintigraphie corporelle post-thérapeutique négative, l'administration d'une activité élevée d'Iode131 ne doit pas être répétée. D'autres modalités d'imagerie diagnostique doivent être réalisées, notamment la tomodensitométrie cervico-médiastinale, l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial, et la TEP-FDG.

Patients avec anticorps anti-Tg :

Chez les patients avec des taux décelables d'anticorps anti-Tg, des taux indétectables de Tg sérique ne peuvent être interprétés comme une preuve de rémission. Ces patients doivent être surveillés périodiquement par scintigraphie diagnostique à l'Iode131 et par échographie cervicale. Chaque fois qu'il y a suspicion de maladie à distance, les patients doivent être explorés par des techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie cervico-médiastinale, l'imagerie par résonance magnétique du squelette axial, et la TEP-FDG. La disparition des anticorps anti-Tg pendant le suivi peut, par elle-même, être considérée comme une preuve de rémission.

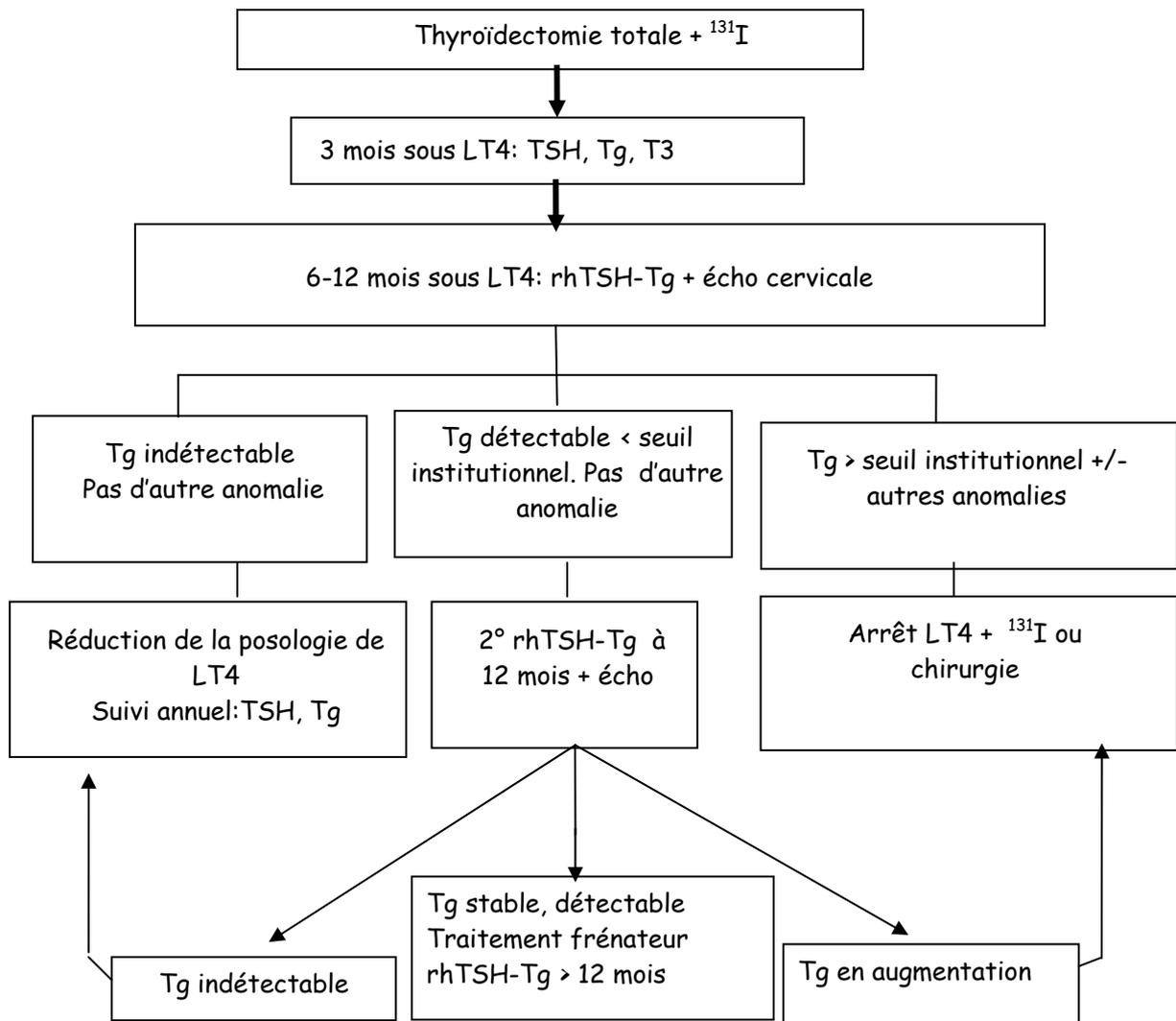
2-2 Suivi à long-terme

Chez les patients à faible risque sans évidence de maladie au contrôle à 9-12 mois, la dose de LT4 est diminuée (cf. chapitre III). Chez les patients considérés initialement à risque élevé, il semble plus prudent de maintenir la TSH sérique à un niveau bas pendant quelques années. Même chez ces patients, le risque de rechute est faible lorsqu'il n'y a pas d'évidence de maladie après quelques années, et ils peuvent être alors reclassés comme étant à faible risque.

Le suivi comprend les déterminations de la TSH et de la Tg sériques pendant le traitement par LT4 avec un examen clinique, à un rythme annuel, à condition qu'il n'y ait pas d'évidence de maladie. L'échographie cervicale n'est pas systématique chez les patients ne présentant pas d'anomalies suspectes (cf. chapitre IV 2).

L'utilité du contrôle de la Tg après stimulation par la rhTSH et de l'échographie cervicale à 3-5 ans nécessite confirmation. Le suivi doit être maintenu à vie. Ceci est réalisé soit dans un centre spécialisé soit par un spécialiste extérieur, en fonction du réseau collaboratif local.

Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif



VI- TRAITEMENT DES RECIDIVES

Prise en charge des récurrences locorégionales et des métastases à distance

Trois paramètres pronostiques prédisent la survie au stade de rechutes (récurrences locorégionales et métastases) : le volume tumoral, la différenciation histologique et l'âge. A ces 3 paramètres il faut ajouter : la localisation tumorale qui conditionne les possibilités d'une exérèse chirurgicale et la fixation de l'I131 qui permet le traitement radiométabolique.

Des rémissions peuvent être obtenues dans environ 60% des cas de récurrences cervicales et 30% des cas de métastases à distance. Ces rémissions sont d'autant plus complètes que les masses tumorales sont petites (Beierwaltes et al 1982, Pacini et al 1994). C'est dire l'importance de la prise en charge initiale du cancer différencié au niveau locorégional et de la surveillance après cette prise en charge initiale pour la détection précoce des récurrences cervicales et des métastases.

Récurrences locorégionales

La reprise évolutive du cancer au niveau locorégional peut se faire sur les chaînes ganglionnaires ou in situ dans la loge thyroïdienne. Les récurrences ganglionnaires peuvent être abordées chirurgicalement avec une faible morbidité, ce qui n'est pas le cas des reprises chirurgicales dans la loge thyroïdienne. La localisation des masses tumorales est réalisée par les techniques d'imageries (essentiellement échographie, I131 et Tomodensitométrie). Le traitement est basé sur la reprise chirurgicale si le risque de morbidité lié à l'intervention est minime par rapport au bénéfice attendu (éradication ou réduction du volume tumoral). Le geste chirurgical peut être amélioré, dans certains cas par l'utilisation de sondes de détection per-opératoires (après administration d'une dose traceuse d'I131). Une dose thérapeutique d' I131 est indiquée après la chirurgie tant que persiste une fixation, ou si la reprise chirurgicale n'a pas été retenue en raison, soit de la petite taille du volume tumoral, soit des caractéristiques de la localisation qui ne permettent pas d'espérer une exérèse satisfaisante sans complication. Si la chirurgie n'a pas pu être macroscopiquement complète, et si la masse tumorale restante ne fixe pas l'I131, une radiothérapie externe peut être envisagée.

Envahissement de l'axe viscéral

L'envahissement de l'axe viscéral du cou est rare. Le traitement chirurgical doit être considéré du fait de la morbidité et de la mortalité associées à l'évolution de ce type d'envahissement et du fait de l'absence de traitement non-chirurgical à visée curative dans ces cas. L'indication chirurgicale dépend de l'analyse pondérée de la morbidité et de la mortalité associées à la chirurgie, de l'état général du patient et de l'évolutivité locale de la maladie. Une résection macroscopiquement complète (R0) est souhaitable. Certains cas sont susceptibles d'être traités efficacement par des résections limitées superficielles (le « shaving ») alors que d'autres cas nécessitent des résections et/ou des reconstructions plus ou moins étendues. Ces indications doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Cette chirurgie doit être pratiquée par une équipe expérimentée.

Métastases à distance

Métastases pulmonaires

Si les métastases fixent l'I131, le traitement conventionnel est l'administration itérative sous stimulation de la TSH (la TSH recombinante n'a pas à l'heure actuelle d'AMM pour cette indication) de doses d'I131 comprises entre 3,7 et 7,4 GBq tous les 4 à 12 mois pendant les 2 premières années, puis avec un plus grand intervalle en fonction de la réponse au traitement.

La scintigraphie toto corporelle post-thérapeutique réalisée 2 et 5 jours après les administrations de l'I131 et la surveillance des valeurs de la thyroglobuline sous stimulation de la TSH et après reprise du freinage par la LT4 permet de suivre l'efficacité du traitement.

Il n'y a pas de dose cumulative maximale recommandée pour l'I131 en cas de persistance des métastases pulmonaires. Cependant, les rémissions sont obtenues dans la majorité des cas avec des doses cumulatives inférieures ou égales à 22 GBq. L'administration d'une dose supérieure doit être évaluée au cas par cas en fonction du contexte (âge, taille des métastases, existence d'autres métastases associées, vitesse de progression...), et en particulier de l'existence d'une fibrose pulmonaire qui limite les possibilités de l'utilisation de l'I131.

Dans certains cas particuliers, d'autres thérapeutiques peuvent être prise en considération : métastastectomie, laser endobronchial, drainage pleural ou péricardique.

Métastases osseuses

La discussion thérapeutique doit avant tout tenir compte du risque fracturaire (en particulier au niveau des zones porteuses), du risque de complications neurologiques (localisations vertébrales), et/ou de l'existence d'une symptomatologie douloureuse.

Chaque fois que possible, les métastases osseuses doivent d'abord être éradiquées ou réduites (et consolidées pour les zones porteuses) par un abord chirurgical ou au moyen d'autres actes locaux (injections de ciment, radiofréquence, embolisation). L'administration d'I131 (5,5 à 11,1 GBq) sera effectuée après ces gestes locaux, si la métastase est fixante. L'utilisation de corticoïdes au moment du traitement par l'I131 doit être prise en considération, notamment en cas de localisation douloureuse ou à risque neurologique. La radiothérapie externe peut être indiquée en cas de non fixation et à visée antalgique. Elle sera réalisée, dans la mesure du possible, après l'administration thérapeutique d'I131.

A titre complémentaire il peut être proposé un traitement par biphosphonates.

Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale lorsqu'elle est envisageable. Si la chirurgie est impossible et si la lésion cible est bien limitée, la radiochirurgie (γunit) peut être entreprise. Si les métastases fixent l'I131, une administration thérapeutique peut être entreprise après la chirurgie, ou isolément si la chirurgie est impossible. Mais l'administration d'I131 est mal codifiée dans cette indication et doit se faire sous corticothérapie dans le but de diminuer le risque neurologique. Si la chirurgie est impossible et en l'absence de fixation de l'I131, un traitement par radiothérapie externe conventionnelle peut être entrepris.

Limites à l'utilisation thérapeutique de l'I131

Il est inutile de poursuivre (ou de faire) des administrations d'I131 si les récurrences locorégionales et les métastases ne fixent pas l'I131 et si la thyroglobuline est indétectable. Ceci indique une différenciation des masses tumorales.

Radiothérapie externe conventionnelle

La radiothérapie externe n'est pas un traitement de première intention puisque les cancers différenciés de la thyroïde sont peu radiosensibles. Son indication doit être appréciée en fonction du contexte (âge, douleur, taille des métastases et évolutivité). Elle ne peut être proposée qu'à titre complémentaire et palliatif sur des lésions résiduelles ou récurrences locorégionales et métastases non accessibles à la chirurgie et/ou ne fixant pas l'I131. Elle s'effectue sur 25 à 30 cures à raison de 5 séances par semaine pour une dose totale de 50 à 60 Gy.

Chimiothérapies

Les chimiothérapies n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés et leur bénéfice sur la survie n'est pas démontré. Ce type de traitement doit être envisagé uniquement en cas de développement incontrôlable après échec de toutes les autres possibilités de traitement. La réponse espérée est au mieux une réponse partielle et transitoire dans 20% des cas en utilisant la doxorubicine seule ou en association avec le cisplatine, sans qu'il ait été montré un allongement de la survie.

Un certain nombre d'essais thérapeutiques par des molécules anti-angiogéniques et par des anti-tyrosine kinase sont en cours d'évaluation dans cette indication.

La mise en œuvre de la radiothérapie externe et/ou d'une chimiothérapie doit être discutée cas par cas, sur des lésions évolutives non accessibles à la chirurgie et à l'I131. Dans ce type de tumeurs, l'utilisation de la TEP-FDG dans le bilan d'extension est utile pour sélectionner les patients à qui pourraient être proposés ces thérapies alternatives (ou essais thérapeutiques) : les masses tumorales fixant le 18FDG étant considérées plus agressives que les tumeurs négatives au 18FDG

Tableau 1

Classification pTNM 2002		
T	pT1	Tumeur: < 2 cm
	pT2	Tumeur: 2- 4 cm
	pT3	Tumeur > 4 cm ou invasion extra thyroïdienne minime (muscle et tissu adipeux péri thyroïdien)
	pT4	pT4a : Invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé pT4b : Invasion du fascia pré vertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
N	pN1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions récurrentiels, prétrachéaux, paratrachéaux, pré-laryngés)
	pN1b	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et/ou médiastinal)
M	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Présence de métastase à distance
R	Rx	Résidu tumoral inconnu
	R0	Pas de résidu tumoral
	R1	Résidu tumoral microscopique
	R2	Résidu tumoral macroscopique

Tableau 2

Les stades selon la classification UJCC		
	< 45 ans	≥45 ans
Stade I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
Stade II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
Stade III	NA	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stade IV	NA	T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1, M0-1

Tableau 3

Proposition de Fiche Information Patient (guide de procédure SFMN)

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier d'un traitement par iode radioactif pour votre maladie thyroïdienne. Ce traitement est simple, indolore et nécessaire pour soigner au mieux votre maladie. Ses avantages sont considérables par rapport aux précautions décrites ci-dessous.

Ce traitement est formellement contre indiqué en cas de grossesse, de suspicion de grossesse et d'allaitement.

Pendant quelques jours, votre organisme gardera une partie de l'iode radioactif nécessaire à ce traitement. L'iode non fixé va s'éliminer naturellement de façon progressive dans les selles, la salive et surtout les urines.

En raison de la présence de l'iode radioactif, vous risquez de soumettre votre entourage à une irradiation faible qui ne présente pas de réel danger, mais qui est inutile et qu'il vaut donc mieux éviter. Les principes très généraux pour limiter cette irradiation sont de limiter autant que possible la durée des contacts avec les autres personnes et de vous tenir à distance d'eux à 1 ou 2 mètres. Nous vous conseillons quelques précautions à observer :

Vis à vis de votre entourage :

- De limiter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pour une durée dejours
- De limiter le contact avec votre conjoint et de dormir seul si possible pour une durée dejours

Pour vous même :

- Boire abondamment si possible de l'eau citronnée,
- Prendre une douche et changer de sous vêtements chaque jour
- Uriner fréquemment, en position assise, et tirer deux fois la chasse d'eau
- Bien vous laver les mains après être passé aux toilettes ou avant de préparer un repas
- Utiliser les mouchoirs en papier jetable

Il est recommandé pour les femmes comme pour les hommes de ne pas concevoir d'enfant dans l'année qui suit le traitement.

Tableau 4

MEDICAMENTS A INTERROMPRE AVANT L'IRATHERAPIE

MEDICAMENTS

Hormones thyroïdiennes

DELAI DE SEVRAGE RECOMMANDE

2 semaines pour L-T3 (tri-iodothyronine)
3 à 6 semaines pour L-T4 (tétra-iodo-thyronine)

Sirop, vitamines, préparations nutritives contenant de l'iodure de sodium, fruits de mer

1 à 2 semaines selon l'abondance en iode.

Médicaments contenant de l'iode (amiodarone)

Plusieurs mois voire quelques années

Topiques iodés (bétadine, collyres...)

1 à 2 semaines

PRODUITS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES

Hydrosolubles

3-4 semaines

Liposolubles per os (cholécystographie)

3 mois

Produits huileux (ex. bronchographie)

6 -12 mois

Myélographie

2 - 10 ans

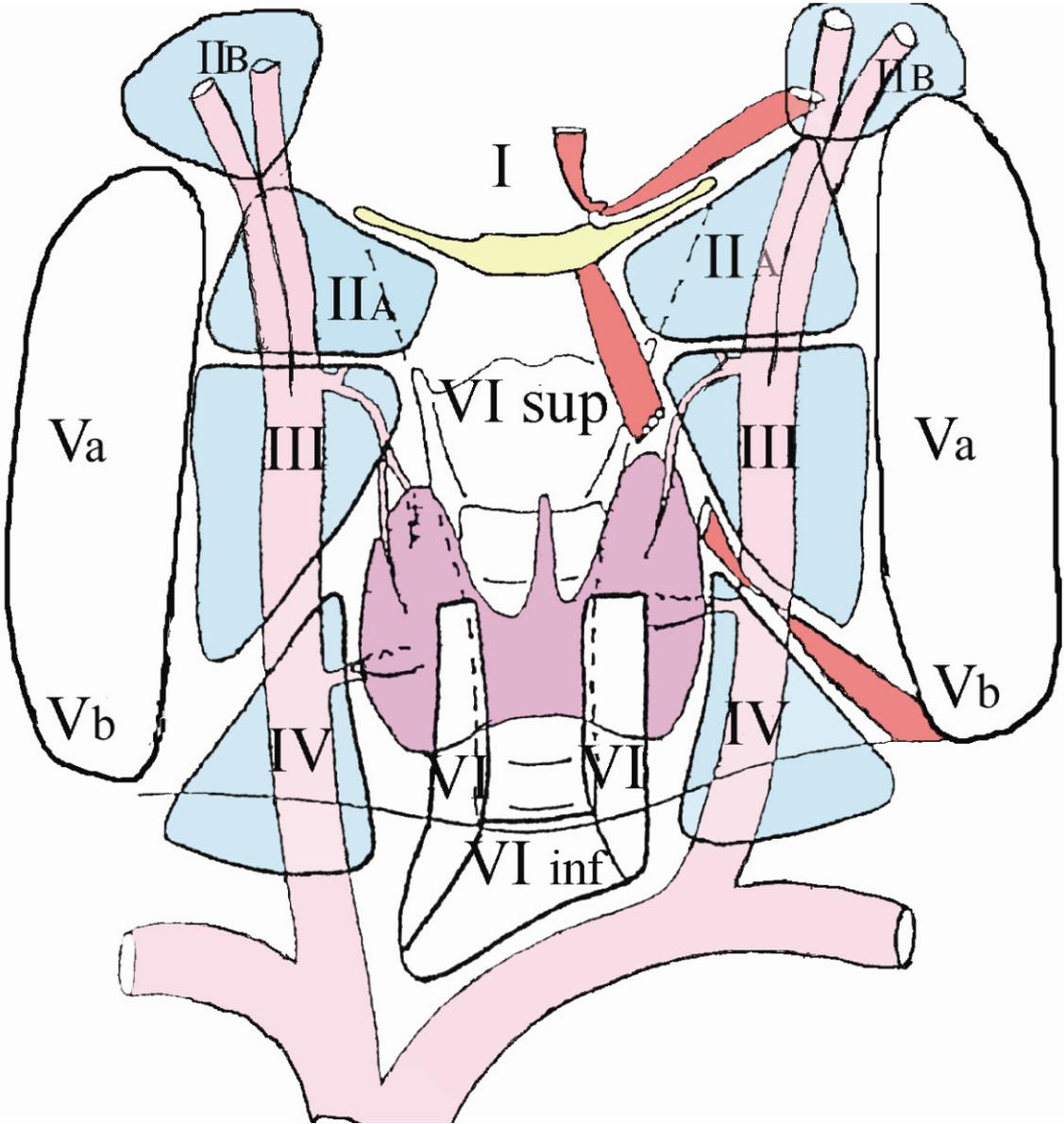
Tableau 5

Artefacts et sources d'erreur de la scintigraphie post thérapeutique à l'iode 131
<ul style="list-style-type: none">- Reliquats thyroïdiens intensément fixant masquant des foyers ganglionnaires de voisinage.- Glandes salivaires proches des ganglions métastatiques.- Kyste alvéolo-dentaire et autres kystes (pleuro péricardique, rénal), ayant piégé l'iodure radioactif- Contamination par les vomissements, l'urine, les sécrétions nasales, la salive, la transpiration au niveau de la peau, des cheveux, des vêtements.- Fixation pulmonaire due à une pneumopathie infectieuse ou à des pathologies inflammatoires chroniques.- Fixation thymique.- Fixation mammaire.- Reflux gastro-oesophagien, stagnation de la salive radioactive dans l'oesophage.- Métaplasie oesophagienne.- Diverticule oesophagien.

Tableau 6

Facteurs modifiant les besoins en hormones thyroïdiennes
<p>AUGMENTATION DES BESOINS</p> <ul style="list-style-type: none">- Par réduction de l'absorption intestinale<ul style="list-style-type: none">- malabsorption intestinale : maladie coeliaque- médicaments : colestestyraminepansements digestifssels de fer, de calcium, de magnésiumacide ursodesoxycholique, inhibiteurs de la pompe à protons- Par augmentation de la clairance métabolique<ul style="list-style-type: none">- inducteurs enzymatiques : phénobarbital, phénytoïnes, rifampicine, imatimib- 3^{ème} trimestre de grossesse (désiodase placentaire- tumeurs productrices de désiodase (hémangiomes)- Par augmentation de l'espace de diffusion<ul style="list-style-type: none">- prise de poids- grossesse- Par déperdition hormonale<ul style="list-style-type: none">- syndrome néphrotique- hémodialyse- Par résistance acquise aux hormones thyroïdiennes<ul style="list-style-type: none">- amiodarone
<p>DIMINUTION DES BESOINS</p> <ul style="list-style-type: none">- sujet âgé- perte de poids- prise d'androgènes- développement d'une production endogène : métastases fonctionnelles

Figure : Les compartiments du cou d'après Robbins (2001)



REFERENCES

1. Affleck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:159-87.
2. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *Am J Roent* 2005;184: 1691-1699.
3. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Mooto DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1010-1015.
4. Andrieux A, Switsers O, Chajari MH et al. Clinical impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cancer patients A comparative study between dedicated camera and dual-head coincidence gamma camera. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50:68-77.
5. Arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire. *J.O n° 31 du 6 février (2004) page 2586 texte n° 23*
6. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13: 3-126.
7. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1107-1111
8. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol*. 2007 Feb;8(2):148-56.
9. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A ; Survival time and « cure » in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases : statistics following University of Michigan therapy. *J. Nuclear Med*. 1982, 23: 561-568.
10. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 ;1:32-40
11. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 ; 75 : 344-50
12. Bernier MO., Leenhardt L., Hoang C., Aurengo A., Mary JY., Menegaux F., Enkaoua E., Turpin G., Chiras J., Saillant G., Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001, 86: 1568-1573.
13. Bernier, M.O., C. Moisan, G. Mansour, A. Aurengo, F. Menegaux, L. Leenhardt. Usefulness of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of loco-regional recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2005. 31: 288-93.
14. Berthe E, Henry-Amar M, Michels J-J, Rame J-P, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Sallé F, Mahoudeau J, Bardet S. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31 : 685-691.
15. Boi, F., G. Baghino, F. Atzeni, M.L. Lai, G. Faa, S. Mariotti. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Thyroglobuline) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Thyroglobuline antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91:1364-1369.
16. Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC Augros M, Berger N, Peix JL. Predictive factors of recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004, 28: 1088-1092
17. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 Suppl 1:S84-S91.
18. Braga-Brasaria M., Ringuel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003, 88: 1947-1960.
19. Brierley JD., Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin. Surg. Oncol*. 1999, 16: 42-49.
20. Chiu AC., Delpassand ES., Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997, 82: 3637-3642
21. Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 915-20
22. Carol M. Preissner, Dennis J et al. Phantoms in the Assay Tube: Heterophile Antibody Interferences in Serum Thyroglobulin Assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88: 3069-3074,
23. Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-Is level I,II and V dissection always necessary? *World J Surg* 2006, 30: 833-840
24. Cheah WK, Arici C, Ituarte P, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002, 26: 1013-1016
25. Chen YK, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Compare FDG-PET and Tc-99m tetrofosmin SPECT to detect metastatic thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 2003; 10:835-839.

26. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:91-95.
27. Choi JY, Lee KS, Kim HJ et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006; 47:609-615.
28. Chung JK, So Y, Lee JS et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. *J Nucl Med* 1999; 40:986-992.
29. Circulaire n° DGS/SD7D/DHOS/E4/2001/323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activité de soins contaminés par des radionucléides.
30. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130:941-946.
31. Cooper DS, Specker B, Ho M et al. 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998, 87:37-44.
32. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-41.
33. De Geus-Oei LF, Oei HY, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of 123I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 : 768-774.
34. Droz JP., Schlumberger M., Rougier P., Ghosn M., Gardet P., Parmentier C. Chemotherapy in metastatic non anaplastic thyroid cancer: experience at the Institute Gustave-Roussy. *Tumori*. 1990, 76: 480-483.
35. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;9:2892-9.
36. EANM Procedure guidelines for therapy with iodine-131. *Eur J Nucl Med* (2003) 30 :BP27-BP31.
37. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Le JE and Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001, 130: 921-930
38. Eustatia-Rutten CfF, Romijn JA., Guijt MJ., Vielvoye GJ., Van Den Berg R., Corssmit EP., Periera AM., Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003, 88: 3184-3189.
39. Frasoldati, A., Toschi E, Zini M et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 1999. 9: 105-111.
40. Ford D., Giridharan S., Mcconkey C., Hartley A., Brammer C., Watkinson JC., Glaholm J. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2003, 15: 337-341.
41. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC and (18)F-FDG in thyroid cancer patients with negative (131I) whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003.
42. Gardin I. Recommandations en radiothérapie métabolique vis à vis de la radioprotection des populations. *Med Nucl – Imagerie Fonctionnelle et Métabolique* 2002;26:249-256.
43. Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ et al. 18F-FDG PET Reduces Unnecessary Hemithyroidectomies for Thyroid Nodules with Inconclusive Cytologic Results. *J Nucl Med* 2006; 47:770-775.
44. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:49-55.
45. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery* 2006, 140: 1043-1047
46. Groupe de travail "Chirurgie Endocrinienne Médecine Nucléaire Endocrinologie"(CEMEN) Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN). F. Bussière, A. Aurengo S. Bardet, J.L. Baulieu, C. Corone, I. Gardin, T. Kiffel, M. Calzada-Nocaudie, M. Ricard, M. Schlumberger, M.E. Toubert, C. Schwartz. Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires. www.sfbmn.org , *Med Nucl* 2006 ; 30 :679-689.
47. Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, Beehler BC, Chiellini G, Nguyen NH, Baxter JD, Scanlan TS. Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2004;145:1656-1661.
48. Grunwald F, Kalicke T, Feine U et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1547-1552.
49. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. *JCEM*, 2007; 92 : 28-38.
50. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3084-3088.
51. Haugen BR. Management of the patients with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin. Surg. Onc.* 1999, 16: 34-41.

52. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84:3877-85.
53. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, Thompson GB, van Heerden JA and Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998, 124: 958-966
54. Helal BO, Merlet P, Toubert ME et al. Clinical impact of (18) F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42:1464-1469.
55. Hellman RS., Krasnow AZ. Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoclastic metastases. *J. Palliative Med.* 1998, 1: 277-283.
56. Hoffman HT, McCulloch TM. Anatomic considerations in the surgical treatment of unilateral laryngeal paralysis. *Head and Neck* 1996;18:174-187.
57. Hooft L, van der Veldt AA, van Diest PJ et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase i expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:328-334.
58. Huang SH, Wang PW, Huang YE et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid.* 2006 ; 16: 1273-1278.
59. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C Testicular dose and fertility in men following IODE131 therapy for thyroid cancer *Clinical Endocrinology* 2002, 56 : 755-758.
60. ICRP Publication 53. Radiation dose to patient from radiopharmaceuticals. Pergamon Press, Oxford 1987.
61. ICRP Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 2 to ICRP. Publication 53, Pergamon Press, Oxford 1987.
62. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y, Homma M, Muraki T. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 42 : 395-398
63. Ilgan S., Karacalioglu AO., Pabuscu Y., Atac GK., Arslan N., Ozturk E., Gunalp B., Ozguven MA. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004, 3: 825-830
64. Ito Y, Tomoda C, Uruno T et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004, 28: 498-501
65. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg* 2006 ;30 :1821-1828.
66. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits and risks. *World J Surg* 2007, 31: 905-915
67. Iwata M, Kasagi K, Misaki T et al. Comparison of whole-body (18)F-FDG PET, (99m)Tc-MIBI SPET, and post-therapeutic (131)I-scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003.
68. Jeong HS, Baek CH, Son YI et al. Integrated (18)F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol* 2006; 65:402-407.
69. Kang KW, Kim SK, Kang HS et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4100-4104.
70. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete rational approach". *World J Surg* 2000, 24: 942-951
71. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 : 5047-5057
72. Kraeber-Bodere F, Cariou B, Curtet C et al. Feasibility and benefit of fluorine 18-fluoro-2-deoxyglucose-guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases. *Surgery* 2005; 138:1176-1182.
73. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, Livolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004, 114: 403-406
74. Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 3590-3594
75. Lee, M.J., Ross DS, Mueller PR et al. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. *Radiology*, 1993. 187: 851-854.
76. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44:1402-1406.
77. Machens A, Hinze R, Thomusche O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for papillary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-28.
78. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-45.
79. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinomas. *Cancer* 2005;103:2269-2273.

80. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002 ; 34 : 554-564
81. McWilliams RR., Giannini C., Hay ID., Atkinson JL., Stafford SL., Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003, 98: 356-362.
82. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*.1993;119: 492-502
83. Mazzaferri EL and Jhiang SM. Long term impact of initial surgery and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine* 1994, 49: 418-428
84. Mazzaferri, E.L.R.T. Kloos. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1490-1498.
85. Mazzarotto R., Cesaro Mg., Lora O., Rubello D., Casara D., Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Biomedecine and Pharmacotherapy*. 2000, 54: 345-349.
86. Moog F, Linke R, Manthey N et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1989-1995.
87. Pacini F., Vitti P., Martino E., Giani C., Bambini G., Pinchera A., Bascheri L. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*. 1984, 10: 911-916.
88. Pacini, F., Fugazzola L, Lippi F et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 74: 1401-4.
89. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radio-iodine. *World. J Surg*. 1994, 18: 600-604.
90. Pacini F, Molinaro E, Lippi F et al. Prediction of -disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86: 5686-5690.
91. Pacini F, M. Capezzone, R. Elisei, C. Ceccarelli, D. Taddei A. Pinchera. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Thyroglobuline levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1499-1501
92. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3668-3673.
93. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C et al. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 651–659
94. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803
95. Posteraro AF., Dupuy DE., Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin. Radiol*. 2004, 59: 803-811.
96. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 4318-4323
97. Pujol P, Osman A, Bringer J, Jaffiol C. Prevention of thyroid neoplasm recurrence with Triac and levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:121-122
98. Palmado H, Bucerius J, Joe A et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006; 47:616-624.
99. Perin B, Gardellin G, Nisi E, et al. Ultrasonic diagnosis of the central hyperechogenic area in lymph nodes. A sign of benign lymphadenopathy. *Radiol Med* 1987;74: 535-538
100. Persoon AC, Van Den Ouweland JM, Wilde J et al. Clinical utility of an automated immunochemiluminometric thyroglobulin assay in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem*. 2006 ; 52:686-691.
101. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:641-647.
102. Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL et al. Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987 ; 45:114-121.
103. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12:155-161.
104. Pryma DA, Schoder H, Gonen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47:1260-1266.
105. Robbins KT, ed. Pocket guide to neck dissection and TNM staging of head and neck cancer. Committee for neck dissection classification, American Head and Neck Society and Committee for head and neck surgery and oncology, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2nd edition, 2001.

106. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498-505.
107. Ronga G., Filesi M., Montesano T., Di Nicola AD., Pace C., Travascio L., Ventroni G., Antonaci A., Vestri AR. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2004, 48: 12-19.
108. Rossi RL, Cady B, Silverman ML et al. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma. Prognostic factors and results of therapy. *Arch Surg* 1988 ; 123 : 569-5
109. Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1990; 13: 737-742.
110. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M.E., Hall P., Schvartz C., Couette J.E., Dondon M.G., Abbas M.T., Langlois C., Schlumberger M. Secondary primary malignancies in thyroid cancer patients. *British Journal of cancer* 2003, 89:1638-1644.
111. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131I whole-body scan ? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004, 61: 704-710
112. Sato N, Kawabe R, Fujita K, et al. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy with intranodal color Doppler flow signals in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:482-488.
113. Santini F., Bottici V., Elisei R et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 4160-4165.
114. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F., Travagli JP., Gardet P., Lumbroso JD., Francese C., Fontaine F., Ricard M., Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 1996, 37: 598-605.
115. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998 ;338:297-306.
116. Schlumberger M, Berg G, Cohen O et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 150 : 105-112
117. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004 ;151: 539-548.
118. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92:2487-2495.
119. Schlumberger M, Ricard M, De Pouvourville G, Pacini F. How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:641-50.
120. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001; 42:71-76.
121. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V. Monitoring Thyroglobulin in a Sensitive Immunoassay Has Comparable Sensitivity to Recombinant Human TSH Stimulated Thyroglobulin in Follow-Up of Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:82-87
122. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 ; 24 : 841-863
123. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996;42 :164-173.
124. Spencer CA, Bergoglio L, Kazarosyan M., Fatemi S., Guttler R., Lopresti J. Singer P When patients with differentiated thyroid cancers (DTC) are evaluated by sensitive thyroglobulin (TG) assays, recombinant human TSH stimulation becomes unnecessary. 13th International Thyroid Congress - Buenos Aires, 30 October – 4 November 2005.
125. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ;90:5566-5575.
126. Standards, options et recommandations (SOR) Février 2001 : «Marqueurs tumoraux sériques des cancers de la thyroïde » [http : www.fnclcc.fr/sor.htm](http://www.fnclcc.fr/sor.htm).
127. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68:266-270.
128. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsi-lateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006, 140: 1007-1008
129. Takeuchi Y, Suzuki H, Omura K, et al. Differential diagnosis of cervical lymph nodes in head and neck cancer by ultrasonography. *Auris Nasus Larynx* 1999;26: 331-336.
130. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce* Members: David S. Cooper,(Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman and R. Michael Tuttle. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006 ; 16 : 1-32.

131. Thomusch O, Sekulla C, Timmermann W et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery – Results of the German prospective multicentre study. *Eur. Surg.* 2003;35:240-245.
132. Tisell LE, Nilsson B, Molne J et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996, 20: 854-859
133. Toft AD. Thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 ; 34 : 103-105
134. Toubeau, M, Touzery C, Arveux, P et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 2004. 45: 988-994.
135. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003 ;148: 19-24.
136. Torlontano, M., M. Attard, U. Crocetti, S et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 3402-3407.
137. Touzery C, Prévot S, Perrette B, Boichot C, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, Riedinger JM, Brunotte F. Conseil pour la gestion des déchets solides contaminés par des urines de patients après administration de radiopharmaceutiques. *Médecine Nucléaire* 2003; 27 :69-78.
138. Van Tol KM., Hew JM., Jager PL., Vermey A., Dullaart RP., Links Tp. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinol*. 2000, 52: 653-659.
139. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992 ; 13 : 596-611
140. Vitale G., Fonderico F., Martignetti A., Caraglia M., Ciccarelli A., Nuzzo V., Abbruzzese A., Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br. J. Cancer*. 2001, 84: 1586-1590.
141. Wang W, Macapinlac H, Larson SM et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2291-2302.
142. Wang W, Larson SM, Fazzari M et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107-1113.
143. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007, 31: 895-904
144. Zettinig G., Fueger Bj., Passler C., Kaserer K., Pirich C., Dudczak R., Niederle B. long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma- Surgery or conventional therapy ? *Clin. Endocrinol*. 2002, 56: 377-382.

ANNEXES

ANNEXE I : Chirurgie

ANNEXE II : Dosage de la thyroglobuline

ANNEXE III : Echographie cervicale

ANNEXE IV : Scintigraphies à l'iode 131

ANNEXE V : Tomographie par Emission de Positons au 18-FDG

ANNEXE I

CHIRURGIE

1 - Conditions pour prise en charge chirurgicale d'un cancer de la thyroïde

Une équipe chirurgicale ayant une expérience de la chirurgie thyroïdienne de première intention et des réinterventions.

Pouvant bénéficier d'un examen anatomo-pathologique extemporané et travaillant en réseau dans le cadre d'une chaîne de compétence impliquant des endocrinologues, médecins nucléaires, échographistes expérimentés, biologistes, anatomopathologistes,...

2 – Définition du curage :

Le curage réalise l'éradication complète des tissus cellulo-lymphatiques d'une région anatomique donnée, conservant les éléments vasculaires et nerveux de la région et les parois musculaires (curage fonctionnel ou conservateur). Dans les cancers thyroïdiens différenciés, les curages sont fonctionnels et il n'y a sauf exception, pas de place pour les curages radicaux mutilants.

Le curage s'oppose par définition au picking, simple prélèvement ganglionnaire isolé, n'ayant qu'un but diagnostique et non thérapeutique.

Le curage du compartiment central du cou (niveau VI) consiste en un évidement ganglionnaire récurrentiel, sus et sous isthmique, avec ablation de tout le tissu cellulo-graisseux compris entre l'os hyoïde en haut, le tronc veineux innominé, la gaine vasculaire jugulo-carotidienne latéralement, l'œsophage en arrière et les muscles sterno-thyroïdiens et sterno-hyoïdiens en avant [Robbins *et al*, 2001], avec préservation des nerfs récurrents (nerfs laryngés inférieurs) et des glandes parathyroïdes supérieures et inférieures. Ces dernières ne pouvant pas toujours être préservées in situ elles peuvent être prélevées et réimplantées dans un muscle du cou ou de l'avant bras. Ce curage impose le contrôle des nerfs récurrents sur tout leur trajet cervical.

Au niveau du compartiment latéral, la chaîne jugulo-carotidienne correspond aux segments IIa (sous digastrique), IIb (rétospinal), III (supraomohyoïdien) et IV (supraclaviculaire), tandis que les éléments lymphatiques postérieur spinaux et cervicaux transverses correspondent à la région V (figure)

Dans les cancers thyroïdiens différenciés les curages latéraux comportent l'exérèse des groupes ganglionnaires II, III et IV. Les données récentes de la littérature montrent qu'en l'absence de signe d'extension, il n'y a pas lieu d'élargir de principe le curage latéral au groupe V en l'absence de drainage lymphatique thyroïdien dans ce groupe

Le nombre de ganglions nécessaires pour distinguer les patients N0 ou N1 dans le cadre de la classification TNM est au minimum de 6.

3 – Indication des curages

Le curage est dit « thérapeutique » lorsque des adénopathies suspectes ou manifestations pathologiques sont mises en évidence en pré ou per opératoire. Il existe, en ce cas, un consensus pour considérer que l'évidement ganglionnaire thérapeutique en première intention peut permettre d'améliorer la survie et de réduire le risque de récurrence chez les patients à haut risque. Il est recommandé de réaliser, un évidement ganglionnaire central (niveau VI ou le « compartiment central du cou ») complet. Le « picking » ganglionnaire n'est pas recommandé

En cas d'envahissement ganglionnaire récurrentiel ou médiastino-récurrentiel, l'évidement du niveau VI ganglionnaire pourra être étendu au médiastin supérieur (par voie cervicale), c'est à dire au delà du niveau de la fourchette sternale [Robbins *et al*, 2001].

Les évidements jugulo-carotidiens (ou « latéraux ») des groupes sous-digastrique (niveau IIa), rétrospinal (niveau IIb), supraomohyoïdien (niveau III), supraclaviculaire (niveau IV) et plus rarement « postérieur » (spinal, niveau V), ne sont recommandés que lorsqu'il existe des adénopathies suspectes cliniquement ou radiologiquement.

Le curage est dit « prophylactique » lorsque le bilan pré opératoire ou l'exploration per opératoire du compartiment central ne retrouve pas d'adénopathie suspecte. Dans cette situation, les bénéfices du curage ne sont pas prouvés en terme d'amélioration de la survie et de limitation des récurrences et il n'existe pas de consensus sur l'intérêt de le réaliser de principe

Deux stratégies peuvent être identifiées :

- Curage prophylactique non systématique : position majoritairement défendue par les experts désignés par l'AFCE. La proposition est la suivante :
 En l'absence d'adénopathie suspecte identifiée en pré opératoire, une exploration minutieuse du compartiment central est réalisée au cours de la thyroïdectomie. Si l'exploration chirurgicale met en évidence des adénopathies, un curage central sera réalisé, éventuellement guidé par l'examen extemporané et associé à une exploration du compartiment latéral du côté de la lésion. L'étendue du curage latéral sera variable selon l'existence ou non d'adénopathies: curage latéral complet de nécessité ou simple curage jugulo-carotidien moyen et inférieur (segments III et IV) (Figure).
 En l'absence d'adénopathie suspecte pré opératoire et en cas de négativité de l'exploration per opératoire du compartiment central, le bénéfice du curage prophylactique du compartiment central est discuté. Aucune étude prospective randomisée ne documente l'impact d'un curage du compartiment central sur le risque de récurrence et de mortalité (*White et al, 2007*). Les données disponibles sont issues d'une seule étude prospective, de 4 études rétrospectives de cohorte et de nombreuses séries de cas. En dehors de l'étude de Toronto publiée en 2003 et ne montrant pas d'augmentation du risque de récurrence dans le groupe n'ayant pas bénéficié de curage prophylactique, il n'y a pas d'individualisation des résultats respectifs des curages thérapeutiques et prophylactiques. En revanche, le curage présente une morbidité potentielle avec une augmentation du risque d'hypoparathyroïdie permanente et peut-être d'atteinte récurrentielle. Dans l'état actuel des connaissances, le principal intérêt du curage récurrentiel prophylactique est de permettre le staging précis de la maladie, utile pour guider les indications de traitement complémentaire (iode radio-actif) et préciser les modalités de surveillance. Compte tenu de la morbidité potentielle du curage central, la réalisation d'un simple curage récurrentiel homo-latéral sus et sous isthmique ou d'un héli-curage central peut être proposée, dans le but de classer les patients (N0 ou N1).

- Curage prophylactique de principe avec évidemment récurrentiel bilatéral en première intention même en l'absence d'adénopathie suspecte lors de l'examen clinique pré ou per-opératoire ou de l'échographie pré-opératoire: position majoritairement défendue par les experts désignés par la SFORL pour les raisons suivantes :
 - l'évidement ganglionnaire thérapeutique en première intention lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires peut permettre de diminuer le taux de récurrence pour les patients à faible risque [*Tisell et al, 1996 ; Machens et al, 2002 ; Cooper et al, 2006 ;*]
 - l'évidement récurrentiel secondaire, après thyroïdectomie, comporte un risque plus élevé de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie définitive, d'où la recommandation d'un évidement récurrentiel bilatéral en première intention [*Tomusch et al, 2003*];
 - la région récurrentielle est difficile à explorer de manière satisfaisante en échographie du fait de la proximité des structures osseuses, aériennes et vasculaires et les adénopathies récurrentielles métastatiques de petite taille peuvent être méconnues ;
 - une exploration seule de la région récurrentielle n'est pas appropriée dans la mesure où c'est l'exérèse des nœuds lymphatiques de cette région qui permettra d'identifier par l'analyse histologique la présence d'adénopathies tumorales ; de plus, l'exérèse de ces nœuds lymphatiques, et non la simple exploration, impose de suivre les nerfs récurrents imposant aussi leur intégrité ; enfin, toute réintervention sur des lits récurrentiels uniquement explorés, sans exérèse des nœuds lymphatiques, expose à un haut risque de traumatisme récurrentiel s'il était nécessaire de réintervenir ;
 - l'examen macroscopique per-opératoire par le chirurgien est peu fiable pour distinguer les adénopathies métastatiques des adénopathies normales ou les adénites réactionnelles [*Tissel et al, 1996*];
 - le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec la taille de la tumeur [*Machens et al, 2002*], avec un taux d'envahissement ganglionnaire entre 14 et 50% pour les tumeurs classées T1 [*Machens et al, 2005 ; Ito et al, 2006*];
 - l'évidement ganglionnaire prophylactique permet la classification précise du stade ganglionnaire et permet de guider le traitement et le suivi ultérieurs [*Pacini et al, 2006*].
 - *Cas particuliers*
 - o Dans le cas où le diagnostic de cancer est porté sur une pièce de thyroïdectomie totale, une nouvelle dissection de la loge thyroïdienne pour réaliser les curages récurrentiels et central n'est pas indiquée de principe, du fait du risque sur les nerfs récurrents et les parathyroïdes.

- Les carcinomes vésiculaires peuvent être traités par lobectomie ou par thyroïdectomie simple, sans évidement ganglionnaire (généralement unifocaux et < 20% de localisations ganglionnaires [*Machens et al 2005*]). Leur diagnostic pré-opératoire sur cytologie ou per-opératoire par l'examen histo-pathologique extemporané est cependant rarement possible.
- Les microcancers papillaires unifocaux (de diamètre inférieur à 10 mm) peuvent être traités par lobectomie ou par thyroïdectomie simple sans évidement ganglionnaire [*Pacini et al, 2006*].

4- Morbidité de la chirurgie du cancer thyroïdien.

La chirurgie du cancer thyroïdien présente une morbidité faible.

La paralysie récurrentielle (PR) unilatérale survient chez 2 à 5% des patients et reste permanente, sans régression spontanée, après 1 à 3% des interventions. Le risque est plus important en cas de réintervention pour récurrence d'un goitre ou d'une tumeur maligne [*Affleck et al, 2003 ; Tomusch et al, 2003*]. La survenue est moins fréquente lorsque l'intervention est réalisée par un chirurgien spécialisé en chirurgie thyroïdienne. Un examen laryngé est souhaitable en pré-opératoire, surtout en cas d'antécédent de chirurgie thyroïdienne pour dépister des troubles pré-opératoires de la mobilité laryngée.

Une PR unilatérale entraîne un défaut d'occlusion glottique, responsable d'une dysphonie, d'une fuite d'air au cours de la phonation et des efforts et des fausses routes le plus souvent transitoires, surtout aux liquides. La PR est généralement bien tolérée, bien que la mauvaise qualité vocale et l'augmentation de l'effort vocal soient des facteurs de diminution de la qualité de vie. Les fausses-routes sont fréquentes mais en général minimales et bien tolérées. Chez le sujet âgé ou ayant une pathologie pulmonaire sous-jacente cependant, les fausses routes peuvent conduire à une pneumopathie d'inhalation grave.

En cas de dysphonie post-opératoire un examen laryngé et une prise en charge spécialisée sont nécessaires pour confirmer la PR. Celle-ci est définitive si le nerf a été sectionné ou le plus souvent transitoire en cas de traumatisme chirurgical. Une récupération fonctionnelle spontanée survient dans la majorité des cas dans un délai allant de 1 à 12 mois lorsque le nerf récurrent a été préservé [*Hoffman et al, 1996*]. La place de la rééducation orthophonique est discutée ; elle n'est pas obligatoire mais peut être bénéfique pour certains patients [*Hoffman et al, 1996*]. Si la dysphonie ou les fausses-routes sont mal tolérées ou si la PR est permanente, une chirurgie de médialisation de la corde vocale paralysée (par voie externe ou endoscopique) doit être proposée. Ces techniques chirurgicales sont efficaces, comportent peu de risques et ne nécessitent qu'une courte hospitalisation [*Hartl et al, 2005*].

Une PR bilatérale est grave car elle est responsable d'une dyspnée laryngée, qui se manifeste en post-opératoire immédiat. En fonction de son importance, une trachéotomie peut être nécessaire. L'alternative est la réalisation d'une cordotomie transverse postérieure au laser, qui réalise la section des cordes vocales, dans le but d'élargir la filière respiratoire. Cependant, dans un certain nombre de cas, la dyspnée peut être bien tolérée, au moins au repos.

Le risque d'hypoparathyroïdie, après chirurgie thyroïdienne, varie selon les séries. Si le taux d'hypocalcémie transitoire après thyroïdectomie totale est supérieur à 20 % (calcémie < 2 mmol/l), la persistance d'une hypocalcémie nécessitant un traitement substitutif vitamino-calcique définitif est de l'ordre de 2 %. L'étiologie est soit l'ablation anatomique, soit la dévascularisation des glandes parathyroïdes. Alors que la réalisation d'un curage central ne majore pas significativement le risque de paralysie récurrentielle, le risque d'hypoparathyroïdie est accru du fait de la dévascularisation des parathyroïdes et des difficultés fréquentes à les distinguer dans le tissu cellulo-lymphatique récurrentiel. Malgré la réimplantation immédiate possible de ces parathyroïdes, le risque d'hypocalcémie immédiate est multiplié par trois par rapport à une thyroïdectomie totale sans curage. Le risque d'hypocalcémie définitive serait, en revanche, peu modifié.

Les curages latéraux n'exposent pas au risque récurrentiel et parathyroïdien. Les principales complications sont en rapport avec un traumatisme des nerfs crâniens (sympathique, spinal, phrénique) et en rapport avec la dissection de l'axe jugulo-carotidien. Plus rarement, une lymphorrhée peut survenir nécessitant un drainage prolongé et exceptionnellement une réintervention. Suivant la méthode employée, l'incision du curage latéral peut laisser une séquelle esthétique non négligeable. Une rééducation active de l'épaule est à proposer même si le nerf spinal a été préservé. Enfin, le risque d'hématome compressif existe comme pour toute chirurgie cervicale, nécessitant une reprise chirurgicale pour hémostase.

References annexe I

- Affleck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:159-87.
- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC Augros M, Berger N, Peix JL. Predictive factors of recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004, 28: 1088-1092
- Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-Is level I,II and V dissection always necessary? *World J Surg* 2006, 30: 833-840
- Cheah WK, Arici C, Ituarte P, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002, 26: 1013-1016
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-41.
- Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Le JE and Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001, 130: 921-930
- Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery* 2006, 140: 1043-1047
- Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3084-3088.
- Hoffman HT, McCulloch TM. Anatomic considerations in the surgical treatment of unilateral laryngeal paralysis. *Head and Neck* 1996;18:174-187.
- Ito Y, Tomoda C, Urano T et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004, 28: 498-501
- Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg* 2006 ;30 :1821-1828.
- Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits and risks. *World J Surg* 2007, 31: 905-915
- Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete rational approach". *World J Surg* 2000, 24: 942-951
- 24-Machens A, Hinze R, Thomusche O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for papillary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-28.
- 25-Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-45.
- 26-Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinomas. *Cancer* 2005;103:2269-2273.
- 27-Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- 29- Robbins KT, ed. Pocket guide to neck dissection and TNM staging of head and neck cancer. Committee for neck dissection classification, American Head and Neck Society and Committee for head and neck surgery and oncology, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2nd edition, 2001.
- Sywak M, Cornford L, Roach P Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsi-lateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006, 140: 1007-1008
- Thomusch O, Sekulla C, Timmermann W et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery – Results of the german prospective multicentre study. *Eur. Surg.* 2003;35:240-245.
- Tisell LE, Nilsson B, Molne J et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996, 20: 854-859
- White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007, 31: 895-904

Annexe II

Dosage de la thyroglobuline (Tg) dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire

1- Dosages de Tg

Milieu

Le dosage se fait majoritairement sur sérum mais peut aussi être réalisé sur le liquide de rinçage de ponction pour identifier des phénomènes de récurrence ou métastatique dans le cou. Cette évaluation peu ou pas affectée par la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (ATg) a montré des performances diagnostiques supérieures à celles de la cytologie qui reste essentielle en cas de dédifférenciation du cancer (*Baloch et al, 2003 ; Boi et al, 2006*).

Méthodes

Les dosages les plus anciens étaient basés sur le principe de la compétition utilisant un anticorps polyclonal et un traceur isotopique (RIA). Ces dosages ont été abandonnés au profit de dosages immunométriques (IMA) plus sensibles et plus spécifiques (*Balok et al, 2003 ; Spencer et al, 2005*) et souvent automatisés. Les anticorps sont monoclonaux et les traceurs radioactif (IRMA), enzymatique (IEMA), fluorescent (IFMA) ou chimiluminescent (ICMA).

Notion de sensibilité

On utilise deux paramètres qui sont liés : la limite de détection et la sensibilité fonctionnelle. La limite de détection ou sensibilité analytique correspond à la plus petite quantité d'hormone pouvant être détectée par le dosage. Elle dépend des variations du signal du standard zéro. Elle constitue un paramètre commercialement très attractif et optimiste. On lui préfère la sensibilité fonctionnelle (SeF) qui représente mieux la réalité clinique. La SeF est la plus petite concentration de Tg mesurable de façon répétée avec un coefficient de variation (CV) inter-série acceptable (inférieur ou égal à 20%). Cette évaluation doit être réalisée par chaque laboratoire, sur des sérums humains pendant au moins six mois et avec au moins deux lots de réactifs (*Spencer et al, 1996*). La SeF d'un même réactif peut varier au cours du temps dans un même laboratoire et selon les laboratoires même si le dosage est automatisé. Les SeF de différents dosages ne peuvent être comparées entre-elles que si les dosages sont calibrés sur le même standard (*Spencer et al, 2005*).

Problèmes méthodologiques

Les dosages ont amélioré leurs sensibilité et spécificité. Certains présentent encore des limites (*Balok et al, 2003 ; Spencer et al, 2005*). Ce sont essentiellement des problèmes de standardisation, de reproductibilité inter-série, d'interférences par les anticorps antiTg et d'effet crochet.

- Standardisation

Les concentrations de Tg mesurées sur des échantillons identiques par différentes méthodes ont montré des variations inter-méthodes de l'ordre de 47+/-3%. Le standard européen recommandé est une préparation de Tg humaine appelée CRM 457. Il est actuellement adopté par la majorité des fournisseurs. Son utilisation généralisée a réduit les variations inter-méthodes à 37+/-3% (*Spencer et al, 2005*). Ces variations encore élevées s'expliquent par les différences de spécificité des anticorps des dosages. Il est impératif de ne pas changer de laboratoire ou de méthode de dosage de Tg dans le suivi d'un patient.

- Reproductibilité inter-série

La variabilité individuelle des taux de Tg pour un patient est de 10-15%. Une mauvaise reproductibilité pourrait gêner la détection précoce de récurrence. C. Spencer a proposé de substituer la reproductibilité inter-essai par la reproductibilité intra-essai toujours meilleure. Cela nécessite de garder systématiquement tous les sérums de patients atteints de cancers thyroïdiens à -20°C et de re-doser le prélèvement immédiatement antérieur lorsqu'une nouvelle évaluation est souhaitée (*Baloch et al, 2003*). Une ou deux congélations-décongélations affectent peu le résultat.

- Interférence par les auto-anticorps

Le problème des anticorps anti-Tg est majeur et non résolu à ce jour. L'interférence, dans des proportions variables, existe dans tous les dosages quelque soit le nombre d'anticorps monoclonaux utilisés (de 2 à 5) (*Spencer et al, 2005*). Elle minore les concentrations de Tg avec les dosages IMA, alors qu'elle avait tendance à les majorer avec les RIA (*Baloch et al, 2003*). Des interférences, bien que rares, ont été décrites par les anticorps hétérophiles de type HAMA (*Carol et al, 2003*). Elles élèvent artificiellement les taux de Tg et peuvent être mises en évidence par passage du sérum sur tube Heterophilic Binding Tube (HBT ; Laboratoires Scantibodies). Les facteurs rhumatoïdes pourraient créer le même type d'interférence mais cela n'a jamais été décrit.

- Effet crochet

En présence de quantités très importantes de Tg, le système réactionnel du dosage peut être saturé. La concentration de Tg mesurée est alors largement sous-estimée. Cet effet est plus volontiers observé avec les méthodes en une étape. Les parades sont soit la dilution systématique du prélèvement soit l'utilisation de techniques en deux étapes qui reculeront le seuil d'apparition de cet effet. (*Baloch et al, 2003*).

2- Mesure d'ARNm de Tg

Les ARNm de la Tg représente 3% des ARNm totaux de la cellule thyroïdienne. Par hybridation in situ une relation entre l'activité cellulaire et les taux d'ARNm a été mise en évidence. Des mesures quantitatives d'ARNm de Tg ont été développées comme alternatives aux dosages de Tg en présence d'ATg. Des résultats contradictoires ont été publiés. Ils sont les reflets des différentes sensibilité et spécificité des amorces de Tg et des systèmes de RT-PCR utilisés (*Spencer et al, 2005, Baloch et al, 2003*). Cette méthode n'est pas employée du fait de son manque de spécificité (faux positifs) et de son coût.

3- Dosages des anticorps anti-thyroglobuline

La prévalence des ATg est variable selon les méthodes de dosage et selon l'apport iodé des populations étudiées. Lors du diagnostic de cancer thyroïdien, elle est de l'ordre de 20-25% aux USA, de 12% en Italie (*Rubello et al, 1990*) avec une détection des ATg par un dosage compétitif et de 20-29% par une méthode immunométrique en Allemagne (*Gorges et al, 2005*). Les ATg sont essentiellement dirigés contre les domaines II, III, IV et V dans les cancers différenciés de la thyroïde (*Piechaczyk et al, 1987*). Deux types de dosages existent : compétitifs ou immunométriques. Les premiers ont une valeur seuil élevée (> 30 UI/L) considérée comme zone normale de détection. Cette zone grise témoigne du bruit de fond du dosage correspondant à une insensibilité et à une faible spécificité puisqu'il n'y a pas interférence des ces taux dans les dosages de Tg. Les seconds ont une limite de détection basse (souvent < 10kUI/l) et un taux normal indétectable. Ils permettent une évaluation plus large des ATg en détectant les anticorps de faible affinité. Les concordances entre les méthodes de dosages d'ATg sont mauvaises. Lorsqu'un patient possède des taux d'ATg détectables en pré-opératoire, leur décroissance en post-opératoire est un facteur supplémentaire indépendant de suivi et de rémission. Cette décroissance peut parfois se poursuivre pendant deux-trois ans. Dans certains cas la réapparition de taux d'ATg détectables évoque une pathologie récurrente (*Baloch et al, 2003 ; Schlumberger et al, 2004*).

4- Test de récupération

Le test de récupération est une évaluation indirecte de la présence d'ATg. Il consiste à doser une première fois la concentration de Tg dans un sérum puis à ajouter une quantité fixe, constante de Tg exogène dans le sérum et à re-doser ensuite l'échantillon. La normalité du test dépend de la quantité de Tg ajoutée. Elle variait de 70-80% à 120-130% Il n'existe pas de corrélation entre les résultats des tests de récupération et les taux d'ATg mesurés par différentes trousse. Le test de récupération a été fortement dénoncé dans la littérature et il est de moins en moins utilisé. Les critiques portent sur le manque de sensibilité, sur la quantité et la composition de la Tg ajoutée (non identique à celle du patient et en quantité trop importante par rapport à celle du patient thyroïdectomisé), sur le fait que les réactions ne se passent pas à l'équilibre. Persoon AC et al. ont comparé récemment les taux d'ATg et les tests de récupérations ainsi que les résultats des dosages RIA et IMA de Tg. Des patients ont présenté des taux détectables d'ATg avec des tests de récupération normaux et des valeurs de Tg comparables quelle que soit la méthode. Ceci montre bien que des taux d'ATg peuvent être mis en évidence et ne pas ou peu interférer dans les dosages de Tg.

5- Interprétation et Valeurs de référence

- Le taux de Tg mesuré dans le sérum est le reflet de la masse de tissu thyroïdien différencié, des phénomènes inflammatoires, du degré de stimulation par la TSH (soit endogène, soit par la TSH recombinant (rhTSH) des récepteurs de la TSH (*Baloch et al, 2003*).
- Bien que le taux de Tg pré-opératoire soit bien corrélé avec le degré de différenciation et l'extension tumorale, il n'est pas recommandé de réaliser celui-ci (*Baloch et al, 2003 ; Schlumberger et al, 2004 ; Spencer et al, 2005*)
- Un taux de Tg doit toujours être interprété en fonction du taux de TSH, de la présence ou non d'ATg et du contexte clinique (cancer bien ou peu différencié) (*Baloch et al, 2003 ; Schlumberger et al, 2004 ; Spencer et al, 2005*)
- Une relation existe entre les taux de Tg et la masse tumorale. Une concentration indétectable de Tg peut correspondre à une faible masse tumorale. Un gramme de tissu normal ou néoplasique bien différencié peut augmenter le taux de Tg de 1ng/ml si le taux de TSH est normal, de 0.5 ng/ml si le taux de TSH est < 0.1 mUI/l (*Baloch et al, 2003*).
- Les faux négatifs du dosage de Tg peuvent être dus à la présence d'autoanticorps, à des métastases ganglionnaire de petite taille, à une tumeur dédifférenciée, ou à une sensibilité fonctionnelle trop élevée du dosage (dosage pouvant rendre des concentrations de Tg indétectables chez des sujets avec thyroïde en place) (*Baloch et al, 2003 ; Schlumberger et al, 2004 ; Spencer et al, 2005*).
- Avec un dosage IMA, une concentration de Tg supérieure à la SeF signe, même en présence d'ATg, la présence de Tg (résultats pouvant cependant être sous-évalué). Il peut être trompeur de suivre l'évolution de ce taux qui dépendra à la fois de l'évolution de la Tg et des ATg
- Lorsqu'un patient possède des ATg, un taux de Tg indétectable ne doit pas être interprété comme un signe de rémission. Le suivi de ces patients se fait par l'échographie et le profil évolutif des ATg.
- La stimulation par la TSH améliore les performances du dosage de Tg. Sous rhTSH la stimulation de la Tg est 1,5 à deux fois moins importante que lors de la défreination (*Schlumberger et al, 2007*).

6- Méthodes de dosages recommandées

Il est recommandé d'utiliser des dosages

- **immunométriques** (IMA) quelque soit le traceur radioactif, enzymatique ou luminescent
- calibrés sur le **standard CRM 457**
- présentant une **SeF comprise entre 0.1 et 1 ng/ml ou µg/L**. Les méthodes de SeF inférieures à 0.1 ng/ml sont beaucoup moins spécifiques (faux +) comme l'a montré l'étude THYRDIAG (*Schlumberger et al, 2007*). C. Spencer a démontré qu'une méthode de SeF < 0.2 ng/ml pouvait éviter une stimulation par la rhTSH car les concentrations de Tg en base évaluées avec une précision suffisante sont alors corrélées aux taux de Tg stimulée (facteur multiplicatif de 7). Ces résultats viennent d'être confirmés par Smallridge et al. Les réactifs avec marqueur luminescent présentent actuellement les SeF les plus basses.

7- Détection des interférences

Les dosages d'ATg par méthode d'hémagglutination sont obsolètes (*Baloch et al, 2003*). Les méthodes capables de détecter les ATg de spectre large (forte et faible affinité) sont recommandées. Ce sont majoritairement **les dosages immunométriques** bien que sur la méthodologie précise aucune recommandation ne soit formulée à ce jour. La détection des interférences par ces dosages correspond à la moins mauvaise solution, à une attitude certainement maximaliste car ces dosages mettront en évidence des anticorps pouvant ne pas interférer dans le dosage de Tg en cas de concentration et affinité faibles (*Persoon et al, 2006*). A cause de leur manque de sensibilité les tests de récupération sont moins utilisés, (*Spencer et al, 2005*). La recherche d'interférence doit être réalisée systématiquement pour chaque évaluation de la Tg.

8- Seuils de réponse à la rhTSH :

Peu de données existent dans la littérature sur les seuils de réponse à la rhTSH car l'utilisation de ce produit en pratique clinique est assez récente. Kloos a retenu le seuil de 2 ng/ml ou µg/L pour un dosage dont la SeF était évaluée à 1ng/ml et pour les patients présentant sous traitement un taux indétectable. Ce seuil est mentionné dans les recommandations de l'American Thyroid Association. D'autres auteurs ont utilisé le seuil de SeF de leur dosage c'est à dire 1ng/ml. Récemment ont été commercialisés des dosages automatisés avec marqueur luminescent dont les SeF sont plus basses. A l'avenir, il ne serait pas illogique de descendre cette limite et de se positionner sur la valeur de la SeF du dosage (concentration à partir de laquelle la précision est jugée acceptable car < à 20%) en sachant que la signification clinique d'élévations aussi minimales de Tg sous rhTSH est discutable. Certains proposent, de ce fait, de différencier deux seuils : le premier correspondant simplement à la valeur à partir de laquelle la Tg sous rhTSH peut être considérée comme détectable alors que le deuxième témoignerait d'une authentique maladie récidivante ou persistante justifiant des explorations complémentaires et un traitement. Ce deuxième seuil dit « d'intervention » est à fixer dans chaque centre (seuil institutionnel de l'ordre de 10 ng/ml après sevrage et de 5 à 7 ng/ml sous rhTSH). Il faut signaler enfin que les résultats obtenus sous rhTSH en présence d'ATg doivent être interprétés avec prudence.

References annexe II

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13: 3-126.
- Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ;91: 1364-1369.
- Carol M. Preissner, Dennis J et al. Phantoms in the Assay Tube: Heterophile Antibody Interferences in Serum Thyroglobulin Assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88: 3069-3074,
- Gorges R, Maniecki M, Jentzen W et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005 ; 153:49-55.
- Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 : 5047-5057.
- Persoon AC, Van Den Ouweland JM, Wilde J et al. Clinical utility of an automated immunochemiluminometric thyroglobulin assay in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem*. 2006 ; 52:686-691.
- Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL et al. Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987 ; 45:114-121.
- Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1990; 13: 737-742.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996;42 :164-173.
- Spencer CA, Bergoglio L, Kazarosyan M., Fatemi S., Guttler R., Lopresti J. Singer P When patients with differentiated thyroid cancers (DTC) are evaluated by sensitive thyroglobulin (TG) assays, recombinant human TSH stimulation becomes unnecessary. 13th International Thyroid Congress - Buenos Aires, 30 Oktober – 4 November 2005.
- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 ;90:5566-5575.
- Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2004 ;151: 539-548.
- Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92:2487-2495.
- Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourech V. Monitoring Thyroglobulin in a Sensitive Immunoassay Has Comparable Sensitivity to Recombinant Human TSH Stimulated Thyroglobulin in Follow-Up of Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:82-87
- Standards, options et recommandations (SOR) Février 2001 : «Marqueurs tumoraux sériques des cancers de la thyroïde » http : www.fnclcc.fr/sor.htm.

ANNEXE III

ECHOGRAPHIE CERVICALE

L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. La procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la subjectivité. Sont proposés dans ce texte un référentiel pour la procédure d'examen ainsi que des recommandations.

1- MATERIEL ET TECHNIQUE D'EXAMEN

La garantie d'un examen performant est obtenue sous réserve d'un contrôle de qualité à 4 niveaux :

Matériel

Le type de l'appareil et sa date de mise en service doivent être précisés. Il doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier. Deux types de sondes sont nécessaires pour une étude correcte de la région cervicale après thyroïdectomie totale :

- sonde linéaire de haute fréquence (7.5 à 14 MHz), indispensable, dont les avantages sont la haute résolution et les inconvénients, la petitesse du champ et la limitation de la profondeur
- sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz) utile pour la réalisation de cytoponctions échoguidées et l'étude des régions sous maxillaires et sus claviculaires.

L'appareil doit être équipé d'un mode doppler sensible capable d'enregistrer des flux dans des petits vaisseaux : doppler couleur, pulsé et énergie (signaux recueillis indépendants du sens des flux circulatoires) qui permet l'étude de la vascularisation des ganglions et des reliquats.

Opérateur

Cet examen est très opérateur dépendant supposant une formation spécifique (suivi de cancer thyroïdien). L'expérience de l'échographiste est un gage de qualité. La reproductibilité est meilleure s'il s'agit du même échographiste qui assure le suivi.

Réalisation de l'examen

Le patient est en décubitus en extension cervicale, le balayage s'effectue en transversal au niveau des 2 loges et des aires ganglionnaires afin d'explorer méthodiquement tous les compartiments (centraux et latéraux) en faisant éventuellement tourner la tête. L'analyse en 2B est suivie d'une étude doppler couleur systématique.

Limites de l'examen échographique

L'échographie cervicale ne visualise pas les récidives rétro-oesophagiennes, rétro-trachéales ou médiastinales supérieures.

L'analyse échographique des loges de thyroïdectomie est difficile en postopératoire en raison des remaniements. Il est conseillé un délai de 3 mois après la chirurgie avant de pouvoir analyser correctement les loges.

L'obésité, les morphotypes à cou court rendent la réalisation de l'examen et son interprétation plus difficiles.

2- RESULTATS

Rappel anatomique

Robbins a proposé à L'American Head and Neck Society une classification en secteurs ganglionnaires qui repose sur des repères anatomiques chirurgicaux facilement retrouvés en échographie (Figure).

Elle divise le cou en 6 niveaux ou secteurs désignés par un chiffre romain. Ces 12 secteurs (6 de chaque côté) sont regroupés en 3 groupes principaux : un central et deux latéraux.

- Groupe central situé entre les 2 carotides

Secteur I : entre la mandibule et le bord supérieur de l'os hyoïde

Secteur VI : entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le tronc veineux innominé. Il comprend 4 sous-secteurs :

- VI supérieur, au-dessus de l'isthme, avec le ganglion Delphien
- VI droit et VI gauche, le long du nerf récurrent,
- VI inférieur, au-dessus du tronc veineux brachio-céphalique (TVBC) ou cervical transverse

- Groupes latéraux : de chaque côté

Secteur II : subdivisé en IIa (au-dessus de l'ostium de l'ATS ; sous digastrique) et IIb (rétrospinal) plus postérieur et plus haut,

Secteur III : au-dessus du croisement du muscle omo-hyoïdien et de la veine jugulaire interne (jugulocarotidien moyen),

Secteur IV : au-dessus du muscle omo-hyoïdien (jugulocarotidien inférieur),

Secteur V : plus externe, derrière le muscle sternocléidomastoïdien (spinal) qui est subdivisé en

- Va est en regard du II et du III,
- Vb en regard du IV.

Repères échographiques

Au lieu de l'ostium de l'artère thyroïdienne supérieure, on peut repérer facilement la bifurcation carotidienne (l'artère thyroïdienne supérieure est la première branche collatérale de la carotide externe) qui sépare le secteur IIa du III.

Schéma

Le schéma ci-dessous que nous proposons est inspiré de cette classification et détaille les différents compartiments (Figure). Les reliquats, les adénopathies et les ganglions y sont soigneusement consignés dans leur secteur correspondant. Ce schéma est très important pour le suivi et pour le chirurgien en cas de reprise chirurgicale pour curage.

Compte rendu

Le compte-rendu doit rappeler la date et le type du traitement initial, le coté de la lésion, la classification pTNM et les traitements complémentaires et leur date (IRA, ré-intervention...). Un modèle de compte-rendu type est proposé ci-après avec une liste minimum d'items :

- Etat des loges,
- Images ganglionnaires avec localisation dans les secteurs et degré de suspicion. Le terme adénopathie doit être réservé aux ganglions jugés pathologiques selon les critères échographiques (cf paragraphe 1.5),
- Plan musculaire et sous cutané,
- Présence et perméabilité des 2 jugulaires internes,
- Conclusion : signaler les lésions suspectes à ponctionner éventuellement.

Critères de malignité

Il existe 3 critères fondamentaux de malignité qui permettent d'opposer ganglion normal et adénopathie :

- forme : index de Steinkamp : rapport le plus grand / le plus petit des 3 diamètres (L/S longest / shortest < 2 en cas d'adénopathie) [Steinkamp et al, 1995],

- structure : disparition du hile systématique dans les adénopathies [Perin et al, 1987; Takeuchi et al, 1999],

- vascularisation: l'adénopathie perd le caractère central de sa vascularisation qui peut devenir diffuse, anarchique, mixte ou périphérique [Sato et al, 1998; Ahudja et al, 2005].

Il existe des signes très évocateurs de métastases des cancers thyroïdiens :

- microcalcifications,
- zone kystique,
- ganglion échogène rappelant le parenchyme thyroïdien.

Un autre signe évocateur de malignité est rapporté : un petit diamètre supérieur à 7 mm

Les performances diagnostiques de chacun de ces critères de malignité issues d'une série de 50 adénopathies sont résumées ci-dessous [Leboulleux et al, 2007] :

N>50	taille aspect	hile hypo	kystisation micro	hyper	vascularisation
------	---------------	-----------	-------------------	-------	-----------------

	arrondi	échogénéicité	calcifications	vascularisation non centrale				
sensibilité	80	52	100	36	12	48	96	92
spécificité	70	40	32	20	100	100	66	80

Le ganglion normal est fusiforme, structuré (avec un hile central visible) et avec une vascularisation centrale.

3- INDICATIONS, RECOMMANDATIONS

Avant thyroïdectomie totale

L'échographie cervicale est conseillée chez tout patient devant subir une thyroïdectomie pour cytologie suspecte (recommandation A).

Après thyroïdectomie totale

- Avant traitement ablatif par l'iode 131, une échographie cervicale peut être envisagée lorsqu'il existe une incertitude sur le geste chirurgical (recommandation C).
- L'échographie cervicale est recommandée 6 à 12 mois après thyroïdectomie totale (recommandation A) qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode 131 ou non.
- L'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la Thyroglobuline au cours du suivi (recommandation A). En cas d'échographie avec ganglion clairement pathologique, une cytoponction et un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage sont indiqués.
- Chez les patients à haut risque, la surveillance échographique est conseillée à 1 an, 3 et 7 ans par rapport à la totalisation par le radioiode et ceci même en cas de Thyroglobuline indétectable (recommandation B).
- Chez les patients à faible risque, le renouvellement annuel de l'échographie après la première échographie de contrôle à 6-12 mois n'est pas justifié (recommandation D).
- En cas d'échographie normale, lorsque le taux de Thyroglobuline est indétectable, le risque de rechute est faible de 0.5 % à 3% dans un délai de 3 à 5 ans [Pacini et al, 2002; Mazzaferri et al, 2002; Toubeau et al, 2004; Torlontano et al, 2004].

Après lobectomie

En cas de lobectomie avec découverte fortuite d'un microcarcinome, la surveillance par échographie du lobe restant et des aires ganglionnaires est proposée à 1 an, 3 ans et 7 ans en l'absence d'évolutivité (recommandation C).

4- CYTOPONCTION ECHOGUIDEE ET DOSAGE DE THYROGLOBULINE IN SITU

Matériel

De même que pour l'échographie diagnostique, le type de l'appareil et sa date de mise en service doivent être précisés et il doit être équipé d'un mode doppler.

La sonde utilisée pour la cytoponction peut être soit une sonde linéaire de haute fréquence (7.5 à 14 MHz), soit une sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz) selon l'habitude de la personne qui ponctionne. Les aiguilles sont fines (de 22 à 26 Gauges).

Opérateur

Cet examen doit être réalisé par un opérateur ayant une habitude de l'échographie cervicale à visée diagnostique et des cytoponctions sous échographie.

Réalisation de l'examen

Le patient est dans la même position que lors d'une échographie cervicale classique : en décubitus en extension cervicale. Un examen des 2 loges et des aires ganglionnaires afin d'explorer méthodiquement tous les compartiments devra être réalisé avant de faire la ponction.

Le ganglion suspect une fois repéré, la ponction à l'aiguille fine est réalisée. La ponction est faite avec ou sans aspiration selon les habitudes de la personne qui ponctionne.

Le produit de la ponction est propulsé sur des lames avec une seringue vide. L'aiguille est ensuite rincée avec un liquide (sérum physiologique ou tampon du dosage de thyroglobuline) dans un tube de dosage de thyroglobuline pour dosage de « thyroglobuline sur liquide de rinçage »).

Nb : l'utilisation de sérum physiologique ou de tampon du dosage de thyroglobuline a été montré par une étude comme équivalente.
Il est plus simple de rincer la thyroglobuline avec un volume de 1ml pour obtenir des résultats en mg/l.

Compte rendu (cf. CR type ci-après)

De même que pour l'échographie diagnostique, le compte-rendu doit rappeler la date et le type du traitement initial, le coté de la lésion, la classification pTNM et les traitements complémentaires et leur date (IRA, ré-intervention...).

Il est recommandé de préciser les caractéristiques du ganglion ponctionné :

- localisation : secteur et latéralité
- forme : index de Steinkamp
- structure : disparition du hile systématique dans les adénopathies
- vascularisation: l'adénopathie perd le caractère central de sa vascularisation qui peut devenir diffuse, anarchique, mixte ou périphérique.
- la présence ou non de microcalcifications
- la présence ou non de zones kystiques
- la présence ou non d'une échogénicité rappelant le parenchyme thyroïdien.

Il est recommandé de préciser tout incident ayant pu survenir en cours de ponction ou au décours de celle-ci, le nombre de passage à l'aiguille fine et le nombre d'étalements.

Contre-indications, précautions et limites de l'examen

La cytoponction sous contrôle échographique est un acte bénin mais néanmoins invasif. Les règles habituelles de tout geste invasif concernant l'asepsie, les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires doivent être respectées :

Précautions : asepsie

Toutes les précautions doivent être prises pour assurer l'asepsie :

Nettoyage des mains

Nettoyage de la peau

Protection des sondes: les sondes peuvent être en contact avec le sang du patient au cours de la ponction : il est donc indispensable d'avoir un système de protection et de nettoyage des sondes. Les sondes doivent être protégées physiquement pendant les ponctions avec un matériel stérile adapté. Si l'on dispose de plusieurs sondes, un système de bains stérilisants conformes aux normes d'hygiène peut éventuellement être mise en œuvre. Entre 2 patients, les sondes doivent être nettoyées avec un stérilisant.

Contre indications :

Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires :

Il n'existe pas d'études disponibles portant sur le risque hémorragique des ponctions ganglionnaires. Néanmoins, il est de bonne pratique d'arrêter et de relayer les antivitamine K par de l'héparine et d'arrêter l'aspirine 7 jours avant la ponction. Pour mémoire, il existe une augmentation du risque hémorragique au moment d'un relai AVK-héparine et un risque emboligène accru à l'arrêt de l'aspirine qui doivent faire peser la notion de bénéfice-risque dans l'indication de la ponction.

Les troubles de la crase sanguine sont une contre-indication.

Limites de l'examen :

Les limites de l'examen portent sur la contributivité du prélèvement. Les risques d'échec sont d'autant plus grands que l'adénopathie est petite. Les adénopathies rétro-oesophagiennes ou en arrière des gros vaisseaux du cou sont inaccessibles à la ponction. Cette technique est pour l'instant limitée dans son utilisation à plus grande échelle par son manque de standardisation dans la littérature et par le problème éventuel de la contamination du liquide de rinçage par du plasma qui pourrait conduire à doser dans le rinçage la Thyroglobuline d'origine sérique.

Résultats

Résultat cytologique :

La cytologie peut donner 3 types de résultats :

- 1- présence de cellules d'origine thyroïdiennes = le diagnostic de métastase ganglionnaire de cancer de la thyroïde est fait,
- 2- frottis ganglionnaire normal sans signe de malignité = il s'agit d'un résultat normal

- 3- prélèvement non contributif : il s'agit d'un prélèvement insuffisant ne permettant pas de conclure sauf si le taux de thyroglobuline sur liquide de rinçage est élevé.

Les taux de sensibilité rapportés de la cytoponction ganglionnaire et/ou des récurrence locale de cancer de la thyroïde sont de 73 à 94% [Pacini et al, 1992; Lee et al, 1993; Frasoldati et al, 1999; Bernier et al, 2005; Boi et al, 2006].

Résultat de la thyroglobuline sur liquide de rinçage :

La même méthodologie que pour le dosage plasmatique de Thyroglobuline est recommandée. La valeur seuil de thyroglobuline sur liquide de rinçage au delà de laquelle un taux de thyroglobuline est pathologique est d'après les études de Lee et al et de Frasoldati et al de 10 ng/ml [13-14]. La réalisation du dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage en plus de l'examen cytologique permet d'augmenter la sensibilité de la détection de métastases ganglionnaires [12-16]. Cette sensibilité n'est pas altérée par la présence d'anticorps anti thyroglobuline [16].

Indications, recommandations

Il est recommandé d'associer un dosage de thyroglobuline sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde (recommandation A).

Etant donné la faible spécificité des caractères échographiques de suspicion de malignité des ganglions, tout ganglion jugé échographiquement suspect dont dépend une décision thérapeutique (reprise chirurgicale notamment) devra être ponctionné. Lorsque, dans un même territoire, plusieurs ganglions sont jugés échographiquement suspects, la ponction d'un seul de ces ganglions suffit (recommandation C).

References annexe III

- Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. Am J Roent 2005;184: 1691-1699.
- Bernier, M.O., C. Moisan, G. Mansour, A. Aurengo, F. Menegaux, L. Leenhardt. Usefulness of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of loco-regional recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2005. 31: 288-93.
- Boi, F., G. Baghino, F. Atzeni, M.L. Lai, G. Faa, S. Mariotti. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Thyroglobuline) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Thyroglobuline antibodies. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91:1364-1369.
- Frasoldati, A., Toschi E, Zini M et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid, 1999. 9: 105-111.
- Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 3590-3594
- Lee, M.J., Ross DS, Mueller PR et al. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. Radiology, 1993. 187: 851-854.
- Mazzaferri, E.L.R.T. Kloos. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87: 1490-1498.
- - Pacini, F., Fugazzola L, Lippi F et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 74: 1401-4.
- Pacini F, M. Capezzone, R. Elisei, C. Ceccarelli, D. Taddei A. Pinchera. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Thyroglobuline levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87: 1499-1501
- Perin B, Gardellin G, Nisi E, et al. Ultrasonic diagnosis of the central hyperechogenic area in lymph nodes. A sign of benign lymphadenopathy. Radiol Med 1987;74: 535-538
- Sato N, Kawabe R, Fujita K, et al. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy with intranodal color Doppler flow signals in patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;86:482-488.
- Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. Br J Radiol 1995;68:266-270.
- Takeuchi Y, Suzuki H, Omura K, et al. Differential diagnosis of cervical lymph nodes in head and neck cancer by ultrasonography. Auris Nasus Larynx 1999;26: 331-336.
- Toubeau, M, Touzery C, Arveux, P et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med, 2004. 45: 988-994.
- Torlontano, M., Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: p. 3402-3407.

CR TYPE ECHOGRAPHIE

M
Dossier N°
Date

ECHOGRAPHIE CERVICALE

INDICATIONS : préciser le pTNM du cancer, sa latéralité et le geste chirurgical et ganglionnaire effectués ainsi que et l'indication de l'examen.

TECHNIQUE :

Type et marque de l'appareil,
Date de mise en service
Type de sonde

RESULTATS :

Loge droite

Loge gauche

Compartiment central

- Secteur VI droit
- Secteur VI gauche
- Secteur VI supérieur
- Secteur VI inférieur

Compartiment latéral droit

- Secteur II :
- Secteur III :
- Secteur IV :
- Secteur V ou spinal :

Compartiment latéral gauche

- Secteur II :
- Secteur III :
- Secteur IV :
- Secteur V ou spinal :

SCHEMAS joints au CR

CONCLUSION :

Docteur

ANNEXE IV

Modalités d'administration du radio iode et scintigraphies à l'iode 131

1- MATERIEL ET TECHNIQUE D'EXAMEN

Isotopes

Le radiopharmaceutique utilisé est de l'iode 131 sous forme d'iodure de sodium. Cet isotope a une période de 8 jours et l'irradiation qu'il délivre provient pour 90 % de l'émission du rayonnement β^- qui est actif dans un rayon de 0,8 mm. L'iode 131 est administré habituellement sous forme d'une gélule enveloppée de gélatine.

La dose d'irradiation dépend de plusieurs facteurs : concentration radioactive rapport entre la fixation et la masse de tissu thyroïdien qui dépend de la capacité du tissu thyroïdien à concentrer le radiopharmaceutique (différente dans un reliquat de tissu sain par rapport à du tissu tumoral ayant conservé une capacité plus ou moins grande de captation de l'iode), et de la période effective du radiopharmaceutique dans le tissu.

On estime que dans un tissu thyroïdien sain, la concentration du radiopharmaceutique 24 heures après l'administration est d'environ 1 % de l'activité administrée par gramme de tissu. Ce pourcentage n'est plus que de 0,5 %, voire beaucoup moins, s'il s'agit de tissu tumoral. L'activité administrée est fonction de l'indication, scintigraphie diagnostique ou post-thérapeutique, et dans ce dernier cas de l'objectif thérapeutique, traitement initial des reliquats ou traitement de métastases ganglionnaires ou extra cervicales.

Matériel

L'acquisition est réalisée au moyen d'une caméra équipée d'un collimateur parallèle haute énergie. L'examen consiste en un balayage corps entier avec des clichés statiques centrés sur la région cervicale et le thorax ou toute autre région ayant montré un foyer pathologique, en incidence antérieure et postérieure, si nécessaire des profils, avec repérage anatomique si possible.

Les caméras équipées d'un tomodesitomètre ou SPECT/CT peuvent être utilisées ; elles permettent grâce aux images de fusion de localiser les sites pathologiques avec précision.

Interprétation des images

L'interprétation est visuelle. Les foyers de fixation anormale sont définis par le fait qu'il ne s'agit pas de foyers de fixation physiologique ou d'artéfacts. Un calcul du taux de fixation devrait être effectué par mesure de l'activité dans la région d'intérêt du foyer considéré en référence à une autre région d'intérêt dénuée de radioactivité, et à une courbe d'étalonnage préalablement établie. Ce calcul nécessite une acquisition simultanée en faces antérieure et postérieure par l'utilisation de caméras double tête pour s'affranchir des phénomènes d'atténuation du signal dans l'épaisseur du patient.

Les foyers de fixation physiologique correspondent à des tissus capables de capter et d'excréter l'iodure. C'est le cas des glandes salivaires, de la bouche et du nez, de l'estomac, de la vessie, du thymus et pour certaines femmes jeunes des glandes mammaires. Une fixation hépatique diffuse est parfois observée, elle témoigne d'une désiodation hépatique des hormones thyroïdiennes ayant incorporé le radio-iodure.

Les artéfacts peuvent provenir des conditions de l'examen : vêtements, cheveux ou peau souillés par des vomissements ou des sécrétions corporelles (sueurs, sécrétions nasales, urines). D'autres artéfacts sont expliqués par des conditions pathologiques : kyste alvéolo-dentaire, diverticule oesophagien, métaplasie gastrique de la muqueuse oesophagienne, reflux gastro-oesophagien, fixation pulmonaire relevant d'une infection ou de lésions inflammatoires. (tableau 5)

Enfin, des difficultés d'interprétation, vis à vis d'un diagnostic de fixation ganglionnaire, peuvent se voir en cas de forte fixation salivaire ou par de volumineux reliquats cervicaux.

Réalisation de l'examen et modalités de défreinage :

Modalités de stimulation par la TSH

Pour optimiser la captation par les reliquats ou le tissu tumoral une stimulation par TSH doit être obtenue avec un seuil empirique de 30 mU/l, déterminé par des études non contrôlées. Cette stimulation peut être obtenue soit lors d'un sevrage en hormones thyroïdiennes soit après stimulation exogène par la TSH humaine recombinante (rhTSH) commercialisée sous le nom de Thyrogen^R.

La stimulation endogène nécessite une interruption de 4-5 semaines du traitement par L-thyroxine ou un arrêt de ce traitement et son remplacement par de la triiodotyronine (LT3) pour 3-4 semaines avant un arrêt pour 2 semaines de la L-T3.

Dans le cas de la stimulation exogène, la rhTSH est administrée à la dose de 0,9 mg par voie intramusculaire, 2 jours consécutifs, et l'administration de l'iode131 est faite 24 heures après la seconde injection. La Tg sérique est mesurée le troisième jour après la deuxième injection (jour 5). La rhTSH permet d'obtenir une stimulation qui a une efficacité diagnostique de la Tg similaire au sevrage ; elle stimule avec la même efficacité le tissu thyroïdien non tumoral mais avec une efficacité qui peut être moindre le tissu tumoral. Les effets secondaires sont rares, mineurs et transitoires, et comprennent des sensations vertigineuses, des nausées, de la fatigue et des maux de tête. Aucune toxicité grave n'a été rapportée jusqu'à présent, et aucun anticorps anti-TSH n'a été trouvé après injections de rhTSH. Les avantages de la rhTSH sont d'éviter l'hypothyroïdie, de maintenir la qualité de vie, de diminuer le risque de morbidité associée au sevrage, et d'éviter l'absence prolongée au travail. Son coût est largement compensé par ses avantages.

Réalisation de l'examen

L'administration d'iode 131 est faite à jeun au moins 6 heures avant et 2 heures après. Pour les patients où un risque de nausées ou de vomissements est envisagé, un traitement par antiémétique est prescrit d'emblée.

Dans tous les cas d'administration thérapeutique des mesures sont prises pour diminuer l'exposition du patient liée aux fixations physiologiques : hyperhydratation et mictions fréquentes (reins, vessie), eau citronnée, bonbons et gomme à mâcher (glandes salivaires), laxatifs (tube digestif).

Lorsque les volumes tumoraux sont volumineux ou s'il s'agit de métastases osseuses ou cérébrales, un traitement anti-inflammatoire préventif sera prescrit (corticoïdes) 2 à 3 jours avant le traitement et poursuivi pour quelques jours, tandis qu'une surveillance médicale adaptée sera organisée.

2- INDICATIONS

Scintigraphie diagnostique de surveillance

Cet examen a été pendant longtemps, avec le taux de thyroglobuline, l'un des piliers de la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde.

Ces dernières années, plusieurs études ont montré, chez des patients à faible risque de rechute qui constituent 80 % au moins des cohortes de patients, suivis pour un cancer différencié et sans évidence de maladie à 6 ou 12 mois après le bilan initial, explorés soit après sevrage en hormones thyroïdiennes soit après rhTSH, que la scintigraphie corps entier à l'iode131, à visée diagnostique n'apporte aucune information supplémentaire lorsque le taux de Tg est indétectable et qu'il n'y a pas d'interférence liée à la présence d'anticorps anti-Tg.

La scintigraphie diagnostique est cependant indiquée en cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline à des taux significatifs ou lorsque la scintigraphie post-thérapeutique initiale a révélé la présence de très volumineux reliquats cervicaux pouvant masquer des adénopathies métastatiques ou des zones de fixation anormales mais atypiques. Chez ces patients, elle peut compléter l'échographie et le taux de Tg sous stimulation par la TSH, bien qu'il soit démontré que la scintigraphie diagnostique soit moins performante que celle obtenue après une dose thérapeutique du radio-iode pour l'identification des sites métastatiques.

Lorsque la scintigraphie diagnostique est pratiquée dans le cadre de la surveillance, une activité de 74-185 MBq (2-5mCi) d'iode131 est administrée, et la scintigraphie corps entier pratiquée 2 à 3 jours plus tard. Il est préférable d'utiliser une gamma caméra double tête, équipée avec des collimateurs haute-énergie et des cristaux épais. Le balayage doit être effectué à vitesse lente (6-8 cm/min, pendant au moins 30 min ou 140 000 coups), avec des images centrées sur chaque foyer de fixation.

Scintigraphie post thérapeutique

Dans ce contexte, il faut différencier la scintigraphie thérapeutique ablatrice initiale des autres séquences thérapeutiques destinées à traiter des reliquats tumoraux de la loge thyroïdienne ou des métastases ganglionnaires ou à distance.

- Scintigraphie post-thérapeutique ablatrice initiale

Pour les patients à risque élevé, l'activité recommandée est d'au moins 3,7 GBq (100 mCi) et la stimulation par la TSH est obtenue après sevrage par les hormones thyroïdiennes.

Pour les patients à risque plus faible, il est possible de réaliser une ablation par 3,7 GBq (100 mCi) après stimulation par TSH recombinante ou avec une activité comprise entre 1,1 et 3,7 GBq (30-100 mCi) après sevrage par les hormones thyroïdiennes.

Les modalités de traitement et le choix de l'activité sont fonction des possibilités de traitement par les centres spécialisés, les souhaits des patients et le souci d'utiliser la plus faible activité de radio-iodé.

L'efficacité des faibles activités ablatrices (30mCi) a été démontrée dans la destruction des reliquats. Cependant, il n'existe pas de données publiées à ce jour sur l'efficacité de faibles doses ablatrices sur la prévention des récurrences ou métastases. Le dosage de thyroglobuline en stimulation est réalisé lors le jour de l'administration de la dose d'iodé que ce soit après sevrage ou après stimulation par rhum pour des raisons de radioprotection du personnel soignant.

La scintigraphie par balayage du corps entier est réalisée entre le 1^{ème} et le 8^{ème} jour suivant l'administration de la dose thérapeutique, en fonction de la technique de stimulation utilisée.

Lorsque l'ablation a été faite sous sevrage, le traitement par Lévothyroxine peut être repris à partir du 4^{ème} jour suivant la prise du radio-iodé.

- Scintigraphie post thérapeutique lors du traitement par radio-iodé des reliquats tumoraux ou des métastases

Le sevrage est la modalité reconnue de stimulation. L'usage de TSH recombinante n'est pas à ce jour recommandé en dehors de situations particulières (hypopituitarisme rendant impossible l'augmentation de la TSH endogène, urgence à traiter).

L'activité administrée en standard est comprise entre 3,7 et 7,4 GBq (100-200 mCi) et la scintigraphie corps entier est réalisée 3 à 8 jours après le traitement.

La dosimétrie aux foyers tumoraux et aux tissus sains est rarement réalisée car d'interprétation délicate et de technique non codifiée.

3- RESULTATS

L'absence de fixation sur l'analyse visuelle ou une fixation < 0,1 % de la dose administrée et un taux de thyroglobuline indétectable sous stimulation sont les critères de normalité reconnus aussi bien en scintigraphie diagnostique qu'en post thérapeutique.

La sensibilité de la scintigraphie diagnostique est insuffisante pour affirmer l'absence de maladie résiduelle ou récidivante en cas de négativité.

La scintigraphie post thérapeutique est l'examen le plus efficace pour détecter le tissu tumoral fixant l'iodé 131.

Après dose ablatrice, la fixation persistante dans le lit thyroïdien visible est habituellement le fait de tissu normal, le taux de thyroglobuline est habituellement indétectable ou faiblement élevé se normalisant en 6 à 18 mois, et l'échographie ne décèle pas d'anomalie.

Après dose thérapeutique, les masses tumorales résiduelles de faible volume et ayant des capacités limitées à retenir le radio-iodé sont des sources potentielles de faux négatifs. Dans ces cas l'échographie peut être anormale ou le taux de thyroglobuline sous stimulation élevé. Il faut en suivre l'évolution et si besoin prévoir d'autres examens.

4-CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS, INFORMATION DU PATIENT ET RADIOPROTECTION

La contre-indication absolue est la grossesse ; en cas d'allaitement maternel celui ci devra être définitivement arrêté avant l'administration du radio-iodé.

Les contre-indications relatives relèvent de conditions pathologiques rendant l'efficacité du traitement aléatoire (troubles sévères de la déglutition, sténose oesophagienne) ou présentant une dangerosité (insuffisance rénale avérée, incontinence, métastases avec risque compressif (cerveau, rachis).

L'examen doit être réalisé en l'absence de contamination iodée (médicaments fortement chargés en iodé et produits de contraste iodés) ; en cas de doute quant à une contamination iodée, une iodurie

sur un échantillon d'urine sera prescrite. Un régime pauvre en iode est recommandé par certains durant les 1 à 3 semaines qui précèdent l'examen.

L'information du patient ou de son représentant légal doit être faite par le médecin ayant indiqué l'examen et par le médecin responsable de sa réalisation (arrêté du 21 janvier 2004, dite « Loi Kouchner »). Cette information portera obligatoirement sur les buts, les modalités de l'examen, les bénéfices attendus, et sur les effets secondaires possibles. Elle doit être faite aussi bien pour les administrations d'iode 131 à visées diagnostiques que thérapeutiques.

La radioprotection concerne le personnel et l'entourage du patient

L'administration d'iode 131, quelle soit thérapeutique ou diagnostique se fait dans un service habilité par un personnel soignant, formé à la radioprotection, qui doit limiter ses contacts avec le patient, utiliser des gants pour la manipulation des effets et des déchets du patient et suivre les recommandations concernant ces mêmes déchets.

A la sortie du service de médecine nucléaire le patient doit suivre les recommandations écrites qui lui sont remises concernant les règles de radioprotection de l'entourage et du public.

Une information sera donnée quant à la possibilité de déclenchement des portiques utilisés pour la surveillance (aéroport, musée...) pendant les jours, voire les semaines qui suivent le traitement lorsque l'examen est réalisé après une dose thérapeutique.

5- EFFETS SECONDAIRES DE L'USAGE DU RADIO-IODE

Les effets à court et moyen terme

Les nausées, dyspepsies et épigastralgies sont inconstantes et transitoires, elles disparaissent en quelques jours. Les mesures préventives permettent de limiter l'incidence et la sévérité des sialadénites radiques.

Une agueusie transitoire est fréquente mais elle ne dure que quelques jours.

Une obstruction des voies nasolacrymale s'observe rarement ; elle débute volontiers par une phase de sécrétion excessive avant d'aboutir à une obstruction véritable qui nécessite une désobstruction chirurgicale.

Les douleurs cervicales en rapport avec une thyroïdite radique sont plus rares que lors du traitement par radio-iode des nodules thyroïdiens toxiques, et sont bien calmées par un traitement anti-inflammatoire (prednisone à 0,5 mg/kg de poids).

Les effets à long terme

L'irradiation des gonades :

Elle est inévitable, mais son intensité est réduite par les mesures préventives qui diminuent le temps de rétention de l'iode dans l'organisme : hydratation abondante, mictions fréquentes, usage systématique de laxatifs. En effet l'irradiation des gonades se fait par le sang mais aussi par contiguïté par les fèces et l'urine.

Chez la femme :

L'aménorrhée secondaire observée dans l'année qui suit l'activité de radio-iode pour 1 femme sur 5 peut être en rapport avec l'irradiation, mais aussi avec un mécanisme hypothalamique lié au stress représenté par le diagnostic de cancer de la thyroïde et son traitement. Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence chez ces femmes de sur risque de fausse couche spontanée, d'infertilité ou de malformations congénitales. D'autres études montrent que l'âge de la ménopause chez ces femmes pourrait être avancé d'une année et que le risque de fausse couche est accru pour les grossesses survenant dans les six mois qui suivent l'administration thérapeutique de l'iode 131. C'est pourquoi il est conseillé aux femmes de repousser de 6 à 12 mois le début d'une grossesse

Chez l'homme :

Une hypospermie transitoire avec élévation de la FSH est parfois observée . Ce n'est que pour des activités cumulées fortes, au delà de 18,5-22,2 GBq (500-600 mCi) qu'un risque réel d'atteinte importante et définitive de la spermatogenèse a été observé. De ce fait, la prise en charge de patients jeunes à haut risque peut faire proposer un recueil/conservation de sperme.

Le risque de cancer radio-induit

Le suivi à long terme des patients ayant survécu à leur cancer montre que ceux ayant reçu des activités cumulées élevées (> 15 GBq) ont un risque supplémentaire, quoique faible, de développer un second cancer. Les cancers en cause sont les suivants : cancer des os et des tissus mous, cancer

colorectal, cancer des glandes salivaires et leucémies. Ce sur risque est proportionnel à la dose cumulée reçue par les patients.

L'incidence accrue de cancer du sein chez les femmes traitées pour un cancer de la thyroïde est indépendante de l'usage, ou de l'activité cumulée d'iode 131. Cette incidence plus forte pourrait relever d'un biais de recrutement (surveillance plus attentive chez ces patientes) ou d'un facteur étiologique commun.

Ces données épidémiologiques doivent inciter à vérifier que les patients traités par l'iode radioactif bénéficient, sans omission ni retard, des dépistages habituels organisés en fonction de leur sexe et de leur âge.

Par ailleurs, ces résultats récents participent au désir de mieux sélectionner les patients pour lesquels un bénéfice du traitement par l'iode 131 est réellement attendu et de privilégier en cas d'indication le choix de la plus petite activité efficace.

References annexe IV

- De Geus-Oei LF, Oei HY, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of 123I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 : 768-774.
- Huang SH, Wang PW, Huang YE et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid*. 2006 ; 16: 1273-1278.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ; 87: 1490-1498.
- Pacini F, Molinaro E, Lippi F et al. Prediction of -disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86: 5686-5690.
- Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ; 87: 1499-1501.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3668-3673.
- Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131I whole-body scan ? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004, 61: 704-710
- Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003 ;148: 19-24.
- Torlontano, M., M. Attard, U. Crocetti et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3402-7.

ANNEXE V

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU 18-FLUORODESOXYGLUCOSE (TEP-FDG)

1- MATERIEL ET TECHNIQUE D'EXAMEN

Matériel

- L'examen est réalisé sur une caméra TEP dédiée au mieux couplée à un scanner X de repérage (Morpho TEP ou TEP-TDM). Les examens réalisés sur une gamma caméra conventionnelle équipée d'un système de détection de coïncidence (CDET) doivent être évités car leur impact sur la prise en charge du patient est plus faible que ceux réalisés sur une caméra dédiée (Andrieux et al, 2006).

- Le 18-FDG est un analogue du glucose marqué par un émetteur de positons, le Fluor 18. Les cellules tumorales malignes présentent un fonctionnement exagéré de la glycolyse résultant d'une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et d'une augmentation de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse. Le FDG une fois transporté dans la cellule maligne subit l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse pour donner du FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante ne peut pas agir sur le FDG-6-phosphate qui reste bloqué dans la cellule et peut être repéré en TEP grâce au fluor-18 qui le marque.

Opérateur

- La TEP-FDG est un examen peu opérateur dépendant qui doit néanmoins être interprété par un médecin nucléaire entraîné à ce type d'examen. Une interprétation conjointe par 2 spécialistes peut être parfois utile.

Réalisation de l'examen (voir Guide SFMN –Jean Noël Talbot)

- Avant l'examen, le médecin nucléaire doit disposer des informations nécessaires à une interprétation optimale, c'est à dire le motif précis de l'examen, les traitements déjà réalisés, les facteurs histopronostiques, le taux de thyroglobuline et les résultats des examens d'imagerie récents.

- Si quelques études portant sur des effectifs limités suggèrent que la captation du FDG est accrue par la TSH endogène (Moog et al, 2000) ou exogène (Petrich et al, 2002; Chin et al, 2004), il n'y a pas aujourd'hui suffisamment d'arguments pour imposer un examen TEP-FDG sous stimulation par la TSH recombinante ou par l'arrêt de la LT4.

- L'examen est réalisé chez un patient à jeun depuis au moins 4 heures

- A son arrivée, après les explications nécessaires, le patient est installé en position allongée ou semi-allongée et une perfusion de NaCl est mise en place. La glycémie capillaire est systématiquement évaluée, et on conseille au patient de boire abondamment.

- Après un repos musculaire de 15 minutes environ, le [18F]-FDG est injecté dans la perfusion. L'activité injectée varie selon les équipes et les caméras, généralement comprise entre 2 et 6 MBq/kg.

- Après injection, repos strict en position allongé ou semi-allongée, sans lire ni parler pendant 60 minutes pour éviter toute fixation musculaire.

- L'acquisition débute habituellement 60 min après injection du FDG chez un patient allongé au repos ayant vidé sa vessie. Les images d'émission sont faites généralement de la base du cerveau jusqu'à mi-cuisse. Pour corriger de l'atténuation, on acquiert également des images dites de transmission, à l'aide d'une source radioactive externe ou d'une source de rayons X (TEP-TDM).

- Les images sont généralement reconstruites par algorithme itératif. Lorsqu'elle est utilisée en complément de l'analyse visuelle, la méthode de quantification la plus répandue est le calcul, pour chaque lésion, de la valeur standardisée de fixation du FDG ou SUV (Standardized Uptake Value).

Contre-indications, précautions et limites de l'examen

Contre-indications

- La contre-indication absolue est la grossesse. En cas d'allaitement maternel, celui-ci doit être suspendu pendant au moins 12 heures.

- L'hyperglycémie peut diminuer la captation tumorale du FDG, et par conséquent la sensibilité de l'examen. Dans de tels cas, la TEP-FDG n'a de valeur que positive. Il est donc nécessaire d'insister au préalable auprès du patient et de son médecin traitant sur l'importance d'un bon équilibre glycémique au moment de l'examen. Si malgré tout la glycémie reste élevée, on peut injecter un

analogue rapide de l'insuline avant d'administrer le FDG en sachant la possibilité d'une captation musculaire intense parfois gênante pour l'interprétation.

Limites de l'examen

- La spécificité du FDG vis à vis du cancer est relative. Des lésions inflammatoires ou infectieuses, ou dans le cadre de granulomatoses (sarcoïdose par ex.), captent également de FDG de façon intense. La connaissance des antécédents anciens et récents du patient est donc requise pour une bonne interprétation de l'examen. L'irradiation externe peut aussi conduire à des faux positifs du fait de phénomènes inflammatoires. Des faux négatifs ont été également décrits. Un délai minimal de 4 - 6 mois est donc conseillé entre la fin de la radiothérapie externe et la TEP-FDG.

- Chez les patients anxieux, surtout les jeunes femmes maigres, des artéfacts de fixation sur la graisse brune du cou et du médiastin sont parfois observées. On recommande de rassurer les patients, de les installer dans des pièces bien chauffées, et éventuellement, d'administrer préalablement un anxiolytique.

- La résolution spatiale de la TEP étant de 5 mm environ, on ne peut pas visualiser des tumeurs inférieures à cette taille. Ainsi, la TEP est moins performante que le scanner en inspiration forcée ou la scintigraphie post thérapeutique à l'iode 131 dans les métastases pulmonaires micronodulaires ou de type miliaire. La qualité de la détection dépend également de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées fixent généralement davantage que les tumeurs bien différenciées. La détection dépend enfin du contraste entre la tumeur et le tissu sain environnant.

2- RESULTATS

Interprétation et critères de normalité

- L'interprétation de la TEP-FDG est avant tout visuelle et qualitative. Un examen FDG est considéré normal s'il n'existe pas de foyer hypermétabolique jugé significatif, en particulier sur les régions à risque de récurrence locale (cou) ou à distance (poumons, squelette).

- La quantification par le calcul des SUV peut avoir un intérêt à titre pronostique ou dans le suivi thérapeutique.

Performances et intérêt de la TEP-FDG

Le 18FDG a plusieurs intérêts chez les patients ayant un CDT :

L'intérêt principal est de localiser du tissu tumoral résiduel ou des récurrences suspectées radiologiquement et/ou sur une élévation isolée du taux de thyroglobuline (*Bourguet et al, 2003*). C'est un problème clinique fréquent puisqu'on estime à au moins 30% la proportion de métastases, ganglionnaires ou à distance, ne fixant pas l'iode 131. La sensibilité de la TEP-FDG dans cette indication est variable selon les études, comprise entre 60 et 95% environ, associée en général à une bonne spécificité (80-90%) (*Alnafi et al, 2000; Chung et al, 1999; Grunwald et al, 1999; Helal et al, 2001; Lowe et al, 2001; Plotkin et al, 2002; Schluter et al, 2001; Wang et al, 1999*). Ces performances sont encore améliorées par l'utilisation de machines hybrides TEP-TDM qui permettent la localisation précise des foyers suspects (*Palmedo et al, 2006*). La sensibilité de la TEP-FDG est supérieure à celle obtenue avec d'autres traceurs, comme les analogues de l'octreotide (*Gabriel et al, 2003*), le MIBI-99mTc (*Iwata et al, 2003*) ou la tetrofosmine-99mTc (*Chen et al, 2003*).

La captation tumorale du FDG semble soumise à plusieurs facteurs. Elle apparaît accrue dans les formes moins bien différenciées comme les papillaires à cellules hautes ou les variantes insulaires ou à cellules de Hürtle des cancers vésiculaires (*Pryma et al, 2006*). L'expression par la tumeur de l'hexokinase 1 en immunohistochimie semble également corrélée à la positivité de la TEP (*Hoofft et al, 2005*).

Il n'y a pas de corrélation évidente entre la valeur absolue de la thyroglobuline et les résultats de la TEP. Néanmoins, il semble que la probabilité de rencontrer un examen TEP anormal est plus élevée chez les patients ayant une forte masse tumorale et surtout, rapidement évolutive. La décision de faire un examen TEP doit donc prendre en compte à la fois les taux de Tg et la cinétique du taux de TG au cours du temps. En conséquence, l'augmentation progressive du taux de TG est un élément majeur pour envisager la TEP alors qu'une diminution oriente plutôt vers la poursuite de la simple surveillance.

La TEP-FDG a un impact sur la stratégie thérapeutique des patients ayant un CDT (Alnafisi et al, 2000; Frilling et al 2000; Helal et al 2001; Shluter et al, 2001; Wang et al 1999; Palmedo et al 2006). En particulier, une réintervention à visée curative peut être indiquée si un ou plusieurs foyers hypermétaboliques apparaissent localisés dans la région cervicale.

La TEP-FDG présente également un intérêt pronostique.

Dans le cadre d'études rétrospectives, la TEP FDG apparaît comme un facteur de risque indépendant de survie (Wang et al, 2000; Robbins et al, 2006). Le moins bon pronostic des métastases fixant le FDG est liée à plusieurs facteurs, en particulier au fait qu'elles ne fixent pas l'iode 131.

Intérêts potentiels de la TEP-FDG, à confirmer.

- la TEP-FDG pourrait diminuer le nombre de loboisthmectomies inutiles chez des patients avec un cytologie non significative (Geus-Oei et al, 2006).
- Dans l'évaluation préopératoire d'un envahissement ganglionnaires chez des patients porteurs d'un carcinome papillaire de la thyroïde, le TEP-TDM ne semble pas avoir de supériorité par rapport à l'échographie (Jeong et al, 2006).
- La détection per opératoire au 18FDG est faisable, mais encore non optimale, dans les récidives de cancer différencié de la thyroïde (Kraeber-Bodere et al, 2005).

TEP-FDG et « incidentalomes » thyroïdiens

Des fixations thyroïdiennes ponctuelles ou « incidentalomes » thyroïdiens peuvent être détectés fortuitement sur des TEP-FDG réalisées pour toute autre raison. Leur prévalence est de 2 à 5 % (Cohen et al 2001; Kang et al, 2003; Choi et al 2006). Le risque de cancers de la thyroïde est variable, atteignant près de 40% des cas dans certaines séries (Choi et al, 2006). Les incidentalomes thyroïdiens doivent être confirmés par un examen échographique et explorés si nécessaire par cytoponction.

En conclusion, la TEP-FDG constitue, désormais en routine, un outil diagnostique utile dans le cancer différencié de la thyroïde. D'autres traceurs TEP que le 18FDG, actuellement en cours d'investigation (I124, Fluorothymidine) pourraient ouvrir d'autres perspectives.

3- RECOMMANDATIONS

Niveaux de preuve suffisants

La TEP-FDG est recommandée après traitement initial (chirurgie suivie d'une dose ablative d'iode 131) du CDT lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de thyroglobuline et lorsque la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131 est négative

Lorsque la scintigraphie à l'iode 131 est négative, la TEP-FDG peut mettre en évidence des lésions cervicales ou extra cervicales, parfois opérables. Elle présente donc ici un intérêt diagnostique et pronostique. Elle complète utilement les autres examens d'imagerie, principalement échographie cervicale, scanner X cervico-thoracique et scintigraphie osseuse

Niveaux de preuve insuffisants

La TEP-FDG est discutée :

- à visée pronostique en cas de métastases d'emblée (révélatrices du cancer ou diagnostiquées au moment de l'ablation) fixant ou non l'iode 131.
- lorsqu'il existe au cours de la surveillance une élévation confirmée du taux de thyroglobuline quelle que soit les résultats de la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131.

References annexe V

- Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1010-1015.
- Andrieux A, Switsers O, Chajari MH et al. Clinical impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cancer patients A comparative study between dedicated camera and dual-head coincidence gamma camera. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50:68-77.
- Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 Suppl 1:S84-S91.
- Chen YK, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Compare FDG-PET and Tc-99m tetrofosmin SPECT to detect metastatic thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 2003; 10:835-839.
- Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:91-95.
- Choi JY, Lee KS, Kim HJ et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006; 47:609-615.
- Chung JK, So Y, Lee JS et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. *J Nucl Med* 1999; 40:986-992.
- Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130:941-946.
- Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC and (18)F-FDG in thyroid cancer patients with negative (131)I whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003.
- Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ et al. 18F-FDG PET Reduces Unnecessary Hemithyroidectomies for Thyroid Nodules with Inconclusive Cytologic Results. *J Nucl Med* 2006; 47:770-775.
- Grunwald F, Kalicke T, Feine U et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1547-1552.
- Helal BO, Merlet P, Toubert ME et al. Clinical impact of (18) F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42:1464-1469.
- Hooff L, van der Veldt AA, van Diest PJ et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase i expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:328-334.
- Iwata M, Kasagi K, Misaki T et al. Comparison of whole-body (18)F-FDG PET, (99m)Tc-MIBI SPET, and post-therapeutic (131)I-scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003.
- Jeong HS, Baek CH, Son YI et al. Integrated (18)F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol* 2006; 65:402-407.
- 28- Kang KW, Kim SK, Kang HS et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4100-4104.
- Kraeber-Bodere F, Cariou B, Curtet C et al. Feasibility and benefit of fluorine 18-fluoro-2-deoxyglucose-guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases. *Surgery* 2005; 138:1176-1182.
- Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, Mclver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44:1402-1406.
- Moog F, Linke R, Manthey N et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1989-1995.
- Palmedo H, Bucerius J, Joe A et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006; 47:616-624.
- Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:641-647.
- Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12:155-161.
- Pryma DA, Schoder H, Gonen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47:1260-1266.
- Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498-505.
- Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001; 42:71-76.
- Wang W, Macapinlac H, Larson SM et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2291-2302.
- Wang W, Larson SM, Fazzari M et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107-1113.