

# Bulletin du **CANCER**

**Prise en charge des cancers  
thyroïdiens en 2024 : avancées  
diagnostiques et thérapeutiques**

Numéro réalisé en collaboration avec le réseau ENDOCAN-TUTHYREF

ISSN 0007-4551



Ce numéro a été réalisé avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly.



Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée.  
L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche.  
Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises.  
Le laboratoire Lilly n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

# **Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques**

**Numéro réalisé en collaboration avec le réseau ENDOCAN-TUTHYREF**

Numéro réalisé avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly.

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



**ELSEVIER**



## Rédacteur en chef

Jacques-Olivier Bay (Clermont-Ferrand)

## Rédacteurs en chef adjoints

Gilles L'Allemain (Nice), Philippe Pourquier (Montpellier), Stéphane Vignot (Reims)

## Comité de rédaction

Audrey Bellesoeur (Paris), Carole Bouleuc (Paris), Christophe Caux (Lyon), Romain Cohen (Paris), Matthieu Delaye (Paris, pour l'AERIO), Frédéric Delom (Bordeaux), Serge Évrard (Bordeaux), Nelly Firmin (Lille), Virginie Gandemer (Rennes), Mohamed Khettab (Saint-Pierre, La Réunion), Nicolas Magné (Saint-Priest-en-Jarez), Nathalie Mazure (Nice), Philippe Morice (Villejuif), Daniel Orbach (Paris), Isabelle Pellier (Angers), Jacques Robert (Bordeaux), Manuel Rodrigues (Paris), Alexandre Tassin de Nonneville (Marseille), Sébastien Thureau (Rouen), Marie Wislez (Paris)

## Comité International

A. Bazarbachi (Liban), A. Bensalem (Algérie), H. Boussen (Tunisie), Y. Chalandon (Suisse), J. Didi-Kouko Coulibaly (Côte d'Ivoire), P.-Y. Dietrich (Suisse), J.-L. Dionne (Québec, Canada), M. Ghosn (Liban), F. Grifi (Algérie), Y.K. Hakobyan (Arménie), G. Jérusalem (Belgique), L. Mahmal (Maroc), J. Roy (Québec, Canada), C. Springael (Belgique), A. Tahri (Maroc), N. Yafour (Algérie)

## Secrétariat de rédaction

Fabienne Philippe : [f.philippe@elsevier.com](mailto:f.philippe@elsevier.com)

Pour la soumission en ligne : <https://www.editorialmanager.com/bulcan/>

## Secrétariat Société française du Cancer

Sophie Charvet : [info@sfc.asso.fr](mailto:info@sfc.asso.fr)

Société française du Cancer : <http://www.sfc.asso.fr>

Hôpital St Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

---

*Bulletin du Cancer* (ISSN 0007-4551) 2024 (volume 111) ; un an, 12 numéros.

**Tarifs 2024** : France institutionnels : 595 € ; Particuliers : 292 € ; Étudiants : 141 € (TTC).

**Prix de vente au numéro** : 48 €. Voir tarifs complets sur <https://www.elsevier-masson.fr/BULCAN>

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Paiement par chèque, carte de crédit (CB, Mastercard, Eurocard ou Visa : indiquer le n°, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : CIC Saint Augustin GCE SUD, IBAN : FR76 3006 6109 4700 0100 3450 143.

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de quatre semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent, au choix, du premier numéro de l'année en cours ou du prochain numéro à paraître. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois. Les numéros et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

**Production éditoriale** – Fabienne Loÿe. E-mail : [BULCAN@elsevier.com](mailto:BULCAN@elsevier.com)

**Direction Commerciale France - Head of Content Solutions** - Monika Giergielewicz.

E-mail : [m.giergielewicz@elsevier.com](mailto:m.giergielewicz@elsevier.com)

**Publicité** – Nicolas Zarjevski. Tél. : (33) 01 71 16 51 38. E-mail : [n.zarjevski@elsevier.com](mailto:n.zarjevski@elsevier.com)

**Partenariats et suppléments** – Claire Ebersold. Tél. : (33) 01 71 16 51 14. E-mail : [c.ebersold@elsevier.com](mailto:c.ebersold@elsevier.com).

**Abonnements** – Service Abonnements. Tél. : (33) 01 71 16 55 99. Site web : <http://www.em-consulte.com/infos>

**Éditeur** – Christine Sempé. Tél. : (33) 01 71 16 54 81. E-mail : [c.sempe@elsevier.com](mailto:c.sempe@elsevier.com)

**Président et directeur de la publication** – Manuel Rodrigues

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 € - Associé unique : Elsevier Holding France SAS, Président : Daniel Rodriguez - Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux. - RCS Nanterre 542 037 031

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les éventuelles conditions de licence Creative Commons ou d'autres licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

#### Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour la photocopie d'articles publiés sous licence CC BY ni pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les cop-ies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

#### Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. A l'exclusion des articles publiés sous licence CC BY, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement ou publiés sous licence CC BY-NC-ND, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

#### Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

#### Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page [www.elsevier.com/permissions](http://www.elsevier.com/permissions). Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse [permissionsfrance@elsevier.com](mailto:permissionsfrance@elsevier.com).

#### Droits conservés des auteurs








Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'information sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

#### Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

**Les compléments électroniques disponibles pour votre revue sont identifiés par les pictogrammes ci-dessous. Le logo CrossMark ne correspond pas à un complément électronique : en cliquant sur le logo, le lecteur connaît le stade du document lu.**

Image	Description	Image	Description
 Podcast	Podcast	 Cas clinique	Cas clinique
 Vidéo Animation	Vidéo/Animation	 English / French	Article bilingue
 Auto évaluation	Autoévaluation	 CrossMark	Stade ou version du document
 Info.suppl.	Informations supplémentaires (documents patients, légaux, iconographie, arbre décisionnel...)		

**Les recommandations aux auteurs sont disponibles sur [www.em-consulte.com/revue/bulcan](http://www.em-consulte.com/revue/bulcan)**

Information environmental / Environmental information	
Origine du papier / Paper origin	Allemagne / Germany
Pourcentage des fibres recyclées / Percentage recycled fibre	0%
Certification des fibres / fibre certification	PEFC
Eutrophisation de l'eau / water eutrophication	0.006 kg/t

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques**

**Éditorial du comité de rédaction**

**Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : un numéro spécial exemplaire**  
S. Vignot, J.-O. Bay .....10S1

**Éditorial du réseau ENDOCAN-TUTHYREF**

**Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques**  
J. Hadoux.....10S3

**Articles**

**Nouveautés en pathologie thyroïdienne : classification OMS 2022, système Bethesda 2023, biologie moléculaire et *testing* moléculaire**  
M. Amine Bani, S. Moog, V. Suci, L. Lamartina, A. Al Ghuzlan .....10S5

**Prise en charge des cancers thyroïdiens localisés de souche vésiculaire différenciée**  
L. Lamartina, S. Grunenwald, M. Roy, D. Hartl, C. Buffet ..... 10S19

**Le cancer thyroïdien différencié réfractaire à l'iode : quelle prise en charge en 2024 ?**  
C. Do Cao, A. Danais, P. Schwartz, Y. Godbert ..... 10S31

**Quelles avancées dans la prise en charge du carcinome anaplasique de la thyroïde en 2024 ?**  
A. Jannin, A. Lugat, A. Escande, Y. Godbert, J. Wasserman, C. Do Cao, J. Hadoux ..... 10S42

**La prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde en 2024**  
H. Lasolle, F. Borson-Chazot, T. Gauduchon, M. Haissaguerre, F. Illouz, J.-C. Lifante, C. Lussey-Lepoutre, D. Prunier, C. Sajous, R. Varnier, J. Hadoux..... 10S53

**Médecine nucléaire et cancers de la thyroïde en 2024 : iode 131, TEP et nouvelles approches théranostiques**  
R. Ciappuccini, C. Nascimento, A. Edet-Sanson, S. Bardet ..... 10S64

Ce numéro a été réalisé avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly.

Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée. L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Le laboratoire Lilly n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

**Thyroid cancer in 2024: Diagnostic and therapeutic advances**

**Editorial of the editorial board**

**Management of thyroid cancer in 2024: an exemplary special issue**

S. Vignot, J.-O. Bay .....10S1

**Editorial of ENDOCAN-TUTHYREF network**

**Thyroid cancer in 2024: Diagnostic and therapeutic advances**

J. Hadoux.....10S3

**Articles**

**Advances in Thyroid Pathology: WHO Classification 2022, Bethesda System 2023, molecular biology and molecular testing**

M. Amine Bani, S. Moog, V. Suci, L. Lamartina, A. Al Ghuzlan .....10S5

**Management of localized follicular-derived thyroid cancer**

L. Lamartina, S. Grunenwald, M. Roy, D. Hartl, C. Buffet ..... 10S19

**Treating radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer in 2024**

C. Do Cao, A. Danais, P. Schwartz, Y. Godbert ..... 10S31

**Latest Developments in Anaplastic Thyroid Carcinoma Management in 2024**

A. Jannin, A. Lugat, A. Escande, Y. Godbert, J. Wasserman, C. Do Cao, J. Hadoux ..... 10S42

**Managing medullary thyroid carcinoma in 2024**

H. Lasolle, F. Borson-Chazot, T. Gauduchon, M. Haissaguerre, F. Illouz, J.-C. Lifante, C. Lussey-Lepoutre, D. Prunier, C. Sajous, R. Varnier, J. Hadoux..... 10S53

**Nuclear medicine and thyroid cancers in 2024: Iodine 131, PET and new theranostic approaches**

R. Ciappuccini, C. Nascimento, A. Edet-Sanson, S. Bardet ..... 10S64

This supplement was published with institutional support from Lilly.

This supplement has been produced in complete editorial independence and under the sole responsibility of the authors, the coordinator and the director of publication who guarantee the objectivity of the published information.

The objective of this publication is to provide information on the current state of research. Certain data published in this supplement may not have been validated by the French authorities and should therefore not be put into practice.

Lilly did not intervene in the choice and writing of the articles.



# Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : un numéro spécial exemplaire

Stéphane Vignot<sup>1,2</sup>, Jacques-Olivier Bay<sup>3</sup>

1. UR7509 IRMAIC, Université de Reims Champagne-Ardenne, 1 rue du Maréchal-Juin, 51100 Reims, France
2. Département d'oncologie médicale, Institut Godinot, 1 rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France
3. UE7453 CHELTER, Inserm CIC-501, site Estaing, Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, Service d'oncologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

## Correspondance :

Stéphane Vignot, Département d'oncologie médicale, Institut Godinot, 1 rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France.  
[Stephane.VIGNOT@reims.unicancer.fr](mailto:Stephane.VIGNOT@reims.unicancer.fr)

## Management of thyroid cancer in 2024: an exemplary special issue

La prise en charge des cancers thyroïdiens est marquée par des spécificités parfois contradictoires, où se mêlent des tumeurs rares et des tumeurs ultrarares mais aussi des cancers de pronostic favorable, pour lesquels un objectif de guérison est envisageable, même à des stades avancés (cancers d'origine folliculaire), et des tumeurs de pronostic redoutable (carcinomes anaplasiques). Avec en miroir des stratégies thérapeutiques où la prudence, voire l'attentisme, sont des attitudes raisonnables dans le premier cas mais à l'inverse où des traitements systémiques doivent être initiés sans attendre pour le second. Ce sont les particularités de ces différentes entités qui justifient en soit la rédaction d'un numéro spécial pour faire un point sur la prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024. C'est la mission et les défis qu'ont relevés les acteurs du réseau ENDOCAN-TUTHYREF, réseau national de tumeur rare labellisé par l'Institut national du cancer (INCA) pour les cancers de la thyroïde. Nous les en remercions vivement et soulignons d'emblée la cohérence globale des articles proposés ici, qui se complètent parfaitement pour offrir un excellent état des lieux sur l'état de l'art. Au-delà de la précision des informations apportées dans ce numéro pour comprendre la prise en charge actuelle des cancers thyroïdiens, il convient en outre de préciser combien ces éléments peuvent nourrir nos réflexions communes pour appréhender les enjeux de l'oncologie moderne. Impact des modifications de classification, enjeu de la désescalade, apport de l'imagerie nucléaire pour le diagnostic et la thérapeutique, traitements multimodaux, réflexions sur les séquences et le *timing* optimal des modifications thérapeutiques en situation métastatique et bien évidemment intégration de la biologie moléculaire et des thérapies moléculaires ciblées : voilà indiscutablement des sujets d'actualité pour lesquels vous trouverez dans ce numéro des

éléments utiles pour réfléchir aux évolutions dans nos différentes stratégies, sans omettre les interrogations sur les modalités d'accès à l'innovation pour des tumeurs rares. Enfin, et c'est un point également emblématique, la prise en charge des cancers thyroïdiens illustre l'importance de la pluridisciplinarité et des réseaux d'expertise pour définir des stratégies rationnelles et homogènes. L'implication du réseau ENDOCAN-TUTHYREF dans ce numéro spécial en est bien la démonstration exemplaire !

#### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

# Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques

Julien Hadoux<sup>1,2</sup>

1. Service d'oncologie endocrinienne, Institut Gustave-Roussy, F-94805 Villejuif, France
2. Réseau ENDOCAN-TUTHYREF

## Correspondance :

Julien Hadoux, Service d'oncologie endocrinienne, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France.  
[Julien.hadoux@gustaveroussy.fr](mailto:Julien.hadoux@gustaveroussy.fr)

## Thyroid cancer in 2024: Diagnostic and therapeutic advances

Les cancers de la thyroïde représentent, avec environ 7 700 cas par an en 2023, la douzième cause de cancer en France. Ils recoupent des entités différentes en fonction de leur cellule d'origine : folliculaire ou para-folliculaire (cellule C) et ont fait l'objet d'une mise à jour de leur classification anatomopathologique en 2022. Les cancers d'origine folliculaire peuvent être bien différenciés, peu différenciés, voire dédifférenciés (ou anaplasiques) et correspondent à des pronostics extrêmement variables. Les cancers médullaires, provenant des cellules C, sont plus rares, parfois d'origine héréditaire et ont également un pronostic variable en fonction du stade et de leurs caractéristiques histologiques et moléculaires.

Fort heureusement, la grande majorité des cancers d'origine folliculaire est d'excellent pronostic et sera guérie par la chirurgie, éventuellement associée à un traitement par iode 131. Cet excellent pronostic a conduit, ces dernières années, à un mouvement de désescalade thérapeutique, voire de proposition de surveillance sans traitement. Cette désescalade a été appuyée par des essais randomisés conçus et menés en France et qui ont changé les pratiques, en particulier en exposant moins de patients atteints de cancer à bas risque de récurrence au traitement adjuvant par iode 131. De l'autre côté du spectre pronostique, les cancers réfractaires à l'iode, le plus souvent métastatiques, ainsi que les cancers médullaires localement avancés ou métastatiques et les cancers anaplasiques ont vu leur pronostic s'améliorer. Cette amélioration du pronostic a été rendue possible par une meilleure caractérisation : sur le plan moléculaire grâce à l'essor du séquençage de nouvelle génération mais également sur le plan de l'imagerie, en particulier scintigraphique par TEP, qui a, maintenant, un rôle pronostique et/ou théranostique important.

Cette meilleure caractérisation moléculaire et par imagerie permet d'offrir aux patients des thérapies systémiques efficaces comme les inhibiteurs multikinases à activité antiangiogénique ou des thérapies toujours plus ciblées et sélectives, mais également des traitements locorégionaux de moins

en moins invasifs qui vont traiter et/ou éviter des complications locales ou des évolutions symptomatiques.

S'agissant de cancers rares aux stades avancés, les cancers thyroïdiens réfractaires sont pris en charge au sein du réseau ENDOCAN-TUTHYREF labellisé par l'INCA qui vise à apporter à chaque patient en France une expertise diagnostique et thérapeutique commune quel que soit son lieu de prise en charge. Ce réseau est également très impliqué dans la recherche clinique et mène de nombreux essais thérapeutiques dans ces indications. L'ambition de ce numéro spécial du *Bulletin du cancer* est de présenter le paysage actuel de la prise en charge des cancers thyroïdiens : du diagnostic anatomopathologique et moléculaire jusqu'aux stratégies thérapeutiques en fonction des différents

sous-types, stades et situations cliniques en passant par les apports de la médecine nucléaire et de l'imagerie scintigraphique.

Bonne lecture.

Julien Hadoux et les membres du réseau ENDOCAN-TUTHYREF qui ont contribué à ce numéro spécial.

#### Liens d'intérêts

J. Hadoux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

# Nouveautés en pathologie thyroïdienne : classification OMS 2022, système Bethesda 2023, biologie moléculaire et *testing* moléculaire

Mohamed Amine Bani<sup>1,2</sup>, Sophie Moog<sup>3</sup>, Voichita Suci<sup>1</sup>, Livia Lamartina<sup>3</sup>, Abir Al Ghuzlan<sup>1</sup>

1. Département de biologie et pathologie médicales, laboratoire de pathologie morphologique, Gustave Roussy Cancer Campus, F-94805 Villejuif, France
2. Université de Paris-Saclay, Gustave Roussy Cancer Centre, Inserm US23, CNRS UMS3655, AMMICA, F-94805 Villejuif, France
3. Département d'endocrinologie, Gustave Roussy Cancer Centre, F-94805 Villejuif, France

## Correspondance :

Abir Al Ghuzlan, Département de biologie et pathologie médicales, laboratoire de pathologie morphologique, Gustave Roussy Cancer Campus, F-94805 Villejuif, France.  
[Abir.ALGHUZLAN@gustaveroussy.fr](mailto:Abir.ALGHUZLAN@gustaveroussy.fr)

## Mots clés

Pathologie thyroïdienne  
Classification OMS  
Système Bethesda  
Tumeurs thyroïdiennes  
Cytopathologie thyroïdienne

## Keywords

Thyroid pathology  
WHO classification  
Bethesda system  
Thyroid tumors  
Thyroid cytopathology

## ■ Résumé

Ces dernières années, la discipline de la pathologie thyroïdienne a été profondément transformée, notamment grâce à la publication de la cinquième édition de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs endocrines en 2022 et la troisième édition du système Bethesda pour la cytopathologie thyroïdienne en 2023. En parallèle, la disponibilité des données de séquençage de nouvelle génération couplée à de nombreux travaux de recherche translationnelle ont permis d'augmenter considérablement les connaissances génomiques et mécanistiques des cancers de la thyroïde, permettant à la fois d'affiner le pronostic mais également de proposer de nouvelles thérapeutiques ciblées. Dans cette revue, nous reprendrons les principales nouveautés de la classification OMS 2022 et Bethesda 2023 ainsi que les données de biologie moléculaire, en insistant sur les conséquences pratiques pour le clinicien.

## ■ Summary

### Advances in Thyroid Pathology: WHO Classification 2022, Bethesda System 2023, molecular biology and molecular testing

*Thyroid pathology has experienced significant advances with the publication of the 5th edition of the World Health Organization classification of endocrine tumors in 2022 and the third edition of the Bethesda system for thyroid cytopathology in 2023. At the same time, the availability of next-generation sequencing data coupled with numerous translational research projects*

have considerably increased our knowledge of the genomics and mechanics of thyroid cancers, enabling us to refine prognosis and propose new targeted therapies. In this review, we will take up the main new features of the WHO 2022 and Bethesda 2023 classifications, as well as molecular biology findings, with an emphasis on the practical implications for clinicians.

## Introduction

Ces trois dernières années, la pathologie thyroïdienne a connu des avancées significatives avec la publication de la cinquième édition de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs endocrines en 2022 et la troisième édition du système Bethesda pour la cytopathologie thyroïdienne en 2023. Ces mises à jour intègrent les dernières connaissances en génétique et morphologie tumorale, impactant de manière substantielle les pratiques diagnostiques et thérapeutiques [1,2].

## Principales nouveautés de classification OMS 2022

Les changements dans la terminologie et la structure dans la cinquième édition de l'OMS incluent plusieurs modifications importantes. La terminologie a évolué, remplaçant la mention de « variant » histologique par « sous-type » (on

utilisera pour exemple la mention de carcinome papillaire sous-type à cellules hautes) afin de réduire les ambiguïtés avec les variantes génétiques, une distinction particulière importante en pathologie thyroïdienne. Les variantes génétiques intègrent la classification avec la notion de tumeur *BRAF<sup>V600E</sup>-like* et *RAS-like* (voir le paragraphe « Évènements moléculaires précoces liés à l'initiation des cancers de la thyroïde »). La notation des fusions géniques a été révisée selon les recommandations du HUGO Gene Nomenclature Committee, remplaçant le tiret (-) ou la barre oblique (/) par un double deux points (::). Plusieurs indications visant à la standardisation et à intégrer l'adoption des outils de pathologie numérique sont prises. Toutes les entités clés sont accompagnées d'une liste de critères diagnostiques essentiels et souhaitables. Concernant la taille et la surface, la taille des tumeurs est rapportée en millimètres, et pour le comptage mitotique, la surface de la tumeur est mesurée en millimètres carrés et non en champ au fort grossissement [3].

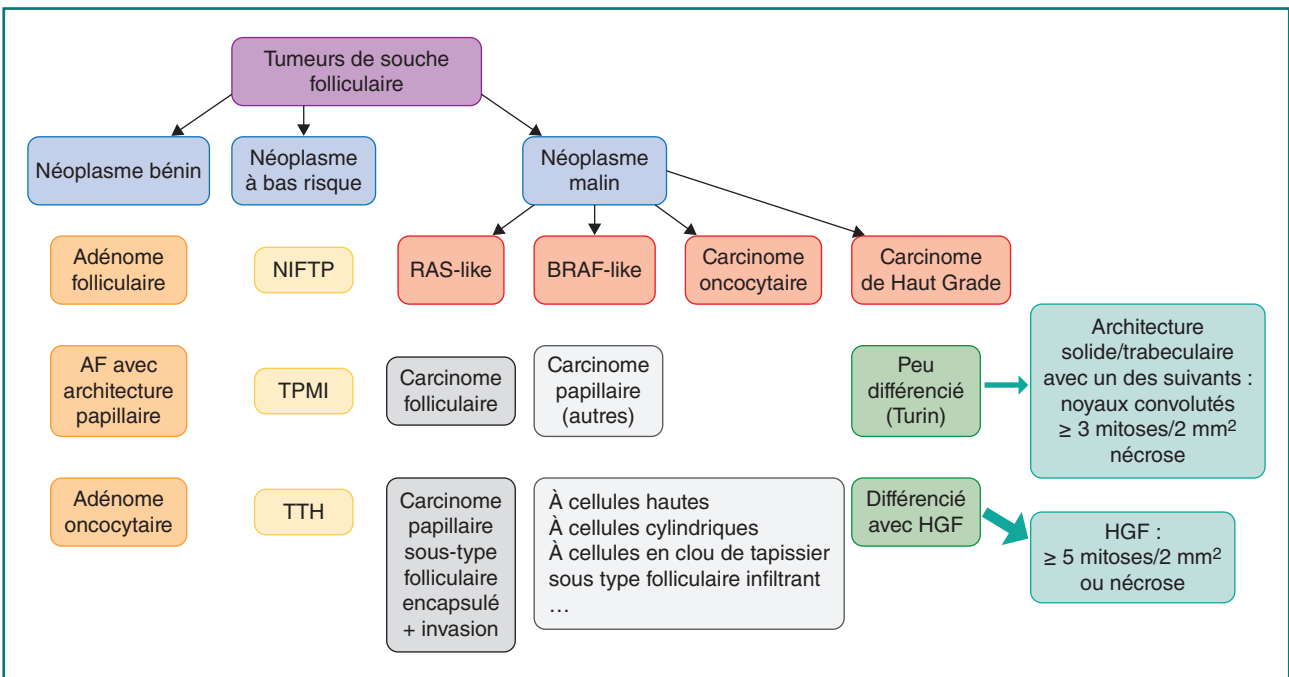


FIGURE 1  
**Algorithme de classification des tumeurs thyroïdiennes selon la classification de l'OMS 2022.**

AF : adénome folliculaire ; HGF : High Grade Features ; NIFTP : néoplasme folliculaire non invasif avec des noyaux de papillaire ; TPMI : tumeur à potentiel de malignité incertain ; TTH : tumeur trabéculaire hyalinisante

En ce qui concerne les tumeurs thyroïdiennes (*figure 1*), les carcinomes papillaires classiques et le sous-type folliculaire infiltrant sont considérés comme des tumeurs de type *BRAF*. Dans les carcinomes papillaires, deux sous-types disparaissent : le microcarcinome papillaire ainsi que le carcinome papillaire cribriforme-morulaire. En effet, le microcarcinome ne représente pas un diagnostic histologique proprement dit et son diagnostic est basé seulement sur la taille de la tumeur (pT1a). Pour le carcinome papillaire cribriforme-morulaire, il devient carcinome cribriforme et morulaire de la thyroïde du fait que les travaux récents ont prouvé que son phénotype n'était pas rattaché aux thyrocytes. Plus intéressant encore, le concept de grade est introduit pour les carcinomes thyroïdiens différenciés et médullaires. Un nouveau type de tumeur, le carcinome thyroïdien de souche folliculaire, non anaplasique, de haut grade comporte deux sous-types histologiques : le carcinome thyroïdien peu différencié (CPDT) basé sur les critères de Turin et un nouveau sous-type, le carcinome thyroïdien différencié de haut grade (CTD-HG). Le chapitre des carcinomes de type glandes salivaires est représenté par le carcinome mucoépidermoïde et le carcinome sécrétoire. Ces carcinomes présentent des altérations moléculaires spécifiques qui sont respectivement les fusions *CRTC1::MAML2* et *ETV6::NTRK3*. Le chapitre tumeurs thymiques dans la thyroïde comporte désormais les thymomes, les carcinomes thymiques intrathyroïdiens et la tumeur épithéliale fusiforme avec élément de type thymique. Les lésions non néoplasiques sont incluses dans la classification pour les besoins du diagnostic différentiel et la commodité des lecteurs. Les tumeurs non spécifiques à des organes ou systèmes particuliers (par exemple mésoenchymateuses, hématolymphoïdes, métastatiques) sont regroupées dans des chapitres distincts, représentant ces entités dans l'ensemble du volume [1]. La nouvelle classification de l'OMS pour la thyroïde est en vigueur depuis sa publication en ligne en mars 2022 et doit être adoptée par les pathologistes [2,4].

## Nouvelles entités bénignes

### Adénome folliculaire d'architecture papillaire

- Description : il s'agit d'une tumeur folliculaire non invasive qui peut être encapsulée ou très bien limitée. Cette entité se caractérise par une architecture folliculaire et papillaire sans caractéristiques nucléaires de type papillaire.
- Mutation et fonction : souvent associée à une mutation activatrice du récepteur de la ou plus rarement des petites protéines G (exemple : *GNAS*) ou du gène *EZH1*, entraînant un hyperfonctionnement de la tumeur. Contrairement à ce qui est constaté dans les autres adénomes thyroïdiens, il n'est pas retrouvé de mutation *RAS* dans ce type de tumeur [1].

### Maladie nodulaire folliculaire thyroïdienne

- Description : remplace le terme « goitre multinodulaire » et reflète la nature clonale tumorale de certains nodules dans les goitres.

- Signification clinique : cette nouvelle dénomination met en évidence la frontière floue entre processus hyperplasique nodulaire et pathologie tumorale, justifiant son inclusion dans les entités tumorales [1,3].

## Tumeurs de faible risque

### Tumeur thyroïdienne folliculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP)

- Origine et définition : depuis son introduction en 2016, le NIFTP est reconnu comme une tumeur à faible risque de récurrence. Cette classification repose sur des critères diagnostiques rigoureux qui distinguent clairement cette entité des autres carcinomes thyroïdiens. Dans la nouvelle classification de l'OMS, deux sous-types ont été ajoutés : le NIFTP oncocytaire, caractérisé par une proportion d'au moins 75 % de cellules oncocytaires, et le NIFTP de taille infracentimétrique, renforçant ainsi la précision de cette entité.

#### Critères diagnostiques de NIFTP

##### Critères morphologiques et moléculaires de NIFTP

Pour diagnostiquer un NIFTP, il est impératif que la tumeur soit totalement encapsulée ou clairement délimitée, sans aucune invasion capsulaire ou vasculaire. Le diagnostic repose également sur la présence de caractéristiques nucléaires typiques du carcinome papillaire (score nucléaire 2-3), bien que les atypies nucléaires soient souvent multifocales et modérées. Un schéma de croissance folliculaire prédominant est requis, avec une composante solide/trabéculaire/insulaire inférieure à 30 %, et moins de 1 % de vraies papilles. L'absence de corps psammomateux, de nécrose tumorale et une faible activité mitotique (moins de trois mitoses par 2 mm<sup>2</sup>) sont également des critères essentiels. Toute présence de sous-types agressifs de PTC, tels que les cellules hautes ou cylindriques, exclut le diagnostic de NIFTP.

Les ajouts dans la cinquième édition de l'OMS incluent l'absence de mutation *BRAF<sup>V600E</sup>*, bien que la recherche systématique de cette mutation ne soit pas nécessaire pour établir le diagnostic.

##### Caractéristiques cliniques et impact

Cliniquement, le NIFTP se présente souvent comme un nodule asymptomatique découvert lors d'un examen physique de routine ou par imagerie. Son incidence varie selon les régions, avec une prévalence plus faible en Asie (0,5 à 5 %) comparée aux pays occidentaux (15 à 20 %), notamment en Amérique du Nord. Le NIFTP est plus fréquent chez les femmes, avec un ratio de 5:1 par rapport aux hommes, et peut survenir à tout âge, y compris pendant l'enfance. L'introduction de la classification NIFTP a eu un impact majeur sur la gestion des patients, permettant une désescalade thérapeutique significative. Le traitement de choix est généralement une lobectomie sans recours systématique à la thérapie à l'iode radioactif, ce qui réduit les risques de surtraitement et améliore la qualité de vie des patients.

##### Pronostic

Le NIFTP, y compris ses formes oncocytaires et infracentimétriques, est considéré comme une tumeur extrêmement indolente, avec un taux d'événements oncologiques indésirables inférieur à 1 %, absence de récurrence, reporté pour les études qui ont utilisé

des critères stricts pour poser le diagnostic de NIFTP et aucune mortalité rapportée. Cependant, une résection inadéquate peut entraîner des récurrences tumorales, soulignant l'importance d'une exérèse complète pour assurer un pronostic favorable [3].

### **Tumeurs thyroïdiennes de potentiel de malignité incertain (UMP)**

- Catégorisation : inclut des tumeurs thyroïdiennes bien différenciées d'architecture folliculaire encapsulées pour lesquelles la présence de signe d'invasion reste discutable après examen minutieux et complet de l'ensemble de la capsule du nodule. Dans cette classification de la sous-classification des tumeurs en deux sous-groupes, selon la présence ou l'absence d'anomalies nucléaires de type papillaire paraît peu importante et n'a aucune conséquence pratique.
- Risque et pronostic : ces tumeurs présentent un très faible risque de métastase ou de récurrence, mais ne sont pas catégorisées comme bénignes et les UMP plus volumineux bénéficient d'une surveillance plus active [3,4].

### **Tumeur trabéculaire hyalinisante**

Cette tumeur reste considérée rare et présente des caractéristiques morphologiques qui ont été bien décrites. Elle constitue toujours un problème de diagnostic différentiel avec les carcinomes médullaires de la thyroïde et les carcinomes papillaires d'architecture trabéculaire notamment car elle présente des caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire. La classification OMS rappelle deux outils principaux qui permettent de poser le diagnostic qui sont l'immunohistochimie (IHC) par la mise en évidence d'un marquage membranaire du Ki67 sous conditions techniques particulières et la mise en évidence par séquençage de réarrangement de *GLIS* [1].

## **Tumeurs malignes**

### **Carcinome papillaire thyroïdien (PTC) : forme classique et sous-types spécifiques**

Le PTC classique est la forme la plus courante de cancer thyroïdien, souvent infiltrant, caractérisée par une architecture majoritairement papillaire et des caractéristiques nucléaires distinctes, telles que des nucléoles chevauchants, des noyaux ovales, des membranes nucléaires irrégulières et la présence de pseudo-inclusions nucléaires. Ce sous-type est généralement associé à un excellent pronostic, avec des taux de survie élevés à long terme.

Cependant, certains sous-types du PTC présentent des caractéristiques histologiques et cliniques plus agressives associées d'un point de vue moléculaire avec un profil *BRAF-like* :

- **PTC à cellules hautes** : ce sous-type est défini par la présence de cellules dont la hauteur est au moins trois fois supérieure à leur largeur. Les cellules montrent un cytoplasme abondant éosinophile avec des membranes cellulaires proéminentes. Le PTC à cellules hautes est associé à un comportement clinique plus agressif, avec une tendance accrue à l'extension

extrathyroïdienne, à l'invasion vasculaire et aux métastases ganglionnaires. Les récentes classifications insistent sur l'importance de diagnostiquer ce sous-type lorsque les cellules hautes représentent au moins 30 % de la tumeur, en raison de son impact significatif sur le pronostic et le traitement ;

- **PTC à cellules cylindriques** : ce sous-type rare est composé de cellules cylindriques avec un cytoplasme éosinophile pâle à claire et une pseudo-stratification nucléaire marquée. Les PTC à cellules cylindriques sont souvent infiltrants et peuvent montrer des caractéristiques histologiques de haut grade, telles que la nécrose tumorale et un taux mitotique élevé, les rendant plus susceptibles de présenter un comportement clinique agressif avec des métastases à distance fréquentes. La nouvelle classification souligne la distinction entre les formes encapsulées de ce sous-type, qui peuvent avoir un comportement plus indolent, et les formes infiltrantes, qui sont généralement plus agressives ;
- **PTC en « clou de tapissier »** : ce sous-type est nommé d'après l'apparence caractéristique des cellules tumorales, dont les noyaux s'élargissent et ressortent de la surface apicale, rappelant des clous de tapissier. Le PTC en « clou de tapissier » est reconnu pour sa nature particulièrement agressive, avec un taux élevé de progression rapide de la maladie, une fréquence élevée de métastases ganglionnaires et à distance, et une survie globale réduite. La classification récente met en garde contre l'identification de ce sous-type en raison de sa mauvaise réponse aux traitements conventionnels et de son association fréquente avec des mutations dans les gènes *BRAF*, *TERT* et *TP53*.

Ces sous-types de PTC soulignent la diversité biologique et clinique des carcinomes papillaires thyroïdiens et l'importance de leur reconnaissance pour une gestion clinique optimale. Les dernières classifications insistent sur la nécessité de distinguer ces sous-types, qui s'associent très souvent à une mutation *BRAF*, pour ajuster les stratégies thérapeutiques en fonction de leur comportement clinique spécifique en les démarquant des sous-types appelés « *RAS-like* ».

### **Carcinomes de souche folliculaire encapsulés**

- Description : malgré leur profil génomique (*RAS-like*) et leur comportement clinique identique (risque de métastases à distance), le carcinome folliculaire de la thyroïde et le carcinome papillaire de la thyroïde d'architecture vésiculaire encapsulé invasif (CPTAVEI) restent séparés dans cette édition mais l'édition prochaine pourrait combiner ces deux diagnostics en une seule catégorie. Néanmoins, cette édition a permis de sortir le CPTAVEI du chapitre principal des « carcinomes papillaires » en se basant sur des constatations clinico-moléculaires qui les rapprochent beaucoup plus du groupe de tumeurs vésiculaires que celui des carcinomes papillaires.
- Sous-types : les carcinomes folliculaires de la thyroïde et les CPTAVEI (et comme le carcinome oncocytaire mais qui reste une entité à part) ont été catégorisés en trois sous-types



selon le degré de l'invasion : carcinome encapsulé à invasion minimale (invasion seulement de la capsule), encapsulé angio-invasif (dont l'importance et le type de l'angio-invasion sont à préciser toujours quand c'est possible) et massivement invasif.

### **Carcinome thyroïdien de souche folliculaire, non anaplasique, de haut grade**

- Description : ce nouveau groupe combine les carcinomes peu différenciés (selon le consensus de Turin en 2006) et les carcinomes bien différenciés agressifs ou de haut grade (papillaire, folliculaire ou oncocytaire), basés sur leur pronostic et leur prise en charge thérapeutique.
- Critères diagnostiques : les critères incluent la présence d'une nécrose tumorale et/ou une activité mitotique élevée ( $\geq 5$  mitoses/2 mm<sup>2</sup> pour les formes bien différenciées et  $\geq 3$  mitoses/2 mm<sup>2</sup> pour les formes peu différenciées qui incluent également l'architecture et l'aspect de noyaux également).
- Sous-types : incluent le carcinome thyroïdien différencié de haut grade (CTD-HG) et le carcinome thyroïdien peu différencié

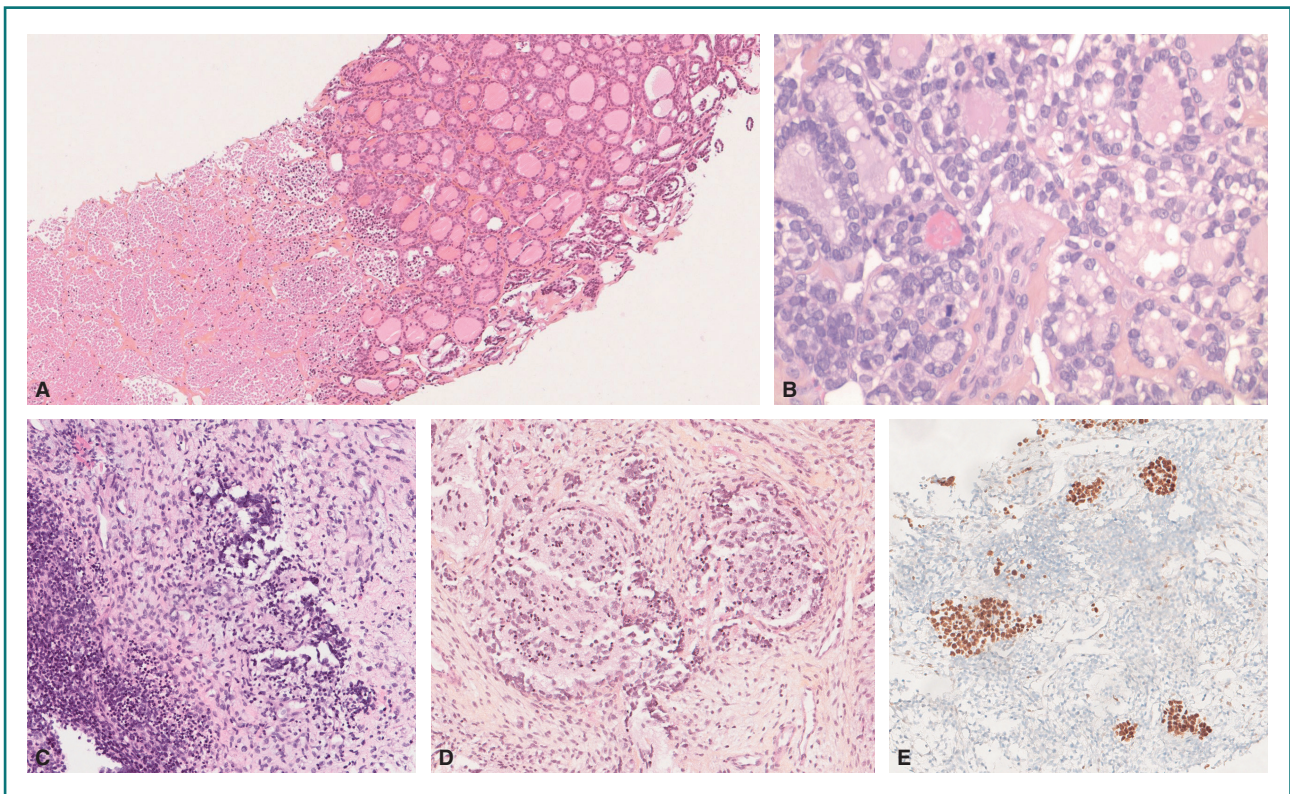
(CTPD), chacun ayant des caractéristiques spécifiques et des implications thérapeutiques distinctes (figure 2).

### **Carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT)**

- Le carcinome anaplasique est défini par la présence de cellules indifférenciées mais peut présenter des foyers de différenciation folliculaire thyroïdienne. Le nouveau chapitre souligne l'importance de l'analyse moléculaire et son urgence en vue de la recherche de cible thérapeutique. Malgré l'absence de recommandation précise, il est toutefois proposé d'évaluer l'expression du PD-L1 au niveau des cellules tumorales par le score TPS et les cellules tumorales et immunes par le score combiné CPS.
- Carcinome épidermoïde : le carcinome épidermoïde primitif de la thyroïde est maintenant considéré comme un *pattern* histologique du CAT, et non plus comme une entité distincte.

### **Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)**

- Classification : le CMT est divisé en catégorie de bas et de haut grade selon la classification IMTCGS, basée sur la présence de l'un de ces critères : compte mitotique élevé ( $\geq 5$  mitoses/2 mm<sup>2</sup>), la nécrose tumorale et l'index de



**FIGURE 2**  
**(Panel haut) : carcinome thyroïdien différencié de haut grade. A. Microbiopsie d'un nodule thyroïdien montrant une nécrose tumorale extensive. B. Prolifération d'architecture folliculaire présentant une activité mitotique importante. (Panel bas) : aspect anatomopathologique d'un thyroblastome. C. Prolifération tumorale à petites cellules rondes associée à des follicules primitifs. D. Présence d'un stroma à différenciation neuroïde. E. Expression en immunohistochimie de SALL4.**

prolifération Ki67  $\geq 5\%$ . À noter que ce système de grade n'est validé que sur les pièces opératoires de thyroïdectomie.

- Signification clinique : les CMT de haut grade montrent une survie spécifique à la maladie et une survie sans récurrence significativement réduites, nécessitant une gestion clinique plus agressive [5].

## Tumeurs rares et reclassées

### Tumeurs de la thyroïde d'histogenèse incertaine

- Nouvelles inclusions : cette catégorie inclut des entités comme le carcinome sclérosant mucoépidermoïde avec éosinophilie (SCME) et le carcinome cribriforme-morulaire de la thyroïde (CCMT). Le SCME est caractérisé par une morphologie similaire au carcinome mucoépidermoïde des glandes salivaires mais présente une abondante population de polynucléaires éosinophiles au niveau du stroma. Sur le plan immunophénotypique, une expression de TTF1 est rapportée dans environ 50 % des cas. On retrouve une expression de p63 qui pourrait rattacher son histogenèse aux *solid cell nests* de la thyroïde. Néanmoins, pour l'OMS cette histogenèse reste à clarifier. En ce qui concerne les CCMT, cette tumeur survient souvent dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale. Le fait que le phénotype immunohistochimique ne soutenait pas son origine folliculaire a permis de la reclasser. En effet, cette tumeur n'exprime pas la thyroglobuline ni PAX8 mais exprime CDX2 et les récepteurs hormonaux au niveau des morules.
- Signification clinique : ces tumeurs présentent des altérations génétiques spécifiques, comme des mutations dans les voies Wnt/bêta-caténine ou du gène *APC* pour le CCMT et des anomalies du gène *MET* pour le SCME.

### Thyroblastome

- Nouvelle entité : introduite pour les tératomes ou carcinosarcomes malins présentant des mutations *DICER1*. Il s'agit d'une néoplasie thyroïdienne embryonnaire de haut grade composée de cellules folliculaires primaires entourées de cellules rondes et d'un stroma mésenchymateux avec une différenciation variable. Ils se manifestent par une masse thyroïdienne cervicale à croissance rapide, infiltrant les deux lobes thyroïdiens et les tissus périthyroïdiens. Ce type de tumeur rare affecte principalement les femmes avec une prédilection marquée (3:1) et un âge médian de 43 ans. Le thyroblastome est associé à des mutations somatiques du gène *DICER1*, présentes dans tous les cas testés. Histologiquement, il imite le parenchyme thyroïdien embryonnaire du premier trimestre de développement, avec des follicules thyroïdiens primitifs, des cellules petites et rondes et un stroma mésenchymateux. L'immunohistochimie montre une différenciation rhabdomyoblastique fréquente et l'expression des marqueurs TTF1, PAX8 et thyroglobuline dans les follicules primitifs (figure 2). Le thyroblastome est agressif, avec plus de 50 % des patients décédant dans un délai médian de 11,5 mois. Aucun système de stadification n'est actuellement disponible, et la reconnaissance de sa tumeur reste limitée en raison de la rareté des cas et de la terminologie variable utilisée dans les séries antérieures [6].

## Principales modifications du système Bethesda 2023

### Nouvelle terminologie

Cette nouvelle nomenclature publiée en juillet 2023 permet une harmonisation avec l'OMS 2022. La troisième version du système Bethesda introduit des changements pour aligner les terminologies avec les avancées récentes en cytopathologie thyroïdienne et les recommandations de la classification OMS 2022 [1,7,8]. La troisième édition du système Bethesda introduit plusieurs chapitres inédits qui enrichissent considérablement le cadre diagnostique et clinique de la cytopathologie thyroïdienne. Parmi ces ajouts, un chapitre est consacré aux perspectives cliniques qui abordent de manière approfondie l'impact des résultats cytopathologiques sur la prise de décision thérapeutique. Ce chapitre explore comment les cliniciens peuvent intégrer les résultats cytologiques dans le contexte plus large des caractéristiques cliniques du patient, des résultats d'imagerie, et des risques associés pour élaborer des plans de traitement personnalisés.

Un autre nouveau chapitre se concentre sur les études d'imagerie, décrivant les techniques les plus récentes et le rôle crucial dans l'évaluation des nodules thyroïdiens, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en conjonction avec la cytopathologie pour affiner les diagnostics.

Enfin, un chapitre dédié sur l'utilisation des tests moléculaires et autres tests auxiliaires détaille l'application croissante de cette technologie dans le diagnostic cytopathologique. Il met en lumière comment les tests moléculaires peuvent compléter l'analyse cytopathologique traditionnelle, en fournissant des informations génétiques et biomoléculaires supplémentaires qui peuvent aider à prédire le comportement des nodules thyroïdiens, à stratifier les risques de malignité, et à guider les décisions du traitement, notamment les cas où les résultats cytologiques sont indéterminés [7,9].

### Inclusion de la cytopathologie pédiatrique et des profils moléculaires

Deux nouveaux chapitres ont été ajoutés, couvrant la cytopathologie thyroïdienne pédiatrique et la cytopathologie moléculaire, pour une meilleure prise en compte des spécificités diagnostiques et pronostiques. Les nouvelles données concernant l'utilisation du système Bethesda dans la population pédiatrique sont intégrées. Il est reconnu que le risque de malignité est plus élevé chez les enfants par rapport aux adultes. En conséquence, des ajustements dans l'estimation du risque de malignité doivent être appliqués lors de l'interprétation des cytologies thyroïdiennes pédiatriques. Ainsi, un nodule classé comme « atypies de signification indéterminée » (ASI) chez un enfant peut nécessiter une approche plus interventionnelle (chirurgie diagnostique), contrairement à ce qui pourrait être recommandé pour un adulte présentant le même diagnostic cytopathologique (surveillance ou chirurgie diagnostique) [9]. Cette nécessité d'une approche différenciée est renforcée par les différences physiopathologiques entre les enfants et les adultes, notamment en ce qui concerne le

TABLEAU I

## Catégories du nouveau système Bethesda 2023 et risques de malignité associés.

Catégorie diagnostique	Risque de malignité moyen (extrêmes)	Prise en charge patients
<b>Non diagnostique</b> Liquide kystique exclusif Prélèvement acellulaire Autre (prélèvement hémorragique, artéfacts de coagulation, de fixation, etc.)	13 (5-20)	Deuxième ponction sous contrôle échographique
<b>Bénin</b> Compatible avec un nodule vésiculaire (incluant les nodules adénomatoïdes, colloïdes, etc.) Compatible avec une thyroïdite lymphocytaire chronique (Hashimoto) ; thyroïdite dans un contexte clinique particulier Compatible avec une thyroïdite granulomateuse (subaiguë) Autre	4 (2-7)	Suivi clinique et échographique
<b>Atypies de signification indéterminée</b> Préciser si ASI-atypies nucléaires ou ASI-autre	22 (13-30)	Deuxième ponction au contrôle chirurgicale ou test moléculaire ou surveillance
<b>Néoplasme folliculaire</b>	30 (23-34)	Test moléculaire ou lobectomie
<b>Suspect de malignité</b> Suspect pour un carcinome papillaire Suspect pour un carcinome médullaire Suspect pour un carcinome métastatique Suspect pour un lymphome Autre	74 (67-83)	Test moléculaire ou lobectomie ou thyroïdectomie totale
<b>Malin</b> Carcinome papillaire Carcinome de souche vésiculaire de haut grade Carcinome médullaire Carcinome indifférencié (anaplasique) Carcinome avec composante mixte (préciser) Métastases Lymphome non hodgkinien Autre	97 (97-100)	Lobectomie ou thyroïdectomie totale

ASI : atypies de signification indéterminée ; CMT : carcinome médullaire de la thyroïde ; CPDT : carcinome peu différencié de la thyroïde ; CTD-HG : carcinome thyroïdien différencié de haut grade.

développement hormonal, la croissance des tissus thyroïdiens, et les schémas de propagation tumorale [1,7].

### Risques de malignité actualisés

Les risques de malignité ont été mis à jour pour chaque catégorie diagnostique, basés sur de nouvelles données, afin d'améliorer la précision diagnostique et la gestion clinique. Ces risques sont détaillés dans le [tableau I](#).

### Sous-catégorisation plus formalisée des atypies de signification indéterminée

Dans cette nouvelle édition, la catégorie « Atypies de signification indéterminée » (ASI) a été davantage structurée pour une meilleure précision diagnostique. La catégorie ASI est maintenant divisée en sous-catégories, permettant une meilleure évaluation du risque de malignité et une gestion clinique plus ciblée. Plus précisément, deux sous-types sont désormais reconnus : l'ASI avec atypies nucléaires et l'ASI autres.

- Les ASI-atypies nucléaires : cette catégorie regroupe tous les cas où l'on observe des atypies nucléaires pouvant suggérer la possibilité d'un carcinome papillaire mais où les critères sont insuffisants pour proposer un diagnostic suspect ou de malignité. Ce diagnostic devrait être porté dans les cas suivants :
  - atypies nucléaires de type papillaire focal ;
  - atypies nucléaires de type papillaire discret mais fréquent ;
  - cellules atypiques de bordure de kyste ;
  - cellules « histiocytoïdes » ;
  - association d'atypies nucléaires de type papillaire et d'une architecture microfolliculaire.
- Les ASI-autres : dans cette sous-catégorie on retrouve :
  - architecture microfolliculaire focale ;
  - architecture microfolliculaire au sein d'un prélèvement de cellularité limite ;
  - oncocytes s'accompagnant d'un colloïde abondant ou dans un contexte de thyroïdite d'Hashimoto ou dans une

thyroïdite multinodulaire ou dans une ponction de cellularité limite ;

- atypies sans autre précision ;
- cellules lymphoïdes atypiques ne permettant pas d'éliminer l'hypothèse d'un lymphome.

Cette distinction est importante car elle permet de mieux évaluer le risque de malignité associé à chaque sous-type. Par exemple, les atypies nucléaires sont généralement considérées comme plus préoccupantes et sont souvent associées à un risque de malignité plus élevé par rapport aux autres atypies. En conséquence, cette sous-catégorisation aide les cliniciens à mieux stratifier les patients selon le risque et à adapter les recommandations de prise en charge, qu'il s'agisse de surveillance, de tests supplémentaires ou d'intervention chirurgicale. Cette approche plus formalisée permet de réduire l'incertitude diagnostique et de fournir de recommandation de traitement plus spécifique, basée sur les nuances cytologiques observées dans chaque cas [8]. Ainsi, le système Bethesda devient un outil encore plus précis et utile pour guider les décisions cliniques dans le contexte de la gestion des nodules thyroïdiens [7].

## Biologie moléculaire

La disponibilité des données de séquençage de nouvelle génération (NGS) provenant de tumeurs de patients couplée à de nombreux travaux de recherche translationnelle ont permis d'augmenter considérablement les connaissances génomiques et mécanistiques des cancers de la thyroïde, permettant d'affiner

le pronostic mais également de proposer de nouvelles thérapies ciblées [10].

### Bases moléculaires

L'initiation du cancer de la thyroïde nécessite l'activation de la voie MAP (*Mitogen-Activated Protein*)-kinase (MAPK) qui est généralement obtenue par un seul évènement génomique. Cette activation se produit principalement *via* des mutations mutuellement exclusives des oncogènes *BRAF* ou *RAS*, tandis que des réarrangements d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), principalement *RET*, sont impliqués dans une minorité de ces tumeurs [11]. La progression vers une forme peu différenciée ou indifférenciée implique quant à elle l'acquisition de mutations supplémentaires dans des voies différentes des MAPK telles que *p53* ou *TERT*. La fréquence relative de ces mutations dépend du type histologique, de l'âge au diagnostic et de la région géographique (*tableau II*).

### Évènements moléculaires précoces liés à l'initiation des cancers de la thyroïde

**Mutations *BRAF* et *RAS*.** Les mutations oncogéniques *BRAF*<sup>V600E</sup> sont les altérations les plus courantes dans les carcinomes papillaires de la thyroïde (CPT) (25 à 82 % des cas) [12]. Rarement, des altérations de classe II de *BRAF* (c'est-à-dire, des mutations non-V600E) ou des fusions de *BRAF* peuvent être retrouvées. Les CPT sans mutation de *BRAF* présentent généralement des mutations dans les oncogènes *RAS* : *NRAS* étant l'isoforme prédominant par rapport à *HRAS* et *KRAS*.

TABLEAU II  
Fréquence des altérations moléculaires dans les cancers thyroïdiens différenciés.

Types de cancer	Prévalence (%)	Principales altérations moléculaires (par fréquence)
Cancer papillaire de la thyroïde	80-85 %	<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> (~60 %, notamment variant classique et à cellules hautes) <i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (12-16 %, variant folliculaire) Fusion de <i>RET</i> (~7 %, > dans les cancers pédiatriques et radio-induits) Autres fusions ( <i>ALK</i> , <i>NTRK</i> ) <2 %
Cancer folliculaire de la thyroïde	5-10 %	<i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (25-30 %) <i>PAX8-PPARG</i> (~25 %) <i>EIF1AX</i> (5-20 %) <i>PTEN</i> (5-10 %)
Cancer oncocyttaire de la thyroïde	5 %	Mutations dans le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale Haploïdisation presque totale du génome
Cancer différencié thyroïdien de haut grade	< 5 %	<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> Promoteur de <i>TERT</i> <i>PIK3CA</i>
Cancer peu différencié de la thyroïde	< 5 %	<i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> (+ <i>EIF1AX</i> ) ; <i>PTEN</i> ; promoteur de <i>TERT</i>
Cancer anaplasique de la thyroïde	2 %	<i>TP53</i> (40-70 %) <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> (15 % France-50 % États-Unis) <i>NRAS</i> > <i>HRAS</i> > <i>KRAS</i> Promoteur de <i>TERT</i> <i>PIK3CA</i> <i>CDKN2A</i> ; complexe SWI-SNF

La présence de mutations *BRAF<sup>V600E</sup>* ou *RAS* détermine plusieurs caractéristiques tumorales. Les CPT avec mutations de *BRAF<sup>V600E</sup>* sont plus fréquemment de sous-types classiques ou à cellules hautes, tandis que les CPT induits par *RAS* sont plus souvent de variante folliculaire (CPT-VF). Les CPT mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* présentent une activation plus importante de la voie des MAPK, ce qui est associé à une signature transcriptomique appelée « score de différenciation thyroïdienne » plus basse. Ce score inclut seize gènes liés à la fonction thyroïdienne et au métabolisme de l'iode tel que le symporteur sodium-iodure NIS, qui joue notamment un rôle important dans le traitement par iode radioactif [11]. Au contraire, les CPT mutés *RAS* affichent des niveaux d'activation de la voie MAPK plus bas et des scores de différenciation thyroïdienne plus élevés. Cette différence résulte du fait que *BRAF<sup>V600E</sup>*, contrairement à *RAS*, n'est pas réactif au recontrôle négatif de ERK.

Dans le cas particulier des CAT, la fréquence des mutations *BRAF<sup>V600E</sup>* est de 27 % en France et 50 % aux États-Unis [13].

**Réarrangements (fusions).** Environ 5 à 10 % des CPT des adultes sont provoqués par des réarrangements génétiques au niveau du domaine kinase de *RET*. Un petit sous-ensemble de CPT (< 5 %) est induit par des fusions impliquant d'autres RTK tels que *NTRK1*, *NTRK3* ou *ALK* avec divers partenaires de fusion. Ces fusions sont mutuellement exclusives avec les mutations ponctuelles de *BRAF* ou *RAS* et représentent un mécanisme alternatif d'activation de la voie MAPK. La prévalence des oncogènes de fusion, en particulier ceux impliquant *RET*, est plus fréquente dans les CPT pédiatriques et dans les tumeurs thyroïdiennes induites par les radiations ionisantes [14-16].

**Autres altérations des carcinomes folliculaires (CFT) et des cancers oncoctaires.** Les CFT sont principalement provoqués par des mutations des gènes *RAS* dans 25 à 30 % des cas. Cependant, les CFT peuvent être initiés par des événements qui n'activent pas la signalisation MAPK. Environ 25 % des CFT (et certains adénomes folliculaires) expriment l'oncoprotéine de fusion *PAX8::PPAR $\gamma$* , tandis que d'autres présentent des mutations du récepteur de la TSH (TSHR), de *PTEN*, d'*EIF1AX* (5 à 10 % chacun) ou encore de *DICER1* [17]. Les carcinomes oncoctaires de la thyroïde représentent une entité distincte avec des caractéristiques phénotypiques uniques, telles qu'une accumulation accrue de mitochondries, une haploïdisation quasi totale de leurs génomes et des mutations des gènes du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale [18,19].

**Évènements moléculaires tardifs.** Il a été établi grâce à de nombreuses études translationnelles que les cancers agressifs (CAT, CPDT, CTD-HG) conservaient leurs mutations initiatrices (mutation *BRAF/RAS* ou fusion) et présentaient des altérations oncogéniques supplémentaires (autres que celles de la voie des MAPK), acquises de manière séquentielle et dont la prévalence corrèle avec l'agressivité [20]. Parmi ces mutations, on retrouve celles du gène suppresseur de tumeur *TP53* qui perturbent le cycle cellulaire, celles qui activent la voie PI3K-AKT (mutations *PIK3CA*, *AKT1* et *PTEN*), celles qui permettent de réexprimer la télomérase (mutation du promoteur de *TERT*), et celles

qui perturbent le complexe de remodelage de la chromatine SWI-SNF (*ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *SMARCB1* ou *PBRM1*) et dérèglent ainsi la traduction des ARNm [21]. La plupart de ces anomalies peuvent être détectées par NGS.

La charge mutationnelle des cancers thyroïdiens est faible par rapport aux autres types de cancer, à l'exception de quelques cas de CAT, et le statut microsatellitaire n'a été que peu étudié [22].

**Cas particulier du cancer médullaire de la thyroïde.** Le rôle du proto-oncogène *RET* est majeur dans le CMT [23]. Il s'inscrit dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 dans 25 % des cas avec une mutation constitutionnelle de *RET*. Il existe deux types de mutations de *RET* entraînant son activation constitutive : les mutations concernant le domaine riche en cystéine (exons 8 à 11-cystéines 609, 611, 618, 620, 630, 634) ou celles touchant les domaines à activité tyrosine kinase du récepteur (exons 13 à 16-codons 790, 791, 804, 883, 891, 912, 918) [23]. Ces mutations seront systématiquement recherchées en cas de diagnostic de CMT. En l'absence de mutation constitutionnelle, une mutation somatique de *RET* est retrouvée dans 40 à 60 % des cas des CMT sporadiques [24,25]. La mutation *M918T* est la mutation de *RET* somatique la plus fréquente et est associée à un phénotype agressif [25]. En l'absence de mutations *RET*, il peut être retrouvé une mutation de *RAS* dans 20 % des cas (*HRAS* et *KRAS* particulièrement) ou d'autres mutations à des fréquences beaucoup plus faibles (*MET*, *FGFR*, *PDGFR*, *PTEN*...) [24].

### Quand et quelles anomalies génétiques somatiques rechercher dans les cancers thyroïdiens ?

Il est souhaitable d'obtenir un profil moléculaire dès le diagnostic de maladie réfractaire (incluant les cancers localement avancés non opérables) dès lors qu'un traitement systémique est nécessaire [26,27]. Il est indispensable dès le diagnostic, et en urgence, pour les cancers anaplasiques de la thyroïde. Une analyse moléculaire peut également se discuter à progression d'une thérapie systémique afin de rechercher des mutations de résistance.

La plupart des mutations avec impact thérapeutique sont des mutations initiatrices des cancers thyroïdiens et pour cette raison l'analyse moléculaire somatique est le plus souvent réalisée à partir du matériel issu du bloc tumoral en paraffine (FFPE) de la tumeur primitive. La recherche peut se faire aussi sur le matériel issu d'une métastase. En cas de recherche de mutations de résistance, il est généralement préconisé de biopsier une métastase en progression.

Dans les CAT, la recherche d'une mutation *BRAF* doit être faite en urgence : elle peut être faite par immunohistochimie (IHC) à l'aide d'un anticorps spécifique et complétée par une analyse moléculaire par NGS ou un test moléculaire rapide. Le rendu de ces résultats doit être inférieur à 48 heures.

Dans les autres cas de cancers thyroïdiens de souche folliculaire, il faudra réaliser une analyse NGS avec un panel ADN et ARN (permettant de détecter les fusions) de *BRAF*, *RAS*,

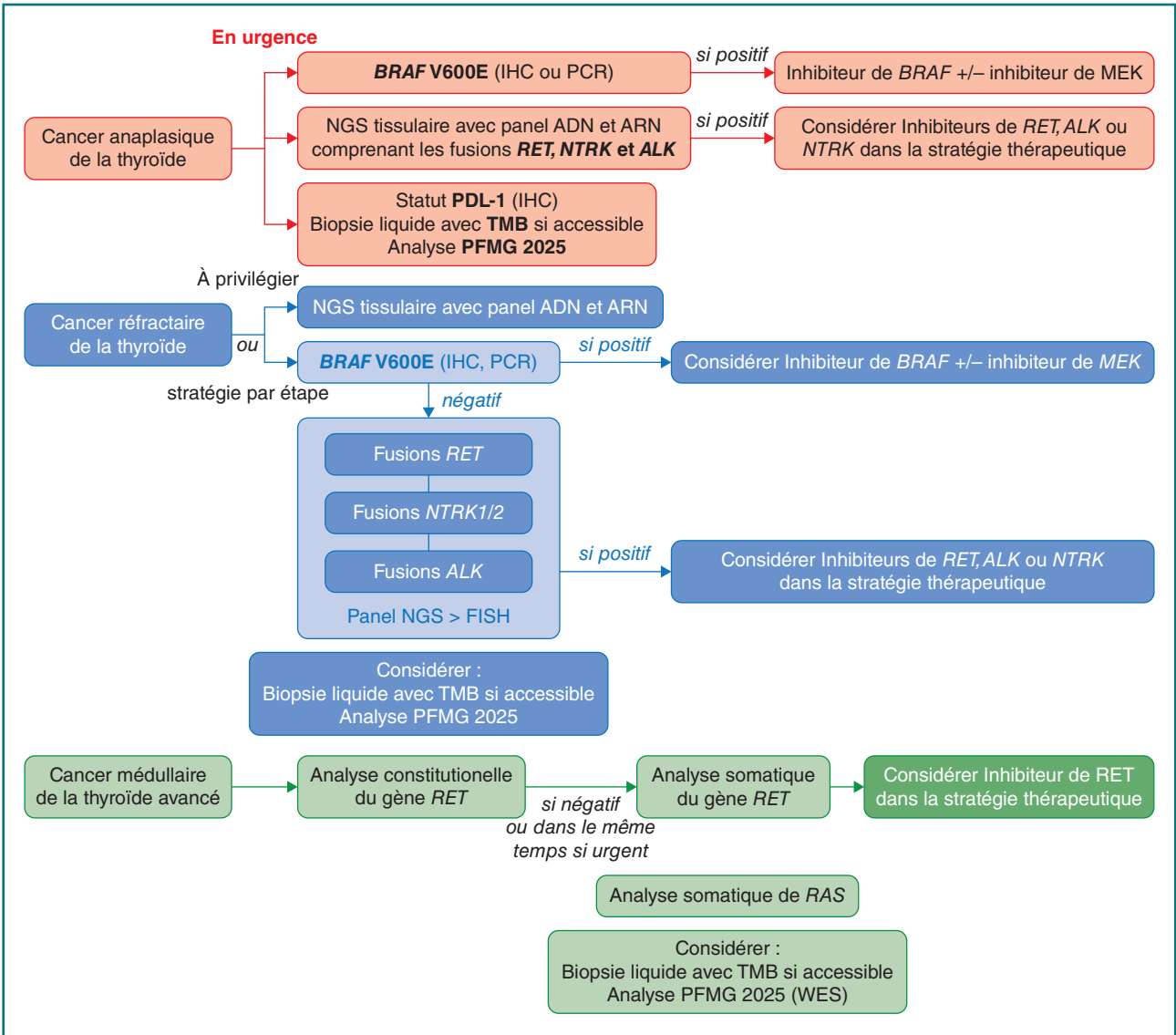


FIGURE 3 Proposition d’algorithme d’analyse moléculaire dans les cancers anaplasiques, les cancers médullaires avancés et les cancers réfractaires de la thyroïde.

IHC : immunohistochimie ; PFMG : plan France médecine génomique ; TMB : Tumor Mutational Burden

RET, NTRK, ALK, TERT, PTEN, TP53, EIF1AX, PAX/PPRG. Il est préférable de demander d’emblée un panel large de gènes ou bien, chez les CPT, de privilégier une approche par palier en recherchant en premier lieu les mutations très fréquentes sur un panel ADN limité (BRAF et RAS), puis d’élargir les recherches (par exemple avec un panel ARN pour rechercher les fusions) chez les patients sans mutations retrouvées lors de la première analyse (figure 3).

Dans les CMT, il est nécessaire de réaliser une analyse constitutionnelle à la recherche d’une mutation constitutionnelle de RET dès le diagnostic (exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16),

et ce même en absence d’antécédents familiaux [23]. En cas d’anomalie constitutionnelle, les apparentés seront adressés en consultation d’oncogénétique pour la réalisation d’un dépistage. En cas de CMT sporadique, au stade métastatique, il faudra réaliser une analyse moléculaire à la recherche d’une mutation somatique de RET, ou plus rarement d’un des autres oncogènes (RAS notamment). Pour le moment, le génotypage de RET cible en première intention les exons les plus fréquemment mutés et est étendu secondairement, en l’absence de mutation RAS, du fait de la taille importante de ce gène.

De nouvelles techniques par « biopsie liquide » avec recherche et analyse NGS de l'ADN tumoral circulant sur un échantillon de sang sont en cours d'évaluation. Cette technique, moins invasive, permet également d'évaluer la charge mutationnelle (TMB pour *Tumor Mutational Burden*) et d'évaluer le statut microsatellitaire si un panel très large de gènes est employé [22]. Elle permet également lors d'une progression tumorale sous thérapie systémique de rechercher des mutations de résistance [28].

Les cancers rares (CAT) ou avancés en échec thérapeutique peuvent bénéficier d'un séquençage large (*Whole Exome Sequencing*) grâce au plan France médecine génomique (<https://pfmtg2025.aviesan.fr/>). Cette analyse nécessite une validation préalable de l'indication en RCP dédiée du réseau ENDOCAN-TUTHYREF et les résultats doivent être discutés en RCP moléculaire.

### Biologie moléculaire dans les nodules à cytologie indéterminée

Les nodules à cytologie indéterminée (résultats cytologiques de catégorie diagnostique Bethesda III et IV) représentent environ 20 % des résultats cytologiques. Dans ce cas, l'échantillon cellulaire est assez abondant mais l'aspect des cellules analysées au microscope ne permet pas de poser un diagnostic préopératoire. À ce jour, pour les nodules Bethesda IV, les recommandations préconisent une chirurgie diagnostique dont l'objectif est de diagnostiquer et de traiter les cas de cancers qui sont retrouvés dans 30 % (23 à 34 %) de ces nodules ; son indication peut se discuter pour les nodules Bethesda III confirmés sur une deuxième cytoponction (22 % de cancers, 13 à 30 %) [8]. La possibilité de réaliser un test moléculaire permet de mieux poser l'indication chirurgicale en cas de nodules dont la cytologie est indéterminée. Les tests moléculaires effectués sur le matériel de cytoponction des nodules thyroïdiens permettent de rechercher soit des anomalies génétiques associées aux cancers, soit un profil d'expression génique associé aux nodules bénins, soit une combinaison de ces deux éléments. La précision diagnostique de ces tests moléculaires est variable selon le type de test (la stratégie utilisée, l'ampleur du panel de gènes étudiés), ainsi que le risque de cancer prétest dans la population étudiée. Un test avec une valeur prédictive négative à 96 % (comme les tests THYROSEQ et AFIRMA) peut limiter les chirurgies diagnostiques de 60 % [29] avec un résultat anatomopathologique bénin dans moins 3 % des cas opérés [30]. Aux États Unis, malgré le coût de chaque test moléculaire, cette stratégie a un rapport coût/efficacité favorable par rapport à une chirurgie diagnostique systématique [31].

Les tests moléculaires qui visent à identifier les anomalies *driver* peuvent fournir des informations pronostiques et prédictives d'efficacité ou de résistance aux traitements, ainsi qu'identifier des anomalies qui peuvent alors être ciblées en cas de cancers avancés. À ce jour, les tests moléculaires pour les nodules indéterminés ne sont pas remboursés en France.

## Synthèse

### Implications de la nouvelle classification OMS

La mise à jour de la classification de l'OMS pour les tumeurs thyroïdiennes en 2022 apporte plusieurs changements significatifs qui influencent directement les pratiques diagnostiques et thérapeutiques en pathologie thyroïdienne. L'introduction de nouvelles entités ainsi que le grade histologique pour certaines et la révision des critères diagnostiques permettent une meilleure catégorisation des tumeurs, facilitant ainsi la stratification des risques et la personnalisation des traitements. Par exemple, la distinction plus précise entre les sous-types de carcinomes papillaires et folliculaires permet de cibler plus efficacement les thérapies en fonction des profils moléculaires spécifiques, telles que les mutations *BRAF* et *RAS* et les fusions génétiques impliquant *RET* ou *NTRK*. De plus, l'inclusion de tumeurs rares et la clarification de leur histogenèse améliorent la connaissance et le traitement de ces entités. En intégrant des données de biologie moléculaire et en adaptant les critères de classification aux avancées technologiques, cette nouvelle édition de l'OMS favorise une approche plus intégrée et précise de la gestion des cancers thyroïdiens, permettant ainsi de mieux prédire le pronostic et d'optimiser la stratégie thérapeutique.

### Impact pronostique et thérapeutique des anomalies moléculaires retrouvées

**Pronostic.** L'identification de mutations supplémentaires aux drivers initiaux, les événements moléculaires dits tardifs permettent de prédire un plus mauvais pronostic. Les mutations du promoteur de *TERT* sont associées à une plus grande prévalence de métastases à distance, de réponses biochimiques/morphologiques incomplètes et une moins bonne survie globale [32]. Les mutations de *EIF1AX* associées aux mutations de *RAS* semblent également être associées à un plus mauvais pronostic. Les mutations de *PTEN* sont associées à une survie plus mauvaise chez les patients atteints de CAT et sont associées à la dissémination métastatique dans les CDT [33]. Enfin, les mutations de *TP53* ou celles des gènes du complexe SWI-SNF sont retrouvées majoritairement dans les cancers de formes agressives tels que les CAT, CPDT et CTD-HG [20].

**Résistance au traitement par iode radioactif et redifférenciation.** La capacité des cellules thyroïdiennes à absorber et à accumuler l'iode repose principalement sur la fonction du récepteur NIS, lui-même dépendant du niveau d'activation de la voie des MAPK et de la différenciation thyroïdienne (d'autres facteurs peuvent également être impliqués tels que le facteur de croissance TGF- $\beta$ , les espèces réactives de l'oxygène [ROS]...). Une étude récente incluant des patients atteints de cancer de la thyroïde métastatique ayant obtenu des réponses morphologiques suite au traitement par iode radioactif a montré que ces réponses étaient associées à des mutations *RAS*. Les cancers réfractaires avaient majoritairement des mutations *BRAF*<sup>V600E</sup> et des mutations concomitantes des gènes de la voie PI3K-AKT et SWI-SNF [34]. La co-occurrence de mutations de *BRAF*<sup>V600E</sup> et *TERT* a été rapportée comme corrélée à une faible avidité pour l'iode radioactif [12].

Plusieurs essais de redifférenciation dans le but de restaurer une avidité pour l'iode 131 de CDT classés initialement réfractaires ont été menés à l'aide d'un ou plusieurs inhibiteurs de MAPK (généralement ciblant *BRAF* et/ou *MEK* mais également *RET*, *ALK* et *NTRK*) [35]. Dans l'expérience française, un traitement par dabrafénib/tramétinib pendant cinq semaines précédant un traitement par iode radioactif (150 mCi, 5 550 MBq) a permis de restaurer une avidité à l'iode dans 95 % des cas et d'obtenir une réponse partielle à six mois dans 38 % des cas de CDT mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* [36]. Les patients avec CDT et mutations *RAS* avaient quant à eux une réponse partielle dans environ 20 % des cas à six mois après traitement par tramétinib et irathérapie [37]. La caractérisation moléculaire devrait aider dans le futur à stratifier les patients qui pourraient bénéficier de ce type de stratégie.

**Thérapies ciblées (tableau III)**

**RAF et/ou MEK inhibiteurs.** La combinaison d'un inhibiteur de *BRAF* (dabrafénib, encorafénib ou vémurafénib) avec un

inhibiteur de *MEK* (tramétinib, binimétinib ou cobimétinib) est le traitement de première intention à introduire en urgence pour tout patient présentant un CAT avec mutation de *BRAF<sup>V600E</sup>* [38]. Ces combinaisons peuvent également être réalisées pour le traitement des cancers différenciés réfractaires à l'iode dans une optique de redifférenciation ou non [39]. Dans ce dernier cas, ces traitements sont utilisés généralement après un traitement par inhibiteur multikinases ou en cas de contre-indication à celui-ci. Actuellement, aucun de ces traitements n'a de remboursement dans ces indications en France.

**Réarrangements.** Les fusions retrouvées de *RET*, *ALK* ou *NTRK* permettent d'envisager un traitement par inhibiteurs spécifiques. Le selpercatinib et le pralsetinib qui sont des inhibiteurs de *RET* ont prouvé leur efficacité dans des études basket de phase I-II en première ligne et après traitement standard dans les CDT et des cas de réponses ont été décrits dans les CAT [40,41]. Les fusions de *NTRK* peuvent être ciblées

TABLEAU III

Donnés d'efficacité des inhibiteurs spécifiques dans les cancers thyroïdiens. Principales études (données non exhaustives).

Anomalie génétique	Traitements ciblés	Données d'efficacité	Ref.
<b><i>BRAF<sup>V600E</sup></i></b>	vémurafénib	26 CDT : phase 2 : en première ligne 38,5 % de RP, SSP 18,2 mois	Brose, 2016
	dabrafénib seul	26 CDT : phase 2 : ligne ≥ 1 35 % de RP, SSP 10,7 mois	Busaidy, 2022
	dabrafénib + tramétinib	27 CDT : phase 2 : ligne ≥ 1 30 % de RP, SSP 15,1 mois	Busaidy, 2022
	dabrafénib + tramétinib	36 CAT : phase 2 : ligne 1 8 % RC, 47 % RP, SSP 6,7 mois	Subbiah, 2022
	encorafénib + binimétinib	17 CTD, 5 CAT : phase 2 : ligne ≥ 1 CTD : 47 % RP, SSP non atteinte CAT : 80 % RP, SSP non atteinte	Tahara, 2024
<b>Fusions <i>RET</i></b>	selpercatinib	17 DTC, 2 CAT : phase 1-2 : ligne ≥ 1 RC 5 %, RP 74 %	Wirth, 2021
	pralsetinib	20 DTC : phase 2 ligne ≥ 1 16 % RC, 68 % RP, SSP 25,4 mois	Subbiah 2021 + données actualisées
<b>Mutation de <i>RET</i> (CMT)</b>	selpercatinib	291 CMT : phase 3, ligne 1 11,9 % RC, 57,5 % RP SSP non atteinte	Hadoux, 2023
<b>Fusions <i>NTRK</i> (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK3</i>)</b>	entrectinib	13 CDT : phase 1-2, ligne ≥1 ORR 54 % SSP 19,9 mois	Demetri, 2022
	larotrectinib	24 CDT, 7 CAT CDT : 12 % RC, 67 % RP, SSP 44 mois CAT : 0 RC, 14 % RP, SSP 2 mois	Waguespack, 2022 + données actualisées
<b>Fusions de <i>ALK</i></b>	crizotinib alectinib	Cas clinique	

CAT : cancer anaplasique de la thyroïde ; CDT : cancer différencié de la thyroïde ; CMT : cancer médullaire de la thyroïde ; ORR : taux de réponse objective ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle, SSP : survie sans progression



par larotrectinib ou entrectinib avec une efficacité rapportée dans deux études [42-44]. Des cas cliniques avec efficacité d'inhibiteurs de *ALK* ont également été rapportés dans cette indication [45].

**Autres mutations.** Dans d'autres types de cancer, des traitements ciblant *RAS* sont actuellement en cours d'évaluation tels que le tipifarnib pour *HRAS* ou le sotorasib et adagrasib pour les mutations *KRASG12C*. Une mutation de la voie PI3K/mTor/Akt telle que *PTEN* peut faire discuter un traitement par évérolimus. Enfin, un TMB élevé ou un statut microsatellite instable est un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie pour laquelle des essais cliniques sont en cours d'évaluation. Il n'y a pas d'indication validée à l'heure actuelle pour ces mutations dans les cancers thyroïdiens.

**Cas particulier du cancer médullaire de la thyroïde et mutations *RET*.** La recherche d'une mutation somatique de *RET* permet d'ouvrir la voie aux inhibiteurs spécifiques de *RET*. L'étude LIBRETTO-531 a permis de mettre en évidence un gain de survie sans progression (SSP) dans le bras selpercatinib *versus* traitement standard par cabozantinib ou vandétanib [46]. Le selpercatinib apparaît également être mieux toléré que les anti-angio-géniques classiques. Cependant, des mutations de résistances aux anti-*RET* ont été décrites, de même que des profils histologiques post-*RET* inhibiteurs plus agressifs [28]. Des inhibiteurs de *RET* de deuxième génération qui pourraient s'avérer utiles sont actuellement en phase I. Il est donc intéressant d'obtenir un profil moléculaire après une progression aux anti-*RET* [28]. Les thérapies ciblant les mutations *RAS* sont en cours d'évaluation et n'ont pas d'indication validée dans le CMT pour l'heure.

## Conclusion

La cinquième édition de la classification OMS 2022 et la troisième édition du système Bethesda 2023 représentent des avancées majeures en pathologie thyroïdienne, intégrant les découvertes récentes en génétique et en biologie moléculaire. Ces mises à jour permettent une stratification plus précise des tumeurs thyroïdiennes, facilitant ainsi des diagnostics plus exacts et des décisions thérapeutiques mieux informées. L'introduction de nouvelles entités tumorales et la révision des critères diagnostiques, notamment pour les carcinomes thyroïdiens et les tumeurs de faible risque, permettent une meilleure reconnaissance des différents profils tumoraux et des risques associés.

L'importance de la biologie moléculaire dans la classification et la gestion des cancers thyroïdiens est désormais indéniable. La capacité à identifier des mutations spécifiques et des réarrangements génétiques permet de mieux appréhender le pronostic de ces patients et ouvre la voie à des traitements ciblés.

Ces avancées soulignent la nécessité pour les pathologistes et les cliniciens de rester informés des évolutions constantes dans ce domaine et de travailler en réseau.

### Liens d'intérêts

S. Moog, M. Amine Bani, A. Al Ghuzlan et V. Suciú déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

L. Lamartina déclare des liens d'intérêts pour des financements pour participation à un congrès de la part des laboratoires AAA Novartis et Ipsen ; pour participation à des *tumor boards* de la part des laboratoires Eisai et Ipsen ; pour des honoraires perçus de la part des laboratoires Eisai, Lilly et Roche.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

## Références

- [1] Bychkov A, Jung CK. What's new in thyroid pathology 2024: updates from the new WHO classification and Bethesda system. *J Pathol Transl Med* 2024;58(2):98-101.
- [2] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33(1):27-63.
- [3] Guyétant S, Decaussin Petrucci M, Leteurtre E. [Novelties of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms]. *Ann Pathol* 2024;44(1):5-19.
- [4] Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(5):703-18.
- [5] Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(1):96-104.
- [6] Agaimy A, Witkowski L, Stoehr R, Cuenca JCC, González-Muller CA, Brütting A, et al. Malignant teratoid tumor of the thyroid gland: an aggressive primitive multiphenotypic malignancy showing organotypical elements and frequent DICER1 alterations-is the term "thyroblastoma" more appropriate? *Virchows Arch* 2020;477(6):787-98.
- [7] Cochand-Priollet B, Vielh P. [Bethesda 2023: A new terminology for thyroid cytopathology]. *Ann Pathol* 2024;44(1):30-5.
- [8] Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2023;33(9):1039-44.
- [9] Jin X, Jing X, Smola B, Heider A. Malignant risk of pediatric Bethesda category III thyroid nodules subcategorized by nuclear atypia and other: A single institution experience. *Cancer Cytopathol* 2024.
- [10] Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20(2):93-110.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676-90.
- [12] Liu J, Liu R, Shen X, Zhu G, Li B, Xing M. The Genetic Duet of *BRAFV600E* and *TERT* Promoter Mutations Robustly Predicts Loss of Radioiodine Avidity in Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 2020;61(7):177-82.
- [13] Jannin A, Giudici F, de la Fouchardière C, Al Ghuzlan A, Wassermann J, Chougnat CN, et al. Factors Associated with Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Multicenter Study from the ENDOCAN-TUTHYREF Network. *Thyroid* 2023;33(10):1190-200.
- [14] Stosic A, Fuligni F, Anderson ND, Davidson S, de Borja R, Acker M, et al. Diverse Oncogenic Fusions and Distinct Gene Expression Patterns Define the Genomic Landscape of

- Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Res* 2021;81(22):5625-37.
- [15] Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles MER, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013;123(11):4935-44.
- [16] Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science* 2021;372(6543):eabg2538.
- [17] Yoo SK, Lee S, Kim SJ, Jee HG, Kim BA, Cho H, et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet* 2016;12(8):e1006239.
- [18] Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, Polak P, Livitz D, Rosebrock D, et al. Widespread Chromosomal Losses and Mitochondrial DNA Alterations as Genetic Drivers in Hürthle Cell Carcinoma. *Cancer Cell* 2018;34(2):242-55.
- [19] Ganly I, Makarov V, Deraje S, Dong Y, Reznik E, Seshan V, et al. Integrated Genomic Analysis of Hürthle Cell Carcinoma Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. *Cancer Cell* 2018;34(2):256-70.
- [20] Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052-66.
- [21] Song E, Song DE, Ahn J, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Genetic profile of advanced thyroid cancers in relation to distant metastasis. *Endocr Relat Cancer* 2020;27(5):285-93.
- [22] Tarasova VD, Tsai J, Masannat J, Hernandez Prera JC, Hallanger Johnson J, Veloski C, et al. Characterization of the Thyroid Cancer Genomic Landscape by Plasma-Based Circulating Tumor DNA Next-Generation Sequencing. *Thyroid* 2024;34(2):197-205.
- [23] Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(5):296-306.
- [24] Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience* 2019;20:324-36.
- [25] Xu B, Viswanathan K, Ahadi MS, Ahmadi S, Alzumaili B, Bani MA, et al. Association of the Genomic Profile of Medullary Thyroid Carcinoma with Tumor Characteristics and Clinical Outcomes in an International Multi-center Study. *Thyroid* 2024;34(2):167-76.
- [26] Shonka Jr DC, Ho A, Chintakuntlawar AV, Geiger JL, Park JC, Seetharamu N, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: Defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment. *Head Neck* 2022;44(6):1277-300.
- [27] de la Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al. [Molecular genotyping in refractory thyroid cancers in 2021: When, how and why? A review from the TUTHYREF network]. *Bull Cancer* 2021;108(11):1044-56.
- [28] Hadoux J, Al Ghuzlan A, Lamartina L, Bani MA, Moog S, Attard M, et al. Patterns of Treatment Failure After Selective Rearranged During Transfection (RET) Inhibitors in Patients With Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300053.
- [29] Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol* 2019;5(2):204-12.
- [30] Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(9):2869-83.
- [31] Nicholson KJ, Roberts MS, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Molecular Testing Versus Diagnostic Lobectomy in Bethesda III/IV Thyroid Nodules: A Cost-Effectiveness Analysis. *Thyroid* 2019;29(9):1237-43.
- [32] Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimasic T, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):E1562-1566.
- [33] Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid* 2020;30(10):1505-17.
- [34] Boucai L, Saqcenca M, Kuo F, Grewal RK, Succi N, Knauf JA, et al. Genomic and Transcriptomic Characteristics of Metastatic Thyroid Cancers with Exceptional Responses to Radioactive Iodine Therapy. *Clin Cancer Res* 2023;29(8):1620-30.
- [35] Lamartina L, Anizan N, Dupuy C, Leboulleux S, Schlumberger M. Redifferentiation-facilitated radioiodine therapy in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2021;28(10):T179-91.
- [36] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and <sup>131</sup>I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(13):2401-9.
- [37] Leboulleux S, Benisvy D, Taieb D, Attard M, Bournaud C, Terroir-Cassou-Mounat M, et al. MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and <sup>131</sup>I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory RAS Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2023;33(9):1124-9.
- [38] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33(4):406-15.
- [39] Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multi-center Trial. *Thyroid* 2022;32(10):1184-92.
- [40] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
- [41] Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(8):491-501.
- [42] Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2022;186(6):631-43.
- [43] Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022;28(7):1302-12.
- [44] Delays M, Rodrigues M. AMM : entrectinib et larotrectinib – cancers avec fusion NTRK. *Bull Cancer* 2020;107(11):1085-6.
- [45] Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, Chibon F, Hostein I, Pérot G, et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(20):e84-87.
- [46] Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851-61.

# Prise en charge des cancers thyroïdiens localisés de souche vésiculaire différenciée

Livia Lamartina<sup>1</sup>, Solange Grunenwald<sup>2</sup>, Malanie Roy<sup>3</sup>, Dana Hartl<sup>4</sup>, Camille Buffet<sup>5</sup>

1. Service de cancérologie endocrine, département d'Imagerie médicale, Gustave-Roussy, Villejuif, France
2. Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, hôpital Larrey, Toulouse, France
3. Service des pathologies thyroïdiennes et tumorales endocrines, hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université, Institut universitaire du cancer, Paris, France
4. Département de chirurgie, anesthésie, et radiologie interventionnelle, Gustave-Roussy, Villejuif, France
5. Service des pathologies thyroïdiennes et tumorales endocrines, hôpital Pitié-Salpêtrière, groupe de recherche clinique n° 16 tumeurs thyroïdiennes, Sorbonne université, Institut universitaire du cancer, Inserm U1146, CNRS UMR 7371, Paris, France

## Correspondance :

**Camille Buffet**, Service des pathologies thyroïdiennes et tumorales endocrines, hôpital Pitié-Salpêtrière, groupe de recherche clinique n° 16 tumeurs thyroïdiennes, Sorbonne université, Institut universitaire du cancer, Inserm U1146, CNRS UMR 7371, Paris, France  
[camille.buffet@aphp.fr](mailto:camille.buffet@aphp.fr)

## Mots clés

Désescalade  
Cancer thyroïdien papillaire  
Irradiation  
Lobectomie  
Thyroïdectomie  
Risque évolutif

## Keywords

Deescalation  
Papillary thyroid cancer  
Radioiodine  
Lobectomy  
Total thyroidectomy  
Risk stratification

## ■ Résumé

L'incidence des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire a augmenté partout dans le monde ces dernières décennies aux dépens des cancers papillaires à faible risque de récurrence. Ainsi, un processus de désescalade dans la prise en charge initiale et dans le suivi de ces patients s'est appliqué en parallèle. Cet article fait la synthèse des recommandations de bonne pratique, préconisées par les sociétés savantes françaises (Société française d'endocrinologie, Société française de médecine nucléaire, Association française de chirurgie endocrine, Société française d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie de la face et du cou), européennes (European Society for Medical Oncology) et internationales (American Thyroid Association), dans la prise en charge des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire sans métastase à distance et non réfractaire à l'iode radioactif. Seront abordés l'étendue de la chirurgie thyroïdienne et du curage ganglionnaire recommandé, les indications et les modalités de l'irradiation, les modalités du suivi des patients et la prise en charge des cancers papillaires inférieurs ou égaux à 10 mm d'excellent pronostic.

## ■ Summary

### Management of localized follicular-derived thyroid cancer

*The incidence of follicular-derived thyroid cancers has increased worldwide in recent decades, mainly papillary thyroid cancers at low recurrence risk. A process of de-escalation in the initial management and follow-up of these patients has therefore been implemented in parallel. This article provides the best practice recommendations made by the French learned societies (Société*

*française d'endocrinologie, Société française de médecine nucléaire, Association française de chirurgie endocrine, Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou), european and international learned societies (European Society for Medical Oncology and the American Thyroid Association), in the management of follicular-derived thyroid cancer without distant metastases. The extent of thyroid surgery and lymph node dissection, strategies of radioiodine ablation, follow-up protocols and the management of excellent prognosis papillary cancers  $\leq 10$  mm will be addressed.*

## Introduction

Le carcinome thyroïdien est le cancer endocrinien le plus fréquent. Son incidence est en augmentation, en raison de l'amélioration des outils diagnostiques (échographie cervicale, cytoponction à l'aiguille fine de nodules thyroïdiens), s'accompagnant ainsi de la détection croissante depuis ces dernières décennies de cancers de petite taille. Son pronostic, en particulier celui du cancer papillaire qui représente 85 % de tous les cancers thyroïdiens, est globalement bon. Ainsi, en 2020, dans le monde, près de 600 000 nouveaux cas de cancers thyroïdiens ont été diagnostiqués et seuls 44 000 décès en lien avec le cancer ont été recensés. Il s'agit de la neuvième localisation cancéreuse la plus fréquente, mais de la 24<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer. Ceci s'explique en grande partie par l'augmentation d'incidence aux dépens des cancers papillaires à faible risque évolutif [1], en lien avec l'utilisation croissante des outils diagnostiques mentionnés plus haut. En découle la désescalade thérapeutique qui a lieu ces dernières décennies dans la prise en charge des cancers thyroïdiens avec :

- sur le plan chirurgical, l'augmentation des indications de lobectomie thyroïdienne aux dépens des thyroïdectomies totales, voire la diminution des indications chirurgicales avec la possibilité de surveillance échographique dite « active » pour des cas sélectionnés de cancers papillaires inférieurs ou égaux à 10 mm ou de thermoablation en alternative à la chirurgie ;
- des indications d'irathérapie et des activités d'iode 131 administré, adaptées au risque initial du cancer et une préparation préférentielle par TSH recombinante aux dépens du classique sevrage en hormones thyroïdiennes de plusieurs semaines ;
- un suivi adapté non seulement au risque initial du cancer mais également à une stratification évolutive du risque de récurrence en fonction de la rémission ou non du cancer après la prise en charge initiale, avec allègement du suivi en cas de rémission, en particulier concernant la fréquence des surveillances échographiques ; par ailleurs, l'avènement des dosages de thyroglobulines (Tg) ultrasensibles il y a plus de dix ans avait également permis de simplifier le suivi en diminuant les indications de dosage de thyroglobuline sous TSH recombinante.

Une synthèse de la prise en charge actuelle des cancers thyroïdiens à la fois en ce qui concerne le traitement chirurgical, les indications et modalités de l'irathérapie et du suivi seront abordés ici en tenant compte majoritairement des consensus nationaux et internationaux récents [2-6].

## Traitement chirurgical

La chirurgie reste le traitement de référence des cancers thyroïdiens localisés. Cependant, une surveillance active ou une thermoablation peut être proposée pour certains cas sélectionnés de microcarcinomes papillaires (Bethesda VI  $\leq 10$  mm) (voir paragraphe 4).

La thyroïdectomie peut être totale – ou presque totale en laissant moins d'un gramme de tissu thyroïdien au contact de la trachée – ou partielle – lobectomie ou isthmectomie – mais elle se fait toujours au contact de la capsule thyroïdienne. Les nodulectomies ou ablations lobaires partielles (« subtotaux ») ne sont plus pratiquées. Selon les recommandations actuelles, une lobectomie (ou hémithyroïdectomie ou lobo-isthmectomie avec ablation partielle ou totale de l'isthme) est recommandée pour les carcinomes intrathyroïdiens, sans adénopathie suspecte mesurant jusqu'à 2 cm [7]. Toutefois, une totalisation secondaire peut être proposée si les données histopathologiques définitives retrouvent une tumeur à risque intermédiaire ou à haut risque de récurrence selon les critères de l'*American Thyroid Association* (ATA) [2]. Il est impératif de prévenir les patients de cette éventualité. Pour les cancers supérieurs à 4 cm ou pour les cancers ayant une extension extrathyroïdienne ou des adénopathies métastatiques, il est recommandé de réaliser une thyroïdectomie totale. Les recommandations divergent quant aux tumeurs entre 2 et 4 cm. Dans une étude d'une base de données américaine comportant 61 775 patients, aucune différence de survie n'était notée entre une lobectomie *versus* une thyroïdectomie totale pour les tumeurs unifocales intrathyroïdiennes inférieures ou égales à 4 cm sans adénopathie [8]. Les recommandations de l'ATA suggèrent une lobectomie jusqu'à 4 cm (en l'absence d'extension extrathyroïdienne ou d'adénopathies) [2] alors que les recommandations françaises récentes admettent que certains centres puissent préférer une thyroïdectomie totale au-delà de 2 cm [7]. Les avantages de la lobectomie thyroïdienne (absence de risque d'hypoparathyroïdie, moins de risque d'hématome compressif et une fonction thyroïdienne résiduelle pouvant éviter un traitement par hormone thyroïdienne) sont à peser contre le risque de totalisation secondaire selon les données histopathologiques définitives.

Il est recommandé de réaliser une échographie préopératoire en ciblant les aires ganglionnaires cervicales centrales (secteur VI) et latérales (secteurs I, II, III, IV et V) pour dépister une éventuelle atteinte ganglionnaire macroscopique associée. Toute adénopathie suspecte supérieure ou égale à 8 à 10 mm

selon les critères échographiques bien définis [2,9] requiert une cytoponction avec dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction. Pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire détectée en préopératoire, cN1a si l'atteinte est dans le compartiment central ou cN1b si l'atteinte est latérale, un curage ganglionnaire dit « thérapeutique » est recommandé. Un curage ganglionnaire comporte l'ablation de la totalité du tissu cellulo-graisseux contenu dans une région cervicale définie selon des repères anatomiques précis [10]. Il ne s'agit pas simplement de réséquer l'adénopathie repérée par l'échographie, mais de réséquer les adénopathies adjacentes dans ce secteur ganglionnaire. Généralement, il est admis d'étendre également le curage aux secteurs adjacents aux secteurs atteints, réséquant au minimum les secteurs III et IV [11].

L'atteinte ganglionnaire du compartiment central non visualisée par l'échographie est fréquente pour les carcinomes papillaires, sous forme de micrométastases trouvées au sein des ganglions de taille et d'aspect normal que l'on peut réséquer lors d'un curage qui se dit « prophylactique ». L'atteinte micrométastatique ne semble pas modifier la survie sans récurrence si les adénopathies sont inférieures ou égales à 2 mm et inférieure à 6 en nombre, selon les critères de l'ATA [2]. Le risque d'atteinte micrométastatique augmente avec la taille de la tumeur et en cas d'extension extrathyroïdienne. De ce fait, pour les patients sans adénopathie suspecte, un curage prophylactique du compartiment central homolatéral peut être proposé pour les patients ayant une tumeur supérieure à 4 cm ou avec une extension extrathyroïdienne visualisée en préopératoire [2,12]. La Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou recommandait de réaliser un curage prophylactique pour tous les cancers supérieur à 1 cm [13]. Le curage prophylactique réalisé en routine lors d'une lobectomie pour un carcinome papillaire intrathyroïdien inférieur ou égal à 4 cm est susceptible de modifier la prise en charge dans moins de 10 % des cas [14]. En revanche, selon l'étude de la base de données Eurocrine®, le curage prophylactique associé à une thyroïdectomie totale comporte un risque plus élevé d'hypoparathyroïdie transitoire [15]. Toutes les recommandations actuelles concernant la chirurgie sont basées sur des études rétrospectives. Dans le but d'obtenir des données de haut niveau de preuve, l'étude prospective randomisée de phase III ESTIMABL3 est en cours en France [16]. Il s'agit d'une étude de non-infériorité comparant la thyroïdectomie totale sans et avec curage prophylactique du compartiment central pour des cancers inférieurs ou égaux à 4 cm en termes de taux d'excellente réponse à un an.

## Place de l'irathérapie

La justification de l'ablation par le radio-iodé après thyroïdectomie totale est la suivante :

- éradication des résidus de tissus thyroïdiens normaux (ablation) afin d'éviter toute production de thyroglobuline et de faciliter le dépistage d'éventuelles récurrences grâce au dosage de la thyroglobuline ;

- compléter le *staging* initial de la tumeur grâce à la scintigraphie corps entier faite quatre à cinq jours après ablation par radio-iodé. Cet examen permet de dépister précocement une maladie tumorale persistante locorégionale (adénopathie métastatique) ou à distance (métastases pulmonaires, osseuses, médiastinales principalement) ;
- irradier d'éventuels foyers tumoraux résiduels suspectés ou connus et diminuer le risque de récurrence, voire de décès.

Il y a ainsi trois stratégies de totalisation isotopique après thyroïdectomie totale :

- l'ablation de reliquats de tissus thyroïdiens sains par l'administration d'activité de l'ordre de 1 100 MBq (30 mCi), après préparation par TSH recombinante ;
- les traitements adjuvants visant à traiter d'éventuels foyers tumoraux suspectés par l'administration de 3 700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après préparation par TSH recombinante ;
- les traitements isotopiques à visée thérapeutique visant à traiter des foyers tumoraux métastatiques connus, par l'administration de 3 700 MBq (100 mCi) d'iode 131, typiquement après quatre semaines de sevrage en hormones thyroïdiennes, voire sous TSH recombinante.

Les indications et les modalités d'administration des traitements par iode 131 dépendent du risque de maladie résiduelle ou de rechute ultérieure évalué au début de la prise en charge (*tableau 1*). Le traitement par iode 131 doit être réalisé de façon à limiter les activités d'irradiation en préservant la qualité de vie des patients (*figure 1*). Ce risque de rechute, à distinguer du risque de décès (évalué par la huitième édition AJCC/TNM 2017 [17]), dépend principalement des caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur [2,4] et est séparé en trois groupes (faible risque de récurrence < 5 %, risque intermédiaire 5 à 20 % ou haut risque de récurrence > 20 %).

Dans tous les cas, en l'absence d'échographie cervicale ayant expertisé les aires ganglionnaires en préopératoire ou si la thyroglobuline postopératoire évoque une maladie résiduelle, il est recommandé pour les patients avec une indication d'irathérapie, la réalisation d'une échographie cervicale au moment de la totalisation isotopique [9].

## Place de l'irathérapie pour les cancers à faible et très faible risque de récurrence

Les cancers papillaires inférieurs ou égaux à 1 cm à très faible risque de récurrence (1 %) n'ont pas d'indication à une irathérapie complémentaire y compris si mutés *BRAF* ou multifocaux. Il faut noter que dans l'essai ESTIMABL2 prospectif, comparant une totalisation isotopique par 30 mCi d'iode 131 à une stratégie de surveillance seule [18], les cancers papillaires pT1a multifocaux dont la somme totale des diamètres tumoraux dépassait 20 mm étaient exclus, n'apportant pas de preuve formelle prospective de l'absence d'intérêt d'une totalisation isotopique pour ces cancers. Pour les carcinomes de souche vésiculaires pT1b (1 à 2 cm) N0/x, de faible risque de récurrence, il n'y a pas de bénéfice démontré d'une irathérapie systématique par l'essai ESTIMABL2 [18]. L'essai

TABLEAU I  
Stratification initiale du risque de récurrence (adapté de [4]).

Risque de récurrence	Type histologie	Définition
<b>Faible (&lt; 5 %)</b>	papillaire	Respectant toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence d'extension extrathyroïdienne ;</li> <li>• pas d'invasion locorégionale ou métastase locale ;</li> <li>• cN0 ou pN1 (&lt; 5 N1 &lt; 2 mm) ;</li> <li>• pas de métastase à distance ;</li> <li>• pas de fixation en dehors du lit thyroïdien sur la scintigraphie post-thérapeutique ;</li> <li>• pas d'invasion vasculaire ;</li> <li>• pas d'histologie agressive ;</li> <li>• pas de mutation BRAF<sup>V600E</sup> pour les cancers &gt; 1 cm</li> </ul>
	vésiculaire	Carcinome bien différencié intrathyroïdien avec invasion capsulaire et invasion vasculaire minimale (< 4 embolies) ou absente
<b>Intermédiaire (5-20 %)</b>	papillaire	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasion extrathyroïdienne microscopique ;</li> <li>• cancer &lt; 4 cm muté BRAF<sup>V600E</sup> ;</li> <li>• histologie agressive ;</li> <li>• invasion vasculaire ;</li> <li>• microcarcinomes multifocaux avec extension extrathyroïdienne minimale et muté BRAF<sup>V600E</sup> ;</li> <li>• cN1 ou pN1 (&gt; 5 N1 &lt; 3 cm)</li> <li>• fixation cervicale en dehors du lit thyroïdien sur la scintigraphie post-thérapeutique</li> </ul>
	vésiculaire	Au moins un des critères suivants : cN1 ou pN1 (> 5 N1 < 3 cm) ; fixation cervicale en dehors du lit thyroïdien sur la scintigraphie post-thérapeutique
<b>Haut risque (&gt; 20 %)</b>	papillaire	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• extension extrathyroïdienne macroscopique ;</li> <li>• N1 &gt; 3 cm ;</li> <li>• N1 avec rupture capsulaire ;</li> <li>• mutation BRAF et TERT ;</li> <li>• Tg postopératoire évoquant une maladie métastatique ;</li> <li>• résection incomplète (R1/2) ;</li> <li>• métastases à distance</li> </ul>
	vésiculaire	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tg postopératoire évocatrice d'une maladie métastatique ;</li> <li>• résection incomplète (R1/2) ;</li> <li>• métastases à distance ;</li> <li>• massivement invasif ou invasion vasculaire massive (&gt; 4 embolies)</li> </ul>

Tg : thyroglobuline

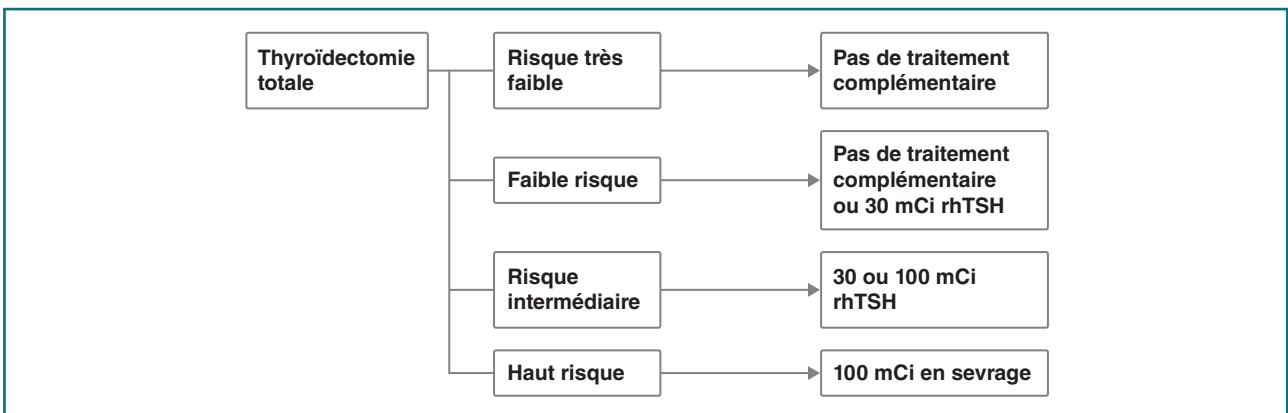


FIGURE 1  
Traitement par iode 131 selon le risque initial de récurrence.

prospectif anglais *Iodine or Not* (IoN) permettra de répondre à la question pour les cancers papillaires avec atteinte ganglionnaire N1a [19].

Pour les carcinomes pT2 (2 à 4 cm), il n'y a pas de bénéfice prouvé d'une irathérapie postopératoire systématique. Toutefois, étant donné l'absence de preuves prospectives et le bénéfice difficile à démontrer chez ces patients dont les récurrences dans le suivi sont par définition rares, l'irathérapie est recommandée par la Société Française de Médecine Nucléaire [5] alors que selon l'ATA et l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), elle doit être réservée à certains patients [2,4]. Certains privilégient un schéma de prise en charge guidée par la thyroglobuline postopératoire mais aucun seuil n'est validé. L'étude IoN [19] apportera également des preuves prospectives du bénéfice ou non à traiter les patients avec cancer papillaire ou vésiculaire et oncocytaire à invasion minime et sans invasion vasculaire pT2 (NCT01398085). Si une irathérapie est réalisée, l'activité recommandée est de 1 100 MBq (30 mCi) (dose ablative) après préparation par TSH recombinante.

### Place de l'irathérapie pour les cancers à risque intermédiaire de récurrence

Le bénéfice d'une totalisation isotopique pour cette catégorie de patient reste débattu avec une maladie persistante (structurale) à cinq à dix ans chez 8 % de ces patients après chirurgie seule [20-22]. Les données sur l'efficacité en termes de survie globale ou de survie sans récurrence d'une totalisation isotopique sont peu nombreuses et proviennent essentiellement d'études rétrospectives [23]. Néanmoins, les différentes sociétés savantes recommandent actuellement une totalisation isotopique hormis les recommandations américaines qui proposent de l'envisager au cas par cas [2]. La préparation par TSH recombinante est admise par tous pour cette catégorie. L'activité recommandée varie de 1 100 MBq (30 mCi) à 5 550 MBq (150 mCi) [5,6,24-26]. De nombreuses études ont évalué l'intérêt d'un dosage postopératoire de thyroglobuline comme élément décisionnel pour une irathérapie complémentaire. Actuellement, aucun seuil n'est proposé par l'ATA [2] qui préconise néanmoins de discuter l'intérêt d'un traitement par iode 131 pour les patients avec une échographie postopératoire normale, selon la concentration de thyroglobuline sous lévothyroxine trois à quatre semaines après la thyroïdectomie totale. Une étude prospective française, en cours, multicentrique, menée actuellement au sein du réseau TUTHYREF, INTERMEDIATE-01 (*EudraCT Number*: 2019-002968-2), compare l'administration d'une activité systématique d'iode 131 (1 100 MBq-30 mCi ou 3 700 MBq-100 mCi) à une prise en charge tenant compte de la concentration de thyroglobuline postopératoire, des résultats d'une échographie cervicale et d'une scintigraphie corps entier faite après administration d'une activité diagnostique d'iode 131. En attendant les résultats de cette étude prospective, les recommandations d'experts sont de proposer une totalisation isotopique pour ce groupe de patients après stimulation exogène par TSH recombinante à dose ablative ou adjuvante (1 100 MBq-30 mCi ou 3 700 MBq-100 mCi).

### Place de l'irathérapie pour les cancers à haut risque de récurrence

L'administration d'iode radioactif est recommandée en routine avec une activité de 3 700 MBq (100 mCi) [2,4-6] afin de traiter d'éventuels foyers tumoraux et de compléter le *staging* tumoral. La préparation au traitement pour l'iode 131 sera réalisée en sevrage préférentiellement, sauf contre-indication en raison de comorbidités [5].

### Stratégies de surveillance

#### Patients traités par thyroïdectomie totale (figure 2)

Hormis pour les patients classés pT4 ou ayant eu une chirurgie incomplète pour lesquels une échographie cervicale systématique à trois mois est recommandée [9], la réponse au traitement initial est évaluée à six à douze mois, par une échographie cervicale et un dosage de la thyroglobuline et des anticorps antithyroglobuline (Ac anti-Tg). Cette évaluation classe les patients en réponse complète, réponse biologiquement incomplète, structurelle incomplète ou indéterminée [2,4] (*tableau II*) puis validée par plusieurs cohortes prospectives [27]. Les définitions de réponse au traitement dépendent de la réalisation d'une totalisation isotopique ou non (*tableau II*). En l'absence de totalisation isotopique, la concentration de thyroglobuline après traitement doit être interprétée en tenant compte du volume des reliquats thyroïdiens sains et de la TSH. Il faut noter qu'après thyroïdectomie totale seule, dans l'essai prospectif ESTIMABL2, à dix mois, 86 % des patients avaient une thyroglobuline inférieure à 1 ng/ml et 75 % d'entre eux à trois ans, avec des récurrences ayant concerné 4,4 % des patients [18].

Pour les patients ayant eu une thyroïdectomie totale et une irathérapie, le risque de récurrence en cas de réponse complète est inférieur à 4 % pour les patients classés initialement à faible risque et entre 5 et 15 % pour les patients à risque intermédiaire ou pour les rares patients à haut risque en rémission après prise en charge initiale [2]. Ainsi, ce concept de restructuration du risque de récurrence justifie la simplification ultérieure du suivi, au moins pour les patients initialement à risque évolutif faible et intermédiaire.

En cas de réponse complète, le suivi ultérieur reposera avant tout sur le dosage basal de la thyroglobuline et des Ac anti-Tg sous lévothyroxine. En effet, avec les dosages ultrasensibles de thyroglobuline, les dosages après injection de TSH recombinante n'apparaissent plus nécessaires dans la surveillance [28]. Le dosage de thyroglobuline doit toujours être associé au dosage des Ac anti-Tg car leur présence peut faussement abaisser, ou même négativer la concentration de thyroglobuline [29]. Il est recommandé de réaliser ces dosages idéalement dans le même laboratoire. La surveillance ultérieure, en cas de rémission, repose également, dans certains cas, sur l'échographie cervicale. La fréquence de ces dosages et échographies cervicales n'est pas consensuelle. L'ESMO [4] propose de doser la thyroglobuline tous les douze à 24 mois pour les patients initialement à risque faible ou intermédiaire et tous les six à douze mois pour les patients à haut risque. Concernant l'échographie cervicale, il faut avoir à

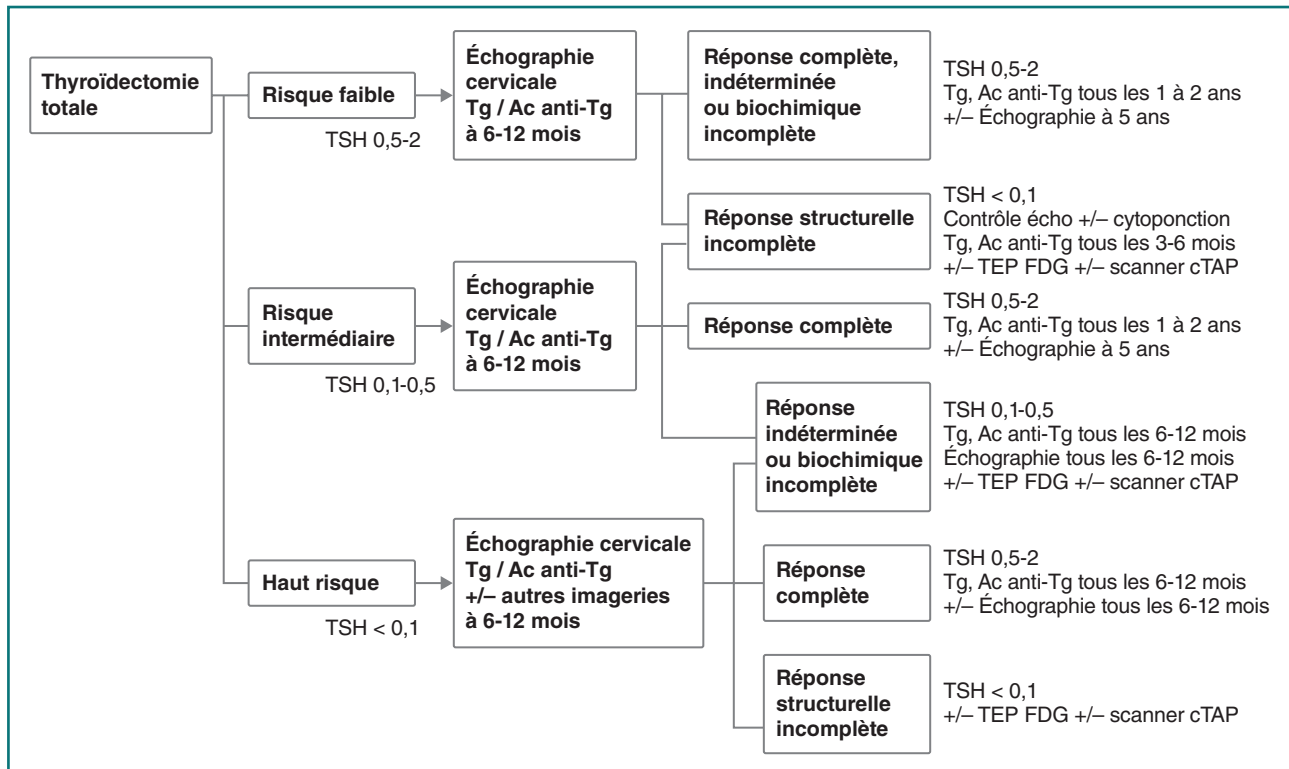


FIGURE 2  
Surveillance des patients traités par thyroïdectomie totale ± irathérapie (adapté de [4]).

TABEAU II  
Catégories de réponse au traitement (adapté de [2,4]).

Réponse au traitement	Thyroidectomie totale + I131	Thyroidectomie totale
<b>Complète</b>	Imagerie normale et Ac anti-Tg négatif et Tg < 0,2 ng/ml	Imagerie normale et Ac anti-Tg négatif et Tg < 0,2 ng/ml
<b>Biologiquement incomplète</b>	Imagerie normale et Tg > 1 ng/ml ou ↓ Ac anti-Tg	Imagerie normale et Tg > 5 ng/ml ou ↓ Ac anti-Tg
<b>Structurelle incomplète</b>	Anomalie morphologique	Anomalie morphologique
<b>Indéterminée</b>	Image indéterminée ou Tg 0,2-1 ng/ml sous LT4 ou Ac stable ou en ↓ sans anomalie morphologique	Image indéterminée ou Tg 0,2-5 ng/ml ou Ac stable ou en ↓ sans anomalie morphologique

Ac anti-Tg : anticorps antithyroglobuline ; LT4 : lévothyroxine

l'esprit que leur répétition peut mener à des faux positifs [30], entraînant des cytoponctions inutiles, dans cette population où les récidives sont rares, d'autant plus si la thyroglobuline est indétectable, et interviennent majoritairement dans les cinq premières années [31-33]. Pour les patients initialement à risque évolutif faible, l'ESMO [4] propose de ne répéter l'échographie cervicale que si la thyroglobuline devient détectable et l'European Thyroid Association (ETA) [9] de discuter une dernière échographie

cervicale systématique à cinq à sept ans de la prise en charge initiale. Pour les patients à risque intermédiaire en rémission, une échographie cervicale à trois à cinq ans systématique est recommandée [4]. Pour les rares patients à haut risque, en rémission après prise en charge initiale, l'ESMO [4] recommande de discuter une nouvelle échographie cervicale à six à douze mois sans se prononcer sur le suivi ultérieur et l'ETA [9] recommande une échographie systématique annuelle pendant cinq ans.



En l'absence de réponse complète à six à douze mois de la prise en charge initiale, une surveillance biologique permettra de déterminer la cinétique de la thyroglobuline ou des Ac anti-Tg, à interpréter en regard de concentrations de TSH comparables. En effet, en cas de positivité des Ac anti-Tg, des données suggèrent que la surveillance de leur titre a un intérêt et qu'une cinétique ascendante est évocatrice de maladie persistante. Ceci conduira à rapprocher les explorations morphologiques et à discuter une irathérapie, en particulier si leur titre double au minimum entre deux dosages. L'échographie cervicale sera répétée à un rythme tenant compte de la pente de thyroglobuline et du risque initial de récurrence. D'autres examens d'imagerie (scanner cervico-thoracique ou cervico-thoraco-abdominopelvien, TEP FDG) sont à envisager en fonction de la concentration de Tg et de la stratification initiale du risque de récurrence.

Concernant les objectifs de TSH [2,4], compte tenu des effets théoriques potentiels d'une freinage de la TSH en termes de complications cardiovasculaires, d'ostéoporose et d'altération de la qualité de vie, ces objectifs seront adaptés à la stratification initiale du risque de récurrence et à la re-stratification du risque au cours du suivi.

Jusqu'à l'évaluation de la réponse au traitement initial, la TSH doit être maintenue entre 0,5 et 2  $\mu\text{UI/ml}$  pour les patients à risque faible et intermédiaire et inférieure à 0,1  $\mu\text{UI/ml}$  pour les patients à haut risque évolutif.

Pour les patients en réponse complète, les patients initialement à risque faible ou intermédiaire, l'objectif de TSH est entre 0,5 et 2  $\mu\text{UI/ml}$  et entre 0,1 et 0,5  $\mu\text{UI/ml}$  pendant au moins cinq ans pour les patients à haut risque.

Pour les patients en réponse biochimique incomplète ou indéterminée :

- et classé initialement à faible risque, l'objectif de TSH est entre 0,5 et 2  $\mu\text{UI/ml}$  ;
- et classé initialement à risque intermédiaire ou élevé, l'objectif de TSH est entre 0,1 et 0,5  $\mu\text{UI/ml}$ .

En cas de maladie persistante, l'objectif est bien sûr une TSH inférieure à 0,1  $\mu\text{UI/ml}$ .

Ces objectifs de TSH doivent toujours être adaptés à l'âge, la tolérance et aux comorbidités.

### Patients traités par lobectomie thyroïdienne

Étant donné l'évolution des recommandations, un pourcentage non négligeable de patients (25 à 35 %) bénéficie d'une lobectomie comme traitement « définitif » du cancer thyroïdien.

Les récurrences postlobectomie des cancers différenciés thyroïdiens sont observées le plus souvent au sein du lobe thyroïdien résiduel (0,9 à 4,8 %) et sous forme de métastases ganglionnaires (0,6 à 8 %) [34,35]. Le risque de récurrence ganglionnaire est comparable à celui observé après une thyroïdectomie totale dans une étude sur les cancers inférieurs à 10 mm [34]. Les récurrences observées après lobectomie, rares *de facto* pour ces patients à faible risque, sont diagnostiquées plus tardivement, à partir de huit à dix ans après le traitement initial (par rapport au 80 % des récurrences décelées dans les cinq ans après

diagnostic initial pour les patients traités par thyroïdectomie totale [33,34,36]). Il est important de bien sélectionner les patients pour lesquels la lobectomie seule est un traitement adéquat, à savoir les patients à faible risque de récurrence. En effet, les patients à risque intermédiaire traités par lobectomie seule peuvent récidiver jusque dans 25 % des cas [36].

La surveillance des patients traités par lobectomie seule est basée essentiellement sur l'échographie cervicale, qui est le moyen diagnostique le plus sensible pour identifier ces récurrences, sous forme de :

- nodules du lobe thyroïdien restant, évalués selon les critères Eu-TIRADS ;
- lésions du lit thyroïdien opéré et ganglions cervicaux, évalués selon la classification ETA (*European Thyroid Association*, 2013) [9,37].

L'utilité d'une surveillance des marqueurs tumoraux, thyroglobuline et anticorps antithyroglobuline est controversée. La présence de tissu thyroïdien normal est responsable de la production de concentrations de thyroglobuline susceptibles de varier au fil du temps sous l'influence des taux de TSH et selon la présence d'anticorps antithyroglobuline. Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'un seuil de thyroglobuline mais ces valeurs ne sont pas reproduites d'une publication à l'autre. La pente évolutive de la thyroglobuline a été aussi proposée en alternative comme moyen de dépistage des récurrences, toutefois décrites aussi bien en cas de pente ascendante que stable ou même en baisse. Une méta-analyse des principales études conclut à l'absence d'intérêt du dosage de thyroglobuline, notamment chez les patients à faible risque (qui sont les principaux candidats à la lobectomie) [38]. Les principales études sur la thématique de la surveillance des patients traités par lobectomie sont résumées dans le [tableau III](#).

En synthèse ([figure 3](#)), les référentiels de la Société française d'endocrinologie (SFE, 2022) recommandent de baser la surveillance des patients traités par lobectomie seule sur l'échographie cervicale. La première échographie d'évaluation sera réalisée à six à douze mois de la chirurgie. La fréquence ultérieure de cette surveillance pourra être espacée de façon adaptée au risque : tous les cinq à dix ans pour les patients à risque très faible ( $\leq 1$  cm), à trois, cinq ans puis tous les trois à cinq ans pour les patients à risque faible. Si un patient à risque intermédiaire est traité par lobectomie seule, en raison du risque accru de récurrence, il convient de maintenir une surveillance annuelle [39].

### Durée du suivi des patients en rémission après prise en charge initiale

La durée du suivi des patients en rémission fait l'objet de controverse. Le risque de récurrence chez ces patients est très faible, estimé à moins de 2 % pour les patients à risque intermédiaire à faible [2]. Cependant, des récurrences tardives peuvent être observées en raison de la nature très indolente de ces tumeurs. Historiquement, dans les séries de patients surveillés avant les années 1990, ces récurrences étaient observées parfois 35 ans

TABLEAU III  
Résumé des principales études sur le suivi des patients traités par lobectomie.

Article	Population et suivi	Nombre et localisation des récidives	Résultats principaux
Vaisman F, J Thyroid Res 2013 [40]	N = 70 (70 % faible risque, 30 % intermédiaire) Suivi 11 ans	N = 5 (7,1 %) récidives cervicales	Une pente de la Tg en augmentation était présente chez 80 % des cas avec récidive <i>versus</i> 21,5 % des cas sans récidive
Momesso D, J Clin Endocrinol Metab 2016 [41]	N = 187 (81 % risque faible et 18 % intermédiaire) Suivi 8,4 ans	N = 12 (6,4 %) récidives cervicales	Tg en augmentation ou Tg > 30 ng/ml ou Ac anti-Tg en augmentation associé à un risque accru de récidive (50 %)
Park S, Thyroid 2018 [42]	N = 208 risque faible Suivi 6,9 ans	N = 19 (9 %) récidives cervicales	Le ratio Tg/TSH augmente progressivement pour les patients avec et sans récidive
Cho JW, Clin Endocrinol (Oxf) 2018 [43]	N = 619 (55 % faible risque, 45 % intermédiaire) Suivi 8,6 ans	N = 19 (3 %) récidives cervicales	Tg en augmentation ou Tg > 30 ng/ml ou Ac anti-Tg en augmentation associé à un risque de récidive de 3,3 % <i>versus</i> 1,6 % (non statistiquement significatif)
Ritter A, J Clin Endocrinol Metab 2020 [44]	N = 167 (90 % risque faible et 10 % risque intermédiaire) Suivi 6,5 ans	N = 12 (7 %) récidives cervicales	La cinétique des marqueurs ne prédit pas la récidive
Xu S, Thyroid 2021 [45]	N = 1 451 (55 % risque faible, 25 % intermédiaire et 19 % élevé) Suivi 6 ans	N = 92 (6 %) récidives, 91 cervicales	Seuils de Tg associés à une récidive : 5,3 ng/ml à 6 à 12 mois de la chirurgie et à 11 ng/ml juste avant la récidive
Cho JS, Anticancer Res 2022 [46]	N = 514 Suivi 6 ans	N = 21 (4 %) récidives	Pas de seuil identifié ; la pente évolutive ascendante (+ 200 %) était prédicteur de la récidive
Jang A, Endocrine 2023 [47]	N = 463 (PTC taille 1 à 4 cm) Suivi 7,8 ans	N = 30 (6,5 %) récidives cervicales	Pas de seuil identifié ; pas d'association entre la pente évolutive de la Tg et la récidive

Tg : thyroglobuline

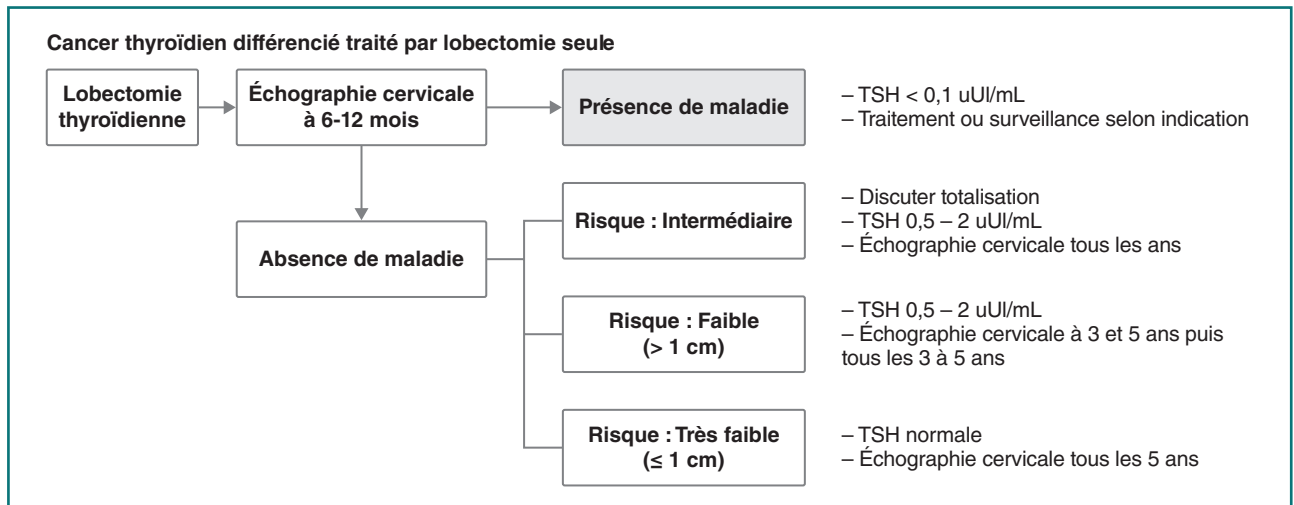


FIGURE 3  
Surveillance des patients traités par lobectomie.

après le traitement initial à cause des moyens diagnostiques moins sensibles disponibles à l'époque [48]. Depuis, les moyens diagnostiques ont évolué et reposent notamment sur le dosage de thyroglobuline ultrasensible et sur l'échographie cervicale.

Ces moyens ont une valeur prédictive négative proche de 100 % [49]. Effectivement, dans les séries plus récentes avec un suivi prolongé, les véritables récidives (survenant après une période de rémission complète) représentent un pourcentage

très faible (1,4 %) et surviennent pour la plupart dans les cinq à dix ans après le diagnostic initial [33,50].

Il est donc légitime de proposer une désescalade de la surveillance chez ces patients à risque faible ou intermédiaire de récurrence en rémission après thyroïdectomie totale et irathérapie. Ainsi, le dogme de la surveillance au long cours est probablement à remettre en cause et à assurer en dehors des centres de recours tertiaires, soit par l'endocrinologue de ville, soit par le médecin traitant [51].

### Prise en charge des microcancers papillaires (≤ 10 mm)

Les microcancers (≤ 10 mm) papillaires découverts fortuitement après une chirurgie thyroïdienne pour une indication non oncologique ou sur un examen d'imagerie, en particulier une échographie thyroïdienne, ont un excellent pronostic. La mortalité spécifique est nulle, le risque de métastase à distance est exceptionnel [52] et le risque de récurrence concerne 1 à 5 % des patients dans les séries rétrospectives supérieures à 250 patients [53]. Ce risque chute à moins de 1 % pour les microcancers papillaires sans adénopathie palpable au diagnostic ou de découverte histologique fortuite [53].

Ceci a ouvert la voie au concept de surveillance active apparue à partir de 1993 au Japon, puis plus largement diffusé et proposé dans les consensus de prise en charge des cancers thyroïdiens

américains dès 2015 [2], européens [4] puis français [39], en alternative à la lobectomie.

La surveillance active consiste en une surveillance échographique régulière [39] :

- à six puis douze mois ;
- ensuite annuellement jusqu'à cinq ans ;
- puis à sept ans ;
- et tous les deux à trois ans.

L'objectif de la surveillance active est de rechercher l'apparition d'adénopathie cervicale métastatique et/ou l'augmentation de taille et/ou volume du microcancer (≥ 3 mm dans un diamètre ou ≥ 2 mm dans au moins deux diamètres ou volume ≥ 50 %, sur deux examens successifs) qui impose la conversion chirurgicale. Le pronostic des patients dont le traitement chirurgical est retardé par rapport au diagnostic initial du cancer reste excellent, comparable aux cohortes historiques opérées d'emblée [54]. Les taux d'augmentation de taille et d'apparition d'adénopathie à vingt ans sont dans l'ensemble inférieur à 20 % et inférieur à 4 % respectivement [54].

Des critères permettant de définir un candidat idéal à la surveillance active ou au contraire chez lequel la surveillance active est inappropriée ou encore à discuter ont été établis [55]. Ces critères tiennent compte d'éléments liés au patient, au nodule et à l'expertise de l'équipe prenant en charge le patient (tableau IV).

TABLEAU IV  
Critères décisionnels pour la surveillance active (adapté de [55]).

Critères	Idéal	À discuter	Inapproprié
<b>Patient</b>	> 60 ans	20 à 59 ans	Réticence à la désescalade thérapeutique
	Observance prévisible à la surveillance active et bonne compréhension du rationnel	Histoire familiale significative de cancers papillaires thyroïdiens	< 20 ans
	Souhait d'une prise en charge la moins invasive possible	Femme en âge de procréer	Mauvaise observance au suivi prévisible
	Comorbidités significatives		Anxiété vis-à-vis du diagnostic de cancer
<b>Nodule</b>	Un seul nodule suspect à surveiller	> 1 nodule suspect à surveiller	Sous-type histologique agressif (rare)
	Contour bien limité	Sous-capsulaire mais non adjacent au nerf récurrent et sans suspicion d'extension extrathyroïdienne	Proche du nerf récurrent/de la trachée
	≥ 2 mm de la capsule thyroïdienne	Contours mal limités	Suspicion d'extension extrathyroïdienne
	Stabilité si échographie antérieure disponible	Difficulté échographique prévisible pour le suivi (thyroïdite, ganglions réactionnels, multiples nouveaux nodules bénins)	N1
	cN0		M1 (exceptionnel)
	cM0		Profil moléculaire agressif si disponible
			Croissance nodulaire (diamètre > 3 mm ou volume > 50 %) sur une période relativement courte
<b>Équipe médicale</b>	Expérimentée, pluridisciplinaire	Expérimentée (en particulier endocrinologue et chirurgien)	Peu expérimentée
	Échographie cervicale de qualité	Échographie cervicale de qualité accessible en routine	Échographie cervicale de qualité non accessible
	Possibilité de convocation automatique des patients		

Par extension et en accord avec les recommandations françaises de ne pas ponctionner systématiquement tous les nodules échographiquement suspects Eu-TIRADS 5 inférieurs ou égaux à 10 mm [39], la surveillance active peut être proposée aux patients porteurs de ces petits nodules, sans documentation cytologique de leur éventuelle nature carcinomateuse.

Par la suite, avec l'avènement des techniques de thermoablation thyroïdienne, une troisième option de prise en charge des microcancers papillaires est apparue [56,57], compte tenu de données d'efficacité et de sécurité favorables à cette option thérapeutique [58,59], avec des taux de récurrences équivalents aux patients opérés.

Les données de la littérature, en particulier une méta-analyse [60] ayant repris les données de 1 822 microcancers traités par thermoablation (une seule séance sauf pour 50 patients), suggèrent que :

- les événements après traitement sont rares de l'ordre de 1,5 % des patients soit sous forme de microcancer résiduel dans la zone de thermoablation, soit de nouveau microcancer dans le reste de la thyroïde, soit d'apparition de métastases ganglionnaires lymphatiques ;
- le microcancer disparaît complètement dans près de 80 % des cas après un suivi moyen d'un peu moins de trois ans ;
- les taux de complications majeures (dysphonie notamment) ou mineures sont rares (< 3 %).

Les critères permettant de proposer un traitement par thermoablation sont *a priori* proches de ceux faisant opter pour une surveillance active, à l'exception possiblement de l'âge, en particulier moins de 40 ans, associés à une progression des cancers surveillés échographiquement [61,62]. Ainsi, ce critère d'âge est en défaveur de la surveillance active mais pas de la thermoablation.

Concernant le suivi après thermoablation d'un microcancer papillaire, il n'y a, à ce jour, pas de recommandation précise concernant la fréquence du suivi échographique, hormis la proposition de cytoponction si la zone d'ablation n'a pas complètement disparu à un an [63].

Ainsi, l'algorithme actuel de prise en charge d'un nodule Eu-TIRADS 5 inférieur ou égal à 10 mm inclut trois possibilités thérapeutiques : surveillance active, thermoablation et lobectomie (figure 4).

## Remerciements

Dr Gilles Russ pour sa relecture attentive et ses commentaires.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

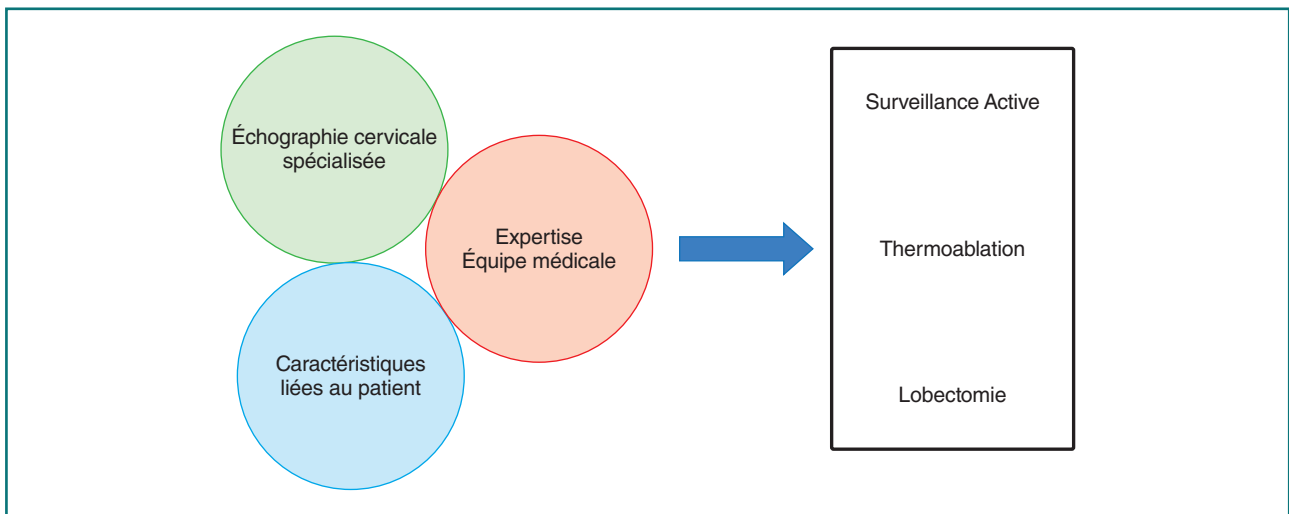


FIGURE 4  
Options de prise en charge des microcancers papillaires et nodules Eu-TIRADS 5 inférieurs ou égaux à 10 mm.

## Références

[1] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375(7):614-7.

[2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid

Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

- [3] Borson-Chazot F, Buffet C, Decaussin-Petrucci M, Cao CD, Druil D, Leboulleux S, et al. SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules: Synthesis and algorithms. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(6):440-53.
- [4] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [5] Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78(3):162-75.
- [6] Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 2022;11(1):e210046.
- [7] Deguelte S, Colas PA, Guerin C, Leboulleux S, Najah H, Lifante JC. Extent of thyroidectomy: When should hemithyroidectomy be performed? Recommendations from the Francophone Association for Endocrine Surgery, the French Society of Endocrinology and the French Society of Nuclear Medicine. *J Visc Surg* 2023;160(35):S69-S78.
- [8] Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014;260(4):601-5.
- [9] Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147-59.
- [10] Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011;33(3):445-50.
- [11] Gaujoux S, Gharros J, Avisse C, Renard Y, Hartl D. Extent of cervical lymph node dissection: Recommendations from the Francophone Association for Endocrine Surgery, the French Society of Endocrinology and the French Society of Nuclear Medicine. *J Visc Surg* 2023;160(35):S79-S83.
- [12] Baud G, Chereau N, De Ponthaud C, Santucci N, Sebag F, Goudet P. Scope of prophylactic lymph node dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. Recommendations of the AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne) with the SFE (Société française d'endocrinologie) and the SFMN (Société française de médecine nucléaire). *J Visc Surg* 2023;160(35):S84-S7.
- [13] Guerrier B, Berthet JP, Cartier C, Dehesdin D, Edet-Sanson A, Le Clech G, et al. French ENT Society (SFORL) practice guidelines for lymph-node management in adult differentiated thyroid carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129(4):197-206.
- [14] Hartl DM, Al Ghuzlan A, Bidault S, Breuskin I, Guerlain J, Girard E, et al. Risk staging with prophylactic unilateral central neck dissection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2023;49(3):568-74.
- [15] Chereau N, Christou N, Caiazzo R, Le Fouler A, Lifante JC, Maillard L, et al. Impact of prophylactic central lymph node dissection on the complications and recurrence rates in papillary thyroid carcinoma: An AFCE (French-speaking Association of Endocrine Surgery) multicentre study based on the EUROCRINE® national data. *Cancer Rep (Hoboken)* 2024;7(2):e1993.
- [16] Hartl D, Godbert Y, Carrat X, Bardet S, Lasne-Cardon A, Vera P, et al. ESTIMATION of the ABILITY of prophylactic central compartment neck dissection to modify outcomes in low-risk differentiated thyroid cancer: a prospective randomized trial. *Trials* 2023;24(1):298.
- [17] Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3):L7-L11.
- [18] Leboulleux S, Bournaud C, Chougnat CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):923-32.
- [19] Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L, IoN Trial Management Group. Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(3):159-61.
- [20] Mirghani H, Altidlawi MI, Altedlawi Albalawi IA 2<sup>nd</sup>. The Optimal Activity of Radioactive Iodine for Remnant Ablation in Low/Intermediate Risk Differentiated Thyroid Carcinoma: A Continuous Controversy and Meta-Analysis. *Cureus* 2021;13(1):e12937.
- [21] James DL, Ryan EJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(6):544-52.
- [22] Gorur SK, Ozbas S, Ilgan S. Early Dynamic Risk Stratification Decreases Rate of Ablative and Adjuvant Radioiodine Use in ATA Low and Intermediate Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2023;57(4):451-7.
- [23] Llamas-Olier AE, Cuellar DI, Buitrago G. Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer: Risk Factors for Early Recurrence in Patients with Excellent Response to Initial Therapy. *Thyroid* 2018;28(10):1311-7.
- [24] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of <sup>131</sup>I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461-70.
- [25] Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med* 2022;63(6):15N-35N.
- [26] Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Draganescu C, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Therapeutic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(7):1009-19.
- [27] Grani G, Zatelli MC, Alfò M, Montesano T, Torlontano M, Morelli S, et al. Real-World Performance of the American Thyroid Association Risk Estimates in Predicting 1-Year Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study of 2000 Patients. *Thyroid* 2021;31(2):264-71.
- [28] Hu HY, Liang J, Zhang T, Zhao T, Lin YS. Suppressed thyroglobulin performs better than stimulated thyroglobulin in defining an excellent response in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2018;39(3):247-51.
- [29] Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R33-46.
- [30] Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial Neck Ultrasound is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities Than Clinically Significant Disease in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract* 2015;21(12):1372-9.
- [31] Jeon MJ, Kim M, Park S, Oh HS, Kim TY, Kim WB, et al. A Follow-Up Strategy for Patients with an Excellent Response to Initial Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Less Is Better. *Thyroid* 2018;28(2):187-92.
- [32] Palyga I, Rumian M, Kosel A, Albrzykowski M, Krawczyk P, Kalwat A, et al. The Frequency of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence in 2302 Patients With Excellent Response to Primary Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(2):e569-e78.
- [33] Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):636-42.
- [34] Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery* 2017;161(2):485-92.

- [35] Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014;38(1):68-79.
- [36] Bosset M, Bonjour M, Castellnou S, Hafdi-Nejjari Z, Bournaud-Salinas C, Decaussin-Petrucci M, et al. Long-Term Outcome of Lobectomy for Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2021;10(6):486-94.
- [37] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6(5):225-37.
- [38] Giovanella L, Ceriani L, Garo ML. Is thyroglobulin a reliable biomarker of differentiated thyroid cancer in patients treated by lobectomy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(7):1091-100.
- [39] Leboulleux S, Lamartina L, Lecornet Sokol E, Menegaux F, Leenhardt L, Russ G. SFE-AFCE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules : Follow-up: How and how long? *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(6):407-14.
- [40] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. *J Thyroid Res* 2013;2013:398194.
- [41] Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2692-700.
- [42] Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, et al. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018;28(8):997-1003.
- [43] Cho JW, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(1):100-9.
- [44] Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, Vainer I, Shimon I, Hirsch D, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):dgaa152.
- [45] Xu S, Huang H, Zhang X, Huang Y, Guan B, Qian J, et al. Predictive Value of Serum Thyroglobulin for Structural Recurrence Following Lobectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2021;31(9):1391-9.
- [46] Cho JS, Kim HK. Thyroglobulin Levels as a Predictor of Papillary Cancer Recurrence After Thyroid Lobectomy. *Anticancer Res* 2022;42(11):5619-27.
- [47] Jang A, Jin M, Kim CA, Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Serum thyroglobulin testing after thyroid lobectomy in patients with 1-4 cm papillary thyroid carcinoma. *Endocrine* 2023;81(2):290-7.
- [48] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- [49] Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):60-3.
- [50] Hay ID, Kaggal S, Thompson GB. Radioiodine remnant ablation in stage I adult papillary thyroid carcinoma: does it improve postoperative outcome? *Eur Thyroid J* 2022;11(4):e220084.
- [51] Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol* 2020;182(5):D1-D16.
- [52] Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012;167(2):267-75.
- [53] Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(11):933-42.
- [54] Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, Yamamoto M, Sasaki T. Active surveillance for adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma—a review focused on the 30-year experience of Kuma Hospital. *Endocr J* 2024;71(1):7-21.
- [55] Tuttle RM, Zhang L, Shaha A. A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018;13(2):77-85.
- [56] Ben Hamou A, Ghanassia E, Muller A, Ladsous M, Paladino NC, Brunaud L, et al. SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules: Thermal ablation. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(6):423-30.
- [57] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *Eur Thyroid J* 2021;10(3):185-97.
- [58] Yan L, Liu Y, Li W, Zhu Y, Wang J, Zhang M, et al. Long-term Outcomes of Ultrasound-guided Thermal Ablation for the Treatment of Solitary Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg* 2023;277(5):846-53.
- [59] Yan L, Yang Z, Li Y, Li X, Xiao J, Jing H, et al. Five-year Outcome Between Radiofrequency Ablation vs Surgery for Unilateral Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(12):3230-8.
- [60] van Dijk SPJ, Coerts HI, Gunput STG, van Velsen EFS, Medici M, Moelker A, et al. Assessment of Radiofrequency Ablation for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148(4):317-25.
- [61] Yamamoto M, Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, Sasaki T, Kudo T. Tumor volume-doubling rate is negatively associated with patient age in papillary thyroid microcarcinomas under active surveillance. *Surgery* 2024;175(4):1089-94.
- [62] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.
- [63] Scappaticcio L, Bellastella G. Dynamic risk stratification system provides a new paradigm to properly manage low-risk papillary thyroid microcarcinoma treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2024;34(2):758-60.

# Le cancer thyroïdien différencié réfractaire à l'iode : quelle prise en charge en 2024 ?

Christine Do Cao<sup>1</sup>, Antoine Danais<sup>1</sup>, Paul Schwartz<sup>2</sup>, Yann Godbert<sup>2</sup>

1. Département d'endocrinologie, de diabétologie et de métabolisme, CHU de Lille, F-59000, Lille, France
2. Département d'oncologie et département de médecine nucléaire, Institut Bergonie, 33076 Bordeaux, France

## Correspondance :

Christine Do Cao, Hôpital Claude-Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France.  
christine.docao@chu-lille.fr

## Mots clés

Cancer thyroïdien réfractaire à l'iode  
Traitement systémique  
Traitement locorégional  
Inhibiteurs de tyrosine kinase

## ■ Résumé

Environ 5 à 10 % des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde présentent des tumeurs avancées au diagnostic ou lors de la récurrence, avec une maladie cervicale invasive et/ou des métastases à distance mettant en échec le traitement standard, c'est-à-dire la chirurgie thyroïdienne et l'iode radioactif. Ces cas de cancers thyroïdiens sont dits réfractaires à l'iode radioactif et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire en milieu spécialisé. En France, les patients avec carcinome thyroïdien réfractaire sont adressés aux centres du réseau ENDOCAN-TUTHYREF.

Cette revue résume la prise en charge actuelle des patients atteints de carcinome thyroïdien réfractaire et les options thérapeutiques disponibles en 2024. Nous évoquons les sujets suivants : données épidémiologiques, modalités des traitements locorégionaux pour des lésions métastatiques sélectionnées, analyses moléculaires à réaliser, moment optimal pour initier le traitement systémique, choix de la première ligne parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase validés, traitements ciblés alternatifs (dont les inhibiteurs de tyrosine kinase sélectifs adaptés au profil moléculaire, pouvant pour certains redifférencier et restaurer la captation de l'iode radioactif), gestion proactive des effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase, et donnons finalement une vue d'ensemble des stratégies systémiques. La prise en charge du carcinome thyroïdien réfractaire est encore un défi, mais des progrès substantiels ont été réalisés au cours de la dernière décennie, ce qui a permis d'améliorer de manière significative le pronostic de ces cancers de la thyroïde plus aggraves.

## Keywords

Thyroid cancer radioiodine refractory  
Systemic treatment  
Loco-regional treatment  
Tyrosine kinase inhibitor

## ■ Summary

### Treating radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer in 2024

*About 5 to 10% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) have advanced tumors at presentation or recurrence, with invasive cervical disease and/or distant metastases that cannot be effectively treated by conventional treatment, i.e. thyroid surgery and radioactive iodine. These DTC cases are defined as refractory to radioiodine (RAIR) and require expert multidisciplinary management. In France, patients are referred to centers of the ENDOCAN-TUTHYREF Network.*

*This review summarizes current management of RAI R DTC patients and therapeutic options available in 2024. We discuss following topics : epidemiological data, modalities of local ablative treatment for selected metastatic lesions, molecular tests to be performed, optimum timing for initiating systemic therapy, choice of first-line treatment among validated tyrosine kinase inhibitors (TKIs), alternative targeted treatments (including selective TKIs adapted to the molecular profile, some of which can redifferentiate and restore radioactive iodine uptake), proactive management of TKI side effects, and finally give an overview of systemic strategies. Management of RAI R DTC is still challenging but substantial progress has been made over the last decade that has significantly improved outcome for these more aggressive thyroid cancer.*

## Épidémiologie et définition du cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode 131

Le cancer de la thyroïde est le cancer endocrine le plus fréquent avec 10 665 nouveaux cas en France en 2018. Les cancers thyroïdiens différenciés, comprenant les carcinomes papillaires, les carcinomes vésiculaires et les carcinomes oncocytaires, représentent 90 % des cas de cancer de la thyroïde. La majorité des patients est traitée avec succès par thyroïdectomie et iothérapie. Les métastases surviennent dans moins de 10 % des cas. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon (49 %) et l'os (25 %). Dans la moitié des cas, il s'agit de métastases synchrones. Les métastases métachrones peuvent survenir plusieurs décennies après le diagnostic initial [1].

Au stade métastatique, un tiers des patients est guéri par l'iode 131 et présente une espérance de vie normale. Les deux tiers restants sont ou deviendront réfractaires. Le pronostic du carcinome thyroïdien réfractaire à l'iode 131 est variable et dépend de nombreux facteurs, notamment de la charge tumorale au diagnostic et de la pente évolutive. Selon les recommandations de l'*American Thyroid Association* publiées en 2016, un carcinome thyroïdien peut être considéré comme réfractaire dans trois situations, toujours dans une situation de traitement à l'iode 131 bien conduit (stimulation appropriée de la TSH et sans contexte de surcharge iodée) : 1/ métastases ne captant pas l'iode 131 sur la scintigraphie du corps entier post-traitement ; 2/ perte de l'avidité en iode 131 d'une ou des métastases ; 3/ progression morphologique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 dans les six à douze mois après un traitement à l'iode 131 [2]. À ces trois critères on peut ajouter la persistance de lésions avides en iode 131 malgré une activité cumulée de 600 mCi d'iode 131, la guérison devenant incertaine à ce stade [1]. Une fois qu'un patient est considéré comme réfractaire, la poursuite du traitement par iode 131 n'est plus indiquée. Idéalement, la TSH doit être freinée à vie en étant inférieure à 0,1 mUI/L.

La survie globale à cinq ans des patients atteints de carcinome thyroïdien réfractaire à l'iode est inférieure à 50 % [3]. Néanmoins, le pronostic de ces patients reste variable et une proportion significative de patients présente une évolution très lente de la maladie, sans apparition de symptômes ou d'impact clinique pendant de nombreuses années. En revanche, les

patients présentant une progression de la maladie en cours de traitement à l'iode 131 ou étiquetés comme réfractaires moins de trois ans après la prise en charge initiale ont un pronostic plus sombre [4]. Néanmoins, il s'agit des cohortes historiques anciennes, car les études plus récentes comme l'étude PRONOSThyC menée dans le cadre du réseau ENDOCANTUTHYREF montrent un pronostic plus favorable avec une survie globale de 74,8 % à cinq ans et 48,1 % à dix ans et une survie médiane de 9,5 ans après le diagnostic de l'état réfractaire probablement du fait d'une amélioration des prises en charge [5].

## Facteurs de risque de cancer thyroïdien réfractaire

Le pronostic du carcinome thyroïdien réfractaire est globalement sombre mais reste très hétérogène, certaines maladies étant possiblement agressives, mais d'autres et de façon fréquente présentant des survies très prolongées avec une maladie indolente non voire très lentement évolutive.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont associés au caractère réfractaire à l'iode tel qu'un âge avancé, une tumeur peu différenciée ou des sous-types histologiques agressifs [6]. De même, une masse tumorale importante [7], un temps de doublement du volume tumoral rapide [8], une fixation intense en TEP au <sup>18</sup>FDG [9] et la présence des mutations somatiques, en particulier de *BRAF* ou de *TERTp* [10], sont associés à un moins bon pronostic.

Enfin, de façon plus récente, il a été montré que l'âge au diagnostic supérieur à 55 ans, l'invasion vasculaire, la présence de métastase synchrone cervicale, pulmonaire et osseuse sont également des facteurs de mauvais pronostic [11].

Ces éléments sont donc très importants à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique. Les formes de carcinome thyroïdien réfractaire non ou peu évolutives bénéficieront d'une simple surveillance espacée, voire éventuellement de traitements locaux sur les lésions à risques et/ou symptomatiques. Dans le cas contraire, une surveillance rapprochée sera nécessaire permettant la mise en place d'un traitement systémique au moment opportun dans les formes de carcinomes thyroïdiens réfractaires métastatiques progressives non accessibles aux traitements locaux.



## Place des traitements locorégionaux

Ainsi, dans les formes de carcinome thyroïdien réfractaire non évolutives, l'attitude privilégiée sera soit une abstention avec surveillance active, soit la discussion d'éventuels traitements locaux dans le cas de lésions à risque de complications locales (soit immédiatement, soit à moyen terme) et/ou symptomatiques. Concernant les lésions cervicales, la chirurgie associée ou non à la radiothérapie cervicale tient toute sa place dans un objectif symptomatique ou de prévention des complications locorégionales notamment neurologiques, avec le risque de trachéostomie permanente qui est un facteur de diminution de la qualité de vie avec dans le même temps une limitation majeure des possibilités thérapeutiques [12,13]. Les lésions stables peuvent relever d'une surveillance, sauf si une évolution locale ultérieure comporte un risque de complications, comme une fistule trachéo-œsophagienne. Si la lésion est non accessible chirurgicalement, une radiothérapie sera à considérer. En effet, les lésions situées dans l'angle trachéo-œsophagien sont particulièrement problématiques, rarement chirurgicales. En cas d'évolution, il y existe un risque d'envahissement trachéal ou œsophagien avec contre-indication relative ou absolue au traitement systémique. De plus, les lésions rapidement progressives relèvent plutôt d'un traitement médical avant un éventuel recours à la chirurgie en cas de stabilisation. Dans le cas particulier des adénopathies cervicales réfractaires à l'iode, sans métastases à distance, une excellente réponse peut être obtenue chez 40 à 100 % des patients, avec un risque de rechute ultérieure estimée à 24 %, un taux de complications de moins de 10 % dont 2 % d'hypoparathyroïdie surajoutée et 0,6 % de nouvelles paralysies récurrentielles [14]. De la même façon, dans les cas de métastases osseuses, une approche chirurgicale peut également être envisagée dans le cas de lésions fracturaires, instables ou douloureuses. Dans les cas bien sélectionnés, un réel bénéfice est à attendre : bon état général, maladie oligométastatique lentement évolutive notamment [15]. La discussion de la stratégie thérapeutique à adopter en cas d'atteinte osseuse sera réalisée en réunion de concertation multidisciplinaire en associant les différentes techniques actuellement disponibles moins invasives telles que la radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique, la radiologie interventionnelle thermo-ablative (radiofréquence, micro-ondes ou cryothérapie), les techniques d'embolisation percutanée ou les techniques de cimentoplastie. Sans rentrer dans cet article sur les avantages ou inconvénients de chaque technique, en fonction de la situation oncologique (douleur par compression, fracture, objectif de réduction tumorale...), il ne faudra pas hésiter à combiner ces différents traitements afin de rechercher une action antitumorale maximale. Dans ces cas particuliers de carcinome thyroïdien réfractaire lentement évolutifs oligométastatiques, les traitements locaux pourront être séquentiels sur de longues semaines avec de réels bénéfices fonctionnels à attendre [16]. Par ailleurs, en présence d'une ou de plusieurs métastases osseuses lytiques, symptomatiques ou à risque de complication, un traitement antirésorptif (par zoledronate ou dénosumab) est indiqué avec les précautions d'usage [17].

Dans les atteintes secondaires extra-osseuses (majoritairement pulmonaires et hépatiques), l'approche reste identique. Même si les études sont peu nombreuses du fait de la rareté de la situation clinique, le taux de contrôle local paraît très satisfaisant, en particulier pour la radiofréquence pulmonaire [18] et la radiothérapie stéréotaxique [19]. De plus, en dehors de l'optimisation du contrôle local, cette approche est également à privilégier afin de retarder l'introduction d'un traitement systémique souvent responsable d'une dégradation de l'état général en raison des effets indésirables induits [16]. Par exemple, des procédures de radiofréquence itérative sur de nombreuses années peuvent être envisageables avec une très bonne tolérance sur du long terme sans altération de la fonction respiratoire [20].

Enfin, dans les cas particuliers des métastases cérébrales, celles-ci devront bénéficier d'un traitement si possible optimal avec de réelles possibilités de survie longue, notamment dans les formes oligométastatiques lentement évolutives [21]. Le type de traitement dépendra du nombre et de la localisation des lésions secondaires. La radiothérapie encéphalique *in toto* sera à privilégier dans les atteintes multiples disséminées. La radiothérapie stéréotaxique sera à envisager dans les cas de formes plus limitées (idéalement moins de cinq lésions de moins de 2 cm) [22]. Bunevicius *et al.* ont récemment montré une très bonne tolérance et efficacité de la radiothérapie stéréotaxique avec un taux de contrôle local de plus de 94 % (surtout quand le nombre de lésions secondaires est inférieur à deux avec état général conservé) avec des survies comprises entre trois et 58 mois (moyenne quatorze mois) [23]. De plus, lors de la mise en place d'un traitement systémique (surtout dans les cas d'utilisation des traitements antiangiogéniques), la recherche et le traitement de métastases cérébrales sont souhaitables afin d'éviter tout remaniement hémorragique sous traitement.

## Quand débiter le traitement systémique ?

Entre 2013 et 2015, plusieurs inhibiteurs multikinases ciblant le VEGFR ont été développés. Ainsi, le sorafénib d'une part et le lenvatinib d'autre part ont pu être utilisés en routine clinique. Cependant, aucune de ces deux études n'a montré un bénéfice en termes de survie globale, mais une prolongation de la survie sans progression au prix d'effets secondaires potentiellement importants, communs aux anti-VEGFR et impactant nettement la qualité de vie.

Cependant, les carcinomes thyroïdiens réfractaires représentent une population très hétérogène avec des profils évolutifs très variables avec des formes métastatiques indolentes sur de très nombreuses années.

L'introduction d'un traitement systémique constitue rarement une urgence et sa mise en place peut être retardée de quelques semaines, laissant le temps d'optimiser la prise en charge globale du patient afin de prévenir au mieux les effets secondaires.

Pour les formes de carcinome thyroïdien réfractaire de faible volume non évolutives, l'abstention thérapeutique

et la surveillance restent la règle. Dans les cas des maladies avec fort volume tumoral ou progressives de façon significative sur six à douze mois, l'indication d'un traitement systémique est généralement retenue. Les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour définir un algorithme précis afin de déterminer le moment idéal pour introduire un traitement systémique. Cette décision doit être individualisée (adaptée à l'âge du patient, les comorbidités et la situation oncologique) et actée en réunion de concertation pluridisciplinaire par des médecins experts en oncologie endocrinienne, après discussion avec le patient. La rapidité évolutive (comme un temps de doublement inférieur à un an du volume tumoral des deux principales métastases pulmonaires) et la masse tumorale restent les deux éléments essentiels à prendre en compte dans la décision de traitement [24,25]. Une augmentation des taux sériques de thyroglobuline, marqueur tumoral du cancer thyroïdien différencié, en l'absence de progression radiologique évidente, n'est pas un argument pour débiter un traitement systémique. En revanche, le temps de doublement de la thyroglobuline peut être utilisé pour guider la fréquence de suivi de l'imagerie.

Enfin, avec le développement plus récent des thérapies ciblant les altérations moléculaires de *BRAF*, *RET*, *NTRK*, *ALK*, les critères d'introduction des traitements systémiques doivent rester les mêmes que pour les inhibiteurs de tyrosine kinase. Le génotypage tumoral réalisé sur la tumeur primitive thyroïdienne ou sur du tissu métastatique peut être demandé dès connaissance du statut réfractaire.

Les recommandations de l'ESMO résument les différentes situations de prise en charge du carcinome thyroïdien réfractaire métastatique (figure 1) [24].

### Traitements systémiques du carcinome thyroïdien réfractaire par inhibiteurs multikinases

Les inhibiteurs de kinase ciblant les voies de l'angiogenèse dont le VEGFR constituent la classe thérapeutique d'intérêt majeur pour le traitement du carcinome thyroïdien réfractaire (tableau 1). Trois inhibiteurs de tyrosine kinase (le sorafénib, le lenvatinib, le

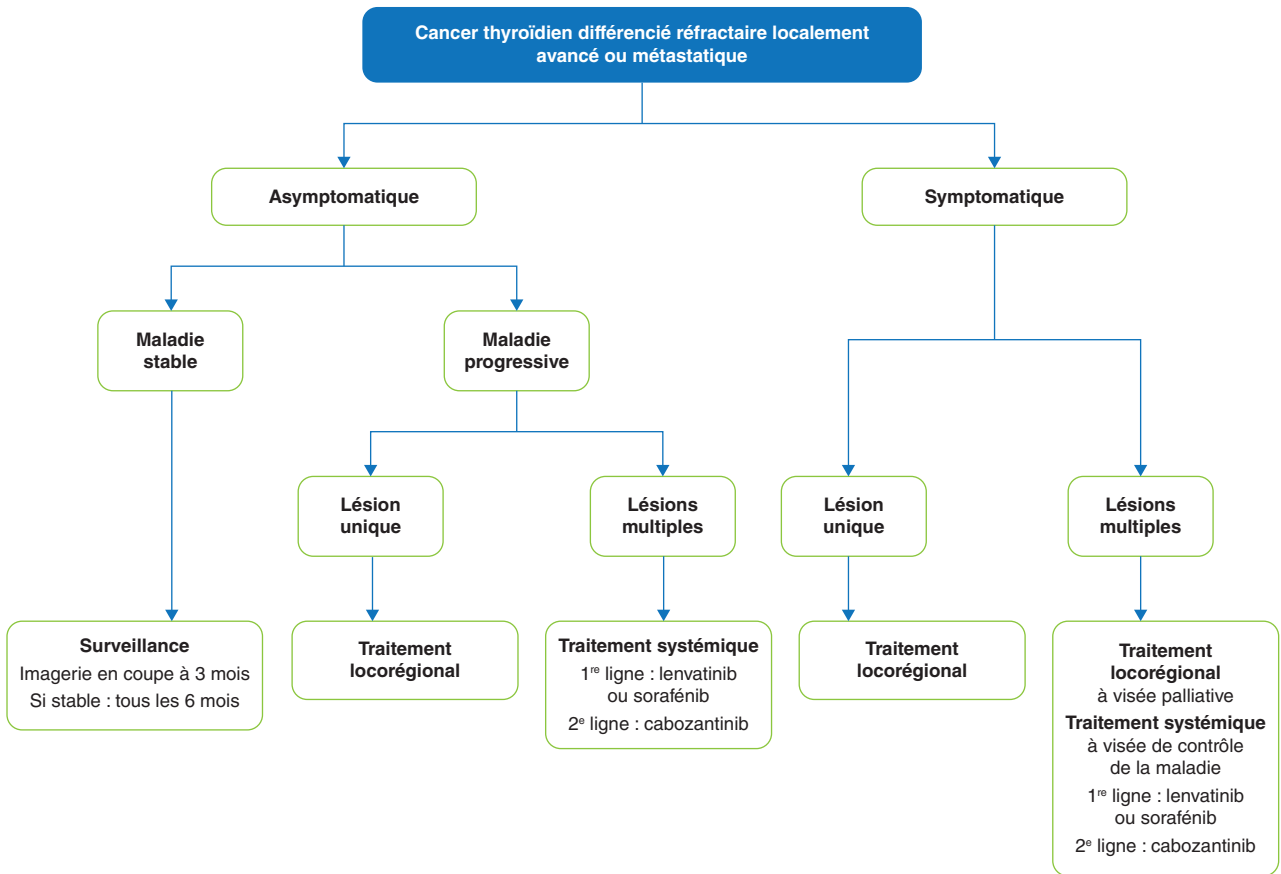


FIGURE 1  
Algorithme de prise en charge du carcinome thyroïdien réfractaire localement évolué ou métastatique, d'après les recommandations de l'ESMO de 2019.

cabozantinib) ont prouvé leur efficacité lors d'études de phase III, menées en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo [26-28]. Ces molécules bénéficient d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) et d'un remboursement en France pour le traitement du carcinome thyroïdien réfractaire localement avancé ou métastatique relevant d'un traitement systémique. Des résultats thérapeutiques intéressants ont également été obtenus avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques ou des inhibiteurs de protéines spécifiques (BRAF, MEK, RET, etc.) évalués soit dans des études de phase précoce ou rétrospectives, soit à l'occasion d'essais basket adaptés au profil moléculaire de la tumeur [29-32].

Le sorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR, PDGFR, RET, KIT et BRAF. Il a été approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2013 et en Europe en 2014, après l'essai DECISION [26]. Cette étude a inclus 417 patients atteints de carcinome thyroïdien réfractaire recevant le sorafénib 400 mg deux fois par jour ( $n = 207$ ), ou un placebo ( $n = 210$ ). Les patients sous sorafénib ont eu une survie sans progression significativement plus longue (10,8 mois) que ceux du groupe placebo (5,8 mois). On ne pouvait juger du bénéfice sur la survie globale car un *crossover* était possible. Le taux de réponse objective était de 12,2 % dans le groupe sorafénib contre 0,5 % dans le groupe placebo, et il s'agissait toujours de réponses partielles. Les effets indésirables comportaient le syndrome main-pied (76,3 %), des diarrhées (68,6 %), une alopecie (67,1 %), des éruptions cutanées (50,2 %), de la fatigue (49,8 %) et de l'hypertension (HTA) (40,6 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 37,2 % des patients recevant le sorafénib contre 26,3 % dans le groupe placebo.

Le lenvatinib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase multicible qui a été approuvé par la FDA en 2015 et en Europe la même année pour le traitement du carcinome thyroïdien réfractaire. Il est actif contre VEGFR, FGFR, PDGFR, RET et c-KIT. L'essai SELECT publié en 2015 a randomisé 261 patients ayant reçu du lenvatinib initié à 24 mg par jour et 131 patients ayant reçu un placebo [27]. La survie médiane sans progression était de 18,3 mois chez les patients traités par lenvatinib, contre 3,6 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse objective était de près de 65 % des patients dans le groupe lenvatinib contre 1,5 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables étaient quasi constants, présents chez 97,3 % des patients, notamment l'hypertension (67,8 %), la diarrhée (59,4 %), la fatigue (59 %), la perte de poids et les nausées. Près de 60 % des patients du groupe placebo ont également présenté un effet indésirable. Les effets indésirables de grade 3-4 du groupe lenvatinib étaient l'hypertension (42 %), la diarrhée (8 %), la perte de poids (10 %) et la protéinurie (10 %). Six décès ont été considérés comme liés au médicament. Quatre-vingt-deux pour cent des patients ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets secondaires, 67,8 % ont dû réduire la posologie du lenvatinib et 14 % ont dû arrêter le traitement en raison d'effets secondaires graves. En pratique, la plupart des patients ne tolèrent pas une dose de 24 mg et réduisent la posologie à 18 ou 20 mg par jour ou parfois en dessous.

Le cabozantinib est un inhibiteur multikinase actif contre VEGFR, AXL, MET, RET et MET. Évalué dans l'essai de phase III COSMIC-311 contre placebo en tant que traitement de deuxième ou de troisième ligne chez 187 patients avec carcinome thyroïdien réfractaire, il apporte un bénéfice avec une survie sans progression de onze mois *versus* 1,9 mois pour le groupe placebo. Il est autorisé en Europe dans cette indication depuis 2022. Le cabozantinib était donné initialement à 60 mg une fois par jour ( $n = 125$ ) mais une réduction de dose pour effets indésirables a été nécessaire chez 56 % des patients (*versus* 5 % dans le groupe placebo) [28,33]. Les effets indésirables sous cabozantinib étaient la diarrhée (51 %), le syndrome main-pied (45 %), la fatigue (27 %), la perte de poids (47 %) et l'HTA (28 %). Il y avait 57 % d'effets indésirables de grade 3-4 et 4,8 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un évènement indésirable.

Trois autres inhibiteurs de tyrosine kinase oraux, l'apatinib, le donafenib et l'anlotinib, se sont révélés efficaces lors d'essais de phase III ou IIb contre placebo menés plus récemment en Chine dans le carcinome thyroïdien réfractaire en première ou deuxième ligne [34-36]. Ces molécules ne sont pas disponibles en Europe à ce jour.

Plusieurs autres inhibiteurs de tyrosine kinase approuvés pour le traitement d'autres cancers se sont révélés actifs contre le carcinome thyroïdien réfractaire au cours d'essais cliniques prospectifs (majoritairement de phase II). Il s'agit notamment du sunitinib, du pazopanib, de l'axitinib et du vandétanib (*tableau I*). La chimiothérapie quant à elle est inefficace et n'est pas habituellement proposée pour traiter un cancer thyroïdien différencié métastatique.

## Traitements systémiques orientés par une signature moléculaire (*tableau I*)

Les avancées en séquençage moléculaire ont considérablement approfondi la compréhension des mécanismes oncogéniques dans les cancers thyroïdiens. Deux voies de signalisation majeures, la voie *RAS-RAF-MEK-MAPK/ERK* et la voie *PI3K-AKT-mTOR* sont impliquées dans la différenciation et la prolifération thyroïdienne. Les mutations *BRAF* représentent environ 60 % des altérations moléculaires identifiées, suivies des mutations *RAS* (13 %, principalement *N-RAS* > *H-RAS* > *K-RAS*) et des réarrangements chromosomiques impliquant des kinases telles que *RET*, *NTRK*, et *ALK* (15 %). Environ 13 % des cas restent à ce jour sans mutation conductrice identifiable. Ces mutations *drivers* mutuellement exclusives s'associent à des mutations additionnelles, le tout affectant l'expression de gènes cruciaux pour le métabolisme de l'iode, comme le gène du symporteur sodium-iodure (*NIS*), canal protéique permettant l'entrée de l'iodure dans la cellule thyroïdienne. Ces mutations entraînent donc une résistance à l'iode 131 et participent à la dédifférenciation des cellules thyroïdiennes. Toutes ces mutations n'ont pas le même impact sur l'activation de la voie MAP-Kinase, et donc sur le degré de perte de différenciation thyroïdienne (mutation *BRAF* > protéine de fusion > mutation

RAS) [36]. Dans le cadre des cancers différenciés avancés de la thyroïde, réfractaires à l'iode, le ciblage de ces anomalies par des inhibiteurs de kinase spécifique semble être une piste

thérapeutique séduisante avec l'avantage de bloquer le *driver* oncogénique pour obtenir une meilleure réponse clinique tout en limitant les effets indésirables.

TABLEAU I  
Synthèse des principaux essais cliniques dans le cancer thyroïdien réfractaire à l'iode.

Agent	Cibles moléculaires	Essai	Population	SSP (mois)	Taux de réponse	Validation
Sorafénib (DECISION)	VEGFR, FGFR, c-KIT, PDGFR, RET, BRAF	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 417), 1 <sup>re</sup> ligne Sorafénib <i>versus</i> placebo	10,8 <i>versus</i> 5,8	12 %	FDA, EMA
Lenvatinib (SELECT)	VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 392), 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> ligne (25 %) Lenvatinib <i>versus</i> placebo	Naïfs 18,7 <i>versus</i> 3,6 Prétraités 15,1 <i>versus</i> 3,6	65 %	FDA, EMA
Cabozantinib (COSMIC-311)	RET, VEGFR, c-MET, KIT, FLT4	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 187), 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne Cabozantinib <i>versus</i> placebo	Prétraités 11 <i>versus</i> 1,9	15 %	FDA, EMA
Donafénib (DIRECTION)	Raf/MEK/ERK, VEGFR, PDGFR	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 191) <i>versus</i> placebo, 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> ligne (18 %) Donafénib <i>versus</i> placebo	12,9 <i>versus</i> 6,4	23 %	Étude menée en Chine
Apatinib (REALITY)	VEGFR, PDGFR, c-KIT, SRC	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 92) <i>versus</i> placebo 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> ligne (9 %) Apatinib <i>versus</i> placebo	22,2 <i>versus</i> 4,5	54 %	Étude menée en Chine
Anlotinib (NCT02586337)	VEGFR, c-Kit, PDGFR, FLT3	Randomisé Phase IIb	CTD ( <i>n</i> = 113) <i>versus</i> placebo	40,5 <i>versus</i> 8,4	59 %	Approuvé en Chine
Pazopanib (NCT00625846) PAZOTHYR	VEGFR, PDGFR	Phase II Phase II	1 <sup>re</sup> , 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne 1 <sup>re</sup> , 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne	11,7 Intermittent 5,7 <i>versus</i> continu 9,2	49 % 36 %	Non validé
Vandétanib (NCT01876784)	VEGFR, EGFR, RET	Randomisé Phase III	CTD ( <i>n</i> = 238) <i>versus</i> placebo	10 <i>versus</i> 5,7	5 %	Non validé
Axitinib (NCT00389441)	VEGFR	Phase II	1 <sup>re</sup> , 2 <sup>e</sup> ligne (anthracyclines)	16	35 % (CTD + CMT)	Non validé
Sunitinib (NCT00519896)	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Phase II	1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> ligne	8	23 % (CTD + CMT)	Non validé
Selpercatinib (LIBRETTO 001)	RET	Ouvert Phase I/II	Cohortes multituumeurs Cohorte CTD ( <i>n</i> = 34)	Naïfs 100 % à 1 an Prétraités 69 % à 1 an	Naïfs 92 % Prétraités 77 %	FDA, EMA
Pralsétinib (ARROW)	RET	Ouvert Phase I/II	Cohortes multituumeurs Cohorte CTD ( <i>n</i> = 22)	25	91 %	FDA
Larotrectinib (LOXO-TRK-14001, SCOUT, NAVIGATE)	TRKA, TRKB, TRKC	Ouvert Phase I/II	Cohortes multituumeurs Cohorte CTD ( <i>n</i> = 22)	100 % à 1 an 84 % à 2 ans	86 %	FDA, EMA
Entrectinib (ALKA, STARTRK-1/2)	TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, ALK	Ouvert Phase I/II	Cohortes multituumeurs Cohorte CTD ( <i>n</i> = 5)	11 (toutes cohortes)	20 %	FDA, EMA

TABLEAU I

## Synthèse des principaux essais cliniques dans le cancer thyroïdien réfractaire à l'iode. (Suite)

Agent	Cibles moléculaires	Essai	Population	SSP (mois)	Taux de réponse	Validation
Dabrafénib Dabra + tramétinib (NCT01723202)	<i>BRAF</i> <i>BRAF + MEK</i>	Ouvert Phase II	CTD ( <i>n</i> = 53), dabra <i>versus</i> dabra + tramétinib	10,7 <i>versus</i> 15,1	35 % <i>versus</i> 30 %	FDA (bithérapie)
Vemurafénib (NCT01286753)	<i>BRAF</i>	Ouvert Phase II	CTD ( <i>n</i> = 51), 1 <sup>re</sup> ligne <i>versus</i> 2 <sup>e</sup> ligne	18 <i>versus</i> 9	39 % <i>versus</i> 27 %	Non validé
Dabra + tramétinib ( <i>BRAF</i> +) ou tramétinib ( <i>RAS</i> +) 6 sem + iode 131 (MERAIODE)	<i>BRAF + MEK</i> <i>MEK</i>	Phase II	CTD ( <i>n</i> = 24 <i>BRAF</i> muté, redifférenciation 65 %)	82 % à 1 an 68 % à 2 ans	38 %	FDA (bithérapie)
Tramétinib 3 sem + iode 131 ou dabra + tramétinib 3 sem + iode 131 (NCT04619316)			CTD ( <i>n</i> = 11 <i>RAS</i> muté, redifférenciation 44 %)	60 % à 1 an 40 % à 2 ans	20 %	Non validé
Encorafénib + binimetinib (JRCT2011200018)	<i>MEK</i> <i>BRAF + MEK</i>	Phase II	CTD ( <i>n</i> = 20, redifférenciation 35 %)	Pas de données	10 % (avant I <sup>131</sup> ) 14 %	FDA (bithérapie)
	<i>BRAF + MEK</i>	Phase II	CTD ( <i>n</i> = 17) ATC ( <i>n</i> = 5)	79 % à 1 an 75 % à 1 an	47 % 80 %	Étude menée au Japon

CTD : cancer thyroïdien différencié ; SSP : survie sans progression ; FDA : Food and Drug Administration ; EMA : European Medicines Agency ; AMM : autorisation de mise sur le marché délivrée en France par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) ; ATC : cancer anaplasique de la thyroïde ; CMT : cancer médullaire de la thyroïde.

## Inhibiteurs sélectifs de tyrosine kinase

Chez les patients réfractaires mutés *BRAF*, le dabrafénib (anti-*BRAF*) seul ou en combinaison avec tramétinib (anti-*MEK*) a été testé chez 53 patients avec un taux de réponse partielle de 35 % pour le dabrafénib seul et de 30 % pour la combinaison avec tramétinib [37]. Plus récemment, l'association binimetinib (anti-*MEK*) + encorafénib (anti-*BRAF*) a été évaluée dans une étude multicentrique de phase II impliquant dix-sept patients. Le taux de réponse objective observé était de 47,1 %, avec une survie sans progression à douze mois de 78,8 % [38].

Chez les patients réfractaires dont la tumeur présente une fusion *RET*, le selpercatinib (anti-*RET* sélectif) a reçu une AMM européenne en deuxième ligne après les inhibiteurs multikinases (lenvatinib ou sorafénib) sur les résultats de l'essai LIBRETTO-001, évaluant une cohorte de 24 patients et retrouvant des taux de réponse objective supérieurs à 80 % et des réponses durables au-delà de six mois, et ce indépendamment des sous-types histologiques ou des partenaires de fusion *RET* [39]. Mais ce traitement n'est actuellement pas remboursé en France dans cette indication. Le praseltinib (autre anti-*RET* sélectif), bien qu'approuvé par la FDA, n'a pas reçu d'AMM en Europe, le laboratoire ayant retiré sa demande d'autorisation.

Les altérations du gène *NTRK* dans les cancers thyroïdiens réfractaires représentent d'autres cibles thérapeutiques potentielles. Les inhibiteurs de *NTRK*, larotrectinib et entrectinib ont obtenu une AMM européenne pour le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion du

gène *NTRK*. Cependant, ces traitements ne sont actuellement pas remboursés en France. L'approbation du larotrectinib repose sur une analyse groupée de trois essais cliniques multicentriques et ouverts, incluant 55 patients atteints de tumeurs solides métastatiques présentant une fusion du gène *NTRK*, dont 22 atteints de cancer thyroïdien. Un taux de réponse objective de 79 % a été observé chez ces patients [40]. L'entrectinib a, quant à lui, reçu une AMM européenne sur la base d'une étude basket comprenant 54 patients avec dix types tumoraux distincts dont une cohorte de cinq cas de carcinome thyroïdien réfractaire présentant une réponse objective de 42,9 % [41].

## Redifférenciation et restauration de la captation de l'iode 131

Par ailleurs, les thérapies ciblées peuvent servir d'outil pour restaurer la captation de l'iode radioactif dans les cancers thyroïdiens avancés et réfractaires. Ce processus de redifférenciation suit une stratégie en deux étapes : une phase de traitement séquentiel par thérapie ciblée, suivie d'une administration d'iode 131 une fois la captation rétablie. Cette approche thérapeutique innovante a fait l'objet d'évaluations dans plusieurs études de phase II.

Le dabrafénib (inhibiteur de *BRAF*), administré pendant 25 jours à dix patients mutés *BRAF*, a permis de restaurer la captation de l'iode 131 chez 60 % des patients, rendant possible l'administration de 150 mCi d'iode 131. À trois mois, il existait une réponse partielle et une stabilité lésionnelle chez respectivement 33 et 40 % des patients traités [42]. Dans un autre schéma thérapeutique, l'association tramétinib (anti-*MEK*) et dabrafénib

(anti-BRAF) proposée pendant 21 jours à six patients mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* a permis l'administration de 300 mCi d'iode 131 chez 33 % des patients, avec une réponse partielle observée chez 14 % entre trois et douze mois [43]. L'association tramétinib et dabrafénib a également été évaluée dans une autre étude française du réseau TUTHYREF avec un *design* différent. La double thérapie ciblée a été donnée à 24 patients mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* pendant 42 jours, suivie par l'administration de 150 mCi d'iode 131 à J35 chez tous les patients, indépendamment de la restauration de la captation de l'iode. On note une restauration de la captation d'iode chez 95 % des patients et un taux de réponse partielle à six mois de 38 % [44]. En revanche, chez les dix patients mutés *RAS*, traités par tramétinib seul et irradiation indépendamment de la captation selon le même schéma, les résultats étaient moins convaincants, avec une restauration de la captation d'iode chez 60 % et un taux de réponse partielle de 20 % à six mois [45]. Par analogie, un schéma identique a été utilisé chez une patiente de 64 ans présentant un cancer papillaire de la thyroïde métastatique, réfractaire à l'iode, en progression sous lenvatinib, avec mutation *NTRK*, et a permis de restaurer une captation significative de l'iode 131 en seulement trois semaines [46]. Ce résultat ouvre la voie à l'exploration de nouveaux protocoles de redifférenciation.

### Immunothérapie dans le carcinome thyroïdien réfractaire

Enfin, les données préliminaires sur l'immunothérapie en monothérapie dans le carcinome thyroïdien réfractaire montrent un faible taux de réponse, sauf en présence de facteurs prédictifs de réponse tels qu'une charge mutationnelle tumorale élevée, un profil *MSI-high*, un déficit des gènes de réparation des mésappariements, ou une richesse en structures lymphoïdes tertiaires, et dans ces cas, l'immunothérapie pourrait être envisagée, de préférence dans le cadre d'un essai clinique [47].

### Accompagner le patient sous inhibiteurs de tyrosine kinase : gestion des effets indésirables et adaptation de dose

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont donnés au long cours parfois pour des années. Il est donc crucial de gérer les effets secondaires de manière efficace et proactive par l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage immédiat, prendre en compte le point de vue du patient qui doit s'attendre à une altération de la qualité de vie sous traitement alors même qu'il n'a pas ou peu de retentissement clinique du cancer [48]. Parmi les effets secondaires les plus fréquents figurent l'hypertension, les atteintes cutanéomuqueuses dont la mucite et le syndrome main-pied, divers troubles digestifs comme la diarrhée, la fatigue, la perte d'appétit et l'amaigrissement. Les effets indésirables graves liés aux inhibiteurs de tyrosine kinase sont la perforation gastro-intestinale, la fistule trachéale ou œsophagienne, les événements thromboemboliques et cardiovasculaires, les hémorragies et le retard de cicatrisation de plaies. Les effets indésirables les plus graves semblent survenir au début du traitement.

Pour minimiser les effets indésirables, on conseille une hygiène buccale rigoureuse, une automesure tensionnelle et un suivi cardiologique, la prescription de ralentisseurs du transit et d'antispasmodiques en cas de diarrhée et de douleurs abdominales, le soutien nutritionnel en cas d'anorexie et de perte de poids, l'application des traitements locaux pour le syndrome main pied avec un suivi dermatologique si nécessaire. Pris en charge correctement, les effets secondaires sont mieux tolérés et deviennent gérables par le patient au fur et à mesure de la mise en place de l'accompagnement thérapeutique. Néanmoins, il faut souvent se résoudre à une adaptation de la dose d'inhibiteur de tyrosine kinase lorsque les traitements symptomatiques sont insuffisants, soit par la désescalade thérapeutique [49], soit en proposant un schéma avec pause thérapeutique [50]. Chez les patients âgés ou avec des comorbidités significatives, on peut aussi choisir de prescrire un inhibiteur de tyrosine kinase donnant moins d'effets indésirables sévères. Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'angiogenèse, il semble que le pazopanib soit la molécule la mieux tolérée [51].

Enfin, le profil de toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant sélectivement BRAF, RET ou NTRK étant meilleur que celui des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGF (moindre diminution de dose, moins d'arrêts pour toxicité, moins d'effets indésirables en général et moins d'effets indésirables sévères) [29-32], ils sont une option thérapeutique possible chez les patients éligibles et en particulier s'il s'agit d'un patient fragile avec contre-indication aux antiangiogéniques. Si ces médicaments sont approuvés par la FDA, ils ne disposent pas d'une AMM et d'un remboursement en France. L'accès à ces médicaments est donc conditionné par l'existence d'essais thérapeutiques dédiés ou la possibilité d'une prescription à titre compassionnel.

### Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique doit être définie au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des carcinomes thyroïdiens réfractaires ([www.tuthyref.com/fr/](http://www.tuthyref.com/fr/)). La *figure 2* résume l'algorithme décisionnel de la prise en charge du carcinome thyroïdien réfractaire pour l'indication et le choix des différentes thérapies ciblées selon les référentiels du réseau TUTHYREF à paraître.

Seuls le sorafénib et le lenvatinib sont validés pour le traitement de première ligne du carcinome thyroïdien réfractaire grâce à des essais cliniques de fort niveau de preuve. Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant directement le sorafénib au lenvatinib dans le traitement du carcinome thyroïdien réfractaire. Néanmoins, pris séparément, le taux de réponse objective dans chaque étude était de 12 % avec le sorafénib et de 65 % avec le lenvatinib, des résultats qui se vérifient également dans la pratique courante. Les patients en progression sous sorafénib ou lenvatinib peuvent bénéficier de la prescription de cabozantinib en deuxième ligne ou troisième ligne. Lorsque le lenvatinib a été utilisé comme traitement de deuxième ligne du carcinome thyroïdien réfractaire en vie réelle, aucune différence significative n'a été observée chez les patients ayant reçu du lenvatinib en première ligne (survie

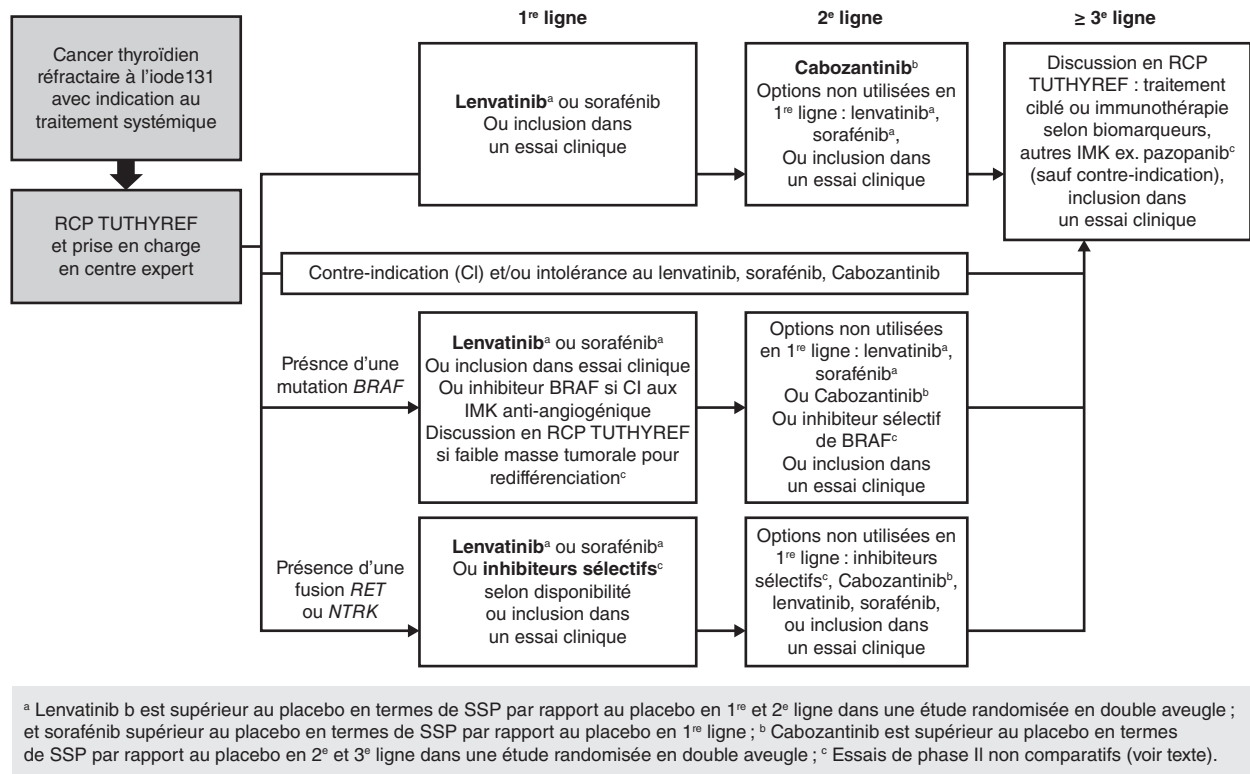


FIGURE 2  
Stratégie thérapeutique pour la prise en charge systémique du cancer thyroïdien réfractaire à l'iode 131 selon le réseau TUTHYREF.

sans progression à 18,7 mois) ou en deuxième ligne et au-delà (survie sans progression à 15,1 mois) [52]. Le lenvatinib est donc également une option possible de deuxième ligne pour les patients ayant reçu du sorafénib en première intention.

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques ont montré une certaine efficacité dans des essais plus modestes. Ils peuvent être utilisés sur proposition de la réunion de concertation pluridisciplinaire selon les cas et notamment selon leur profil de tolérance potentiellement plus favorable (comme le pazopanib) chez des patients fragiles.

En présence d'une mutation *driver*, la séquence optimale pour l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase et des inhibiteurs de kinase sélectifs dans le traitement des carcinomes thyroïdiens réfractaires reste indéterminée en raison des données disponibles encore limitées. L'accès aux inhibiteurs de tyrosine kinase sélectifs est aussi influencé par la réglementation spécifique de chaque pays et à l'existence d'éventuels essais cliniques, d'où l'intérêt de discuter du choix thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée.

## Conclusion

Malgré des progrès remarquables en une décennie, la prescription des thérapies ciblées disponibles dans le cancer

de la thyroïde se heurte toujours à deux grandes limites : le développement d'une résistance après quelques mois ou années d'exposition aux inhibiteurs de tyrosine kinase et la survenue d'effets indésirables de gestion délicate ou bloquants qui conduisent à l'arrêt ou à la baisse de dose du médicament.

Une illustration des évolutions indiscutables de la cancérologie thyroïdienne en France est la formalisation d'un réseau national de soins dédié au carcinome thyroïdien réfractaire ([www.tuthyref.com/fr/](http://www.tuthyref.com/fr/)), permettant d'harmoniser la prise en charge des patients sur tout le territoire et l'accès facilité à l'analyse moléculaire *via* le plan France génomique qui permet d'aborder le traitement personnalisé sur la base du profil génétique tumoral. Les perspectives thérapeutiques nouvelles viendront à la fois d'une meilleure compréhension du rôle des mutations dans l'oncogenèse thyroïdienne et de l'application de découvertes génétiques et thérapeutiques provenant d'autres tumeurs solides.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

## Références

- [1] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- [3] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356-8.
- [4] Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist* 2016;21(1):50-8.
- [5] Sagnella A, Lasolle H, Godbert Y, Do Cao C, Drui D, Hescot S, et al. Pronosthyc: Prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer with distant metastases, a multicentric study from the French ENDOCAN-TUTHYREF Network. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024;85(5):387-8.
- [6] Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113(1):48-56.
- [7] Ciappuccini R, Heutte N, Lasne-Cardon A, Saguët-Rysanek V, Leroy C, Le Hénaff V, et al. Tumor burden of persistent disease in patients with differentiated thyroid cancer: correlation with postoperative risk-stratification and impact on outcome. *BMC Cancer* 2020;20:765.
- [8] Sabra MM, Sherman EJ, Tuttle RM. Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer* 2017;123(15):2955-64.
- [9] Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, 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(2):498-505.
- [10] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, Vinagre J, Martins MJ, Costa G, et al. TERT, BRAF, and NRAS in Primary Thyroid Cancer and Metastatic Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):1898-907.
- [11] Schubert L, Mbekwe-Yepnang AM, Wassermann J, Braik-Djellal Y, Jaffrelot L, Pani F, et al. Clinico-pathological factors associated with radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma status. *J Endocrinol Invest* 2024;47(6):1573-81.
- [12] Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck* 2014;36(10):1379-90.
- [13] Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, Chiang FY, Dralle H, Schneider R, et al. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 2018;128(3):S18-27.
- [14] Lamartina L, Borget I, Mirghani H, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Bidault F, et al. Surgery for Neck Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):1020-31.
- [15] Nervo A, Ragni A, Retta F, Gallo M, Piovesan A, Liberini V, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest* 2021;44(3):403-19.
- [16] Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8(5):227-45.
- [17] Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 2020;31(12):1650-63.
- [18] Cazzato RL, Bonichon F, Buy X, Godbert Y, de Figueiredo BH, Pointillart V, et al. Over ten years of single-institution experience in percutaneous image-guided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(9):1247-55.
- [19] Lancellotta V, Fanetti G, Monari F, Mangoni M, Mazzarotto R, Tagliaferri L, et al. Stereotactic radiotherapy (SRT) for differentiated thyroid cancer (DTC) oligometastases: an AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) systematic review. *Radiol Med* 2022;127(6):681-9.
- [20] Crombé A, Buy X, Godbert Y, Alberti N, Kind M, Bonichon F, et al. 23 Lung Metastases Treated by Radiofrequency Ablation Over 10 Years in a Single Patient: Successful Oncological Outcome of a Metastatic Cancer Without Altered Respiratory Function. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(12):1779-84.
- [21] Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau AL, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 2014;24(2):270-6.
- [22] Fanous AA, Prasad D, Mathieu D, Fabiano AJ. Intracranial stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg Sci* 2019;63(1):61-82.
- [23] Bunevicius A, Fribance S, Pikis S, Lee JYK, Buch LY, Moran M, et al. Stereotactic Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer Brain Metastases: An International, Multi-center Study. *Thyroid* 2021;31(8):1244-52.
- [24] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [25] Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(4):529-37.
- [26] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
- [27] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
- [28] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126-38.
- [29] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
- [30] Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1261-73.
- [31] Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multi-center Trial. *Thyroid* 2022;32(10):1184-92.
- [32] Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, Taylor MH, Schuler M, Zhu VW, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid* 2024;34(1):26-40.
- [33] Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer* 2022;128(24):4203-12.



- [34] Lin Y, Qin S, Li Z, Yang H, Fu W, Li S, et al. Apatinib vs Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic, Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(2):242-50.
- [35] Lin Y, Qin S, Yang H, Shi F, Yang A, Han X, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Phase III Trial of Donafenib in Progressive Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(15):2791-9.
- [36] Chi Y, Zheng X, Zhang Y, Shi F, Cheng Y, Guo Z, et al. Anlotinib in Locally Advanced or Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29(20):4047-56.
- [37] Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in *BRAF*-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid* 2022;32(10):1184-92.
- [38] Tahara M, Kiyota N, Imai H, Takahashi S, Nishiyama A, Tamura S, et al. A Phase 2 Study of Encorafenib in Combination with Binimetinib in Patients with Metastatic *BRAF*-Mutated Thyroid Cancer in Japan. *Thyroid* 2024;34(4):467-76.
- [39] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
- [40] Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2022;186(6):631-43.
- [41] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82.
- [42] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028-35.
- [43] Weber M, Kersting D, Riemann B, Brandenburg T, Führer-Sakel D, Grünwald F, et al. Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition (ERRITI): A Single-Center Prospective Two-Arm Study. *Clin Cancer Res* 2022;28(19):4194-202.
- [44] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and <sup>131</sup>I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory *BRAF* p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(13):2401-9.
- [45] Leboulleux S, Benisvy D, Taieb D, Attard M, Bournaud C, Terroir-Cassou-Mounat M, et al. MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and <sup>131</sup>I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory *RAS* Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26 juill 2023;33(9):1124-9.
- [46] Groussin L, Clerc J, Huillard O. Larotrectinib-Enhanced Radioactive Iodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(17):1686-7.
- [47] Oh DY, Algazi A, Capdevila J, Longo F, Miller W, Chun Bing JT, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer* 2023;129(8):1195-204.
- [48] Flannery MA, Culakova E, Canin BE, Peppone L, Ramsdale E, Mohile SG. Understanding Treatment Tolerability in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(19):2150-63.
- [49] Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2019;46(1):57-64.
- [50] Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61-8.
- [51] Van Nguyen T, Hamdan D, Falgarone G, Do KH, Van Le Q, Pamoukdjian F, et al. Anti-Angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Toxicities Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Target Oncol* 2024;19(4):533-45.
- [52] Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699-704.

# Quelles avancées dans la prise en charge du carcinome anaplasique de la thyroïde en 2024 ?

Arnaud Jannin<sup>1,2</sup>, Alexandre Lugat<sup>3,4,5</sup>, Alexandre Escande<sup>6</sup>, Yann Godbert<sup>7</sup>, Johanna Wasserman<sup>8</sup>, Christine Do Cao<sup>2</sup>, Julien Hadoux<sup>9</sup>

1. Université de Lille, CNRS, Inserm, CHU de Lille, UMR9020-U1277 – CANTHER – Hétérogénéité, Plasticité et Résistance aux Thérapies des Cancers, F-59000 Lille, France
2. CHU de Lille, Département d'endocrinologie, de diabétologie et de métabolisme, F-59000, Lille, France
3. Département d'oncologie médicale, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France
4. Département de médecine nucléaire, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France
5. Centre de recherche sur le cancer CRCI2NA, Université de Nantes, Inserm UMR1307, CNRS-ERL6075, 44000 Nantes, France
6. Service de radiothérapie, Centre Leonard-de-Vinci, 59187 Deuchy, France
7. Institut Bergonié, Nuclear Medicine Department, 30003 Bordeaux, France
8. Service d'oncologie médicale, Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) Sorbonne université, 75013 Paris, France
9. Département d'imagerie, Service d'oncologie endocrinienne, Gustave-Roussy, Villejuif, F-94805, France

## Correspondance :

**Alexandre Lugat**, Département d'oncologie médicale, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France.

[alexandre.lugat@chu-nantes.fr](mailto:alexandre.lugat@chu-nantes.fr)

**Arnaud Jannin**, CHU de Lille, Département d'endocrinologie, de diabétologie et de métabolisme, F-59000, Lille, France.

[Arnaud.JANNIN@chu-lille.fr](mailto:Arnaud.JANNIN@chu-lille.fr)

**Julien Hadoux**, Département d'imagerie, Service d'oncologie endocrinienne, Gustave-Roussy, Villejuif, F-94805, France.

[Julien.hadoux@gustaveroussy.fr](mailto:Julien.hadoux@gustaveroussy.fr)

## Mots clés

Carcinome  
anaplasique  
de la thyroïde  
BRAF<sup>V600E</sup>  
Dabrafénib  
Tramétinib  
Immunothérapies

## ■ Résumé

Les carcinomes anaplasiques de la thyroïde correspondent à une forme rare et indifférenciée de cancer thyroïdien. Leur pronostic est sombre avec une survie globale médiane de quatre à dix mois mais tend à s'améliorer ces dernières années grâce au recours plus systématique aux tests moléculaires et aux thérapies ciblées associées à l'immunothérapie ainsi qu'à la mise en place de prises en charge accélérées dédiées dans les centres experts. Cliniquement, le diagnostic sera évoqué devant une masse cervicale rapidement progressive développée aux dépens de la thyroïde, compressive, dure à la palpation et associée à des adénopathies chez des sujets âgés. La confirmation diagnostique nécessite une biopsie urgente relue par un anatomopathologiste expert du réseau TUTHYREF-path avec la recherche systématique d'une altération moléculaire BRAF<sup>V600E</sup>. Une fois le diagnostic posé, la coordination des intervenants se fait de manière accélérée, au sein d'un centre expert du réseau ENDOCAN-TUTHYREF chaque fois que possible. Une chirurgie est rarement réalisable d'emblée du fait d'un envahissement locorégional cervical fréquent. Le traitement doit être multimodal : inhibiteurs

BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib) en cas de mutation  $BRAF^{V600E}$ , ou chimiothérapie en l'absence de cible moléculaire, associés à la radiothérapie et éventuellement à la chirurgie si la maladie devient résecable lors du traitement d'induction. L'immunothérapie ciblant PD-1/PD-L1 seule ou en association aux thérapies ciblées permet d'allonger la survie de certains patients ; les biomarqueurs prédictifs ainsi que leur positionnement optimal dans la séquence thérapeutique (induction et/ou en entretien) restent encore à préciser et est probablement variable en fonction des situations cliniques.

## Keywords

Anaplastic thyroid carcinoma  
 $BRAF^{V600E}$   
 Dabrafenib  
 Trametinib  
 Immunotherapies

## ■ Summary

### Latest Developments in Anaplastic Thyroid Carcinoma Management in 2024

*Anaplastic thyroid carcinomas (ATCs) represent a rare and undifferentiated form of thyroid cancer with a poor prognosis, typically marked by a median overall survival of four to ten months. However, recent advances have shown improvements due to the more systematic application of molecular testing, targeted therapies, and immunotherapy, alongside the establishment of rapid specialized care protocols in expert centers. Clinically, ATCs often present as a rapidly enlarging cervical mass originating from the thyroid, causing neck, pain and tenderness, dyspnea and dysphagia, and associated lymphadenopathy, typically in elderly patients. Diagnostic confirmation requires an urgent biopsy, reviewed by a pathologist within the TUTHYREF-path network, with a mandatory search for  $BRAF^{V600E}$  molecular alterations. Following diagnosis, care coordination is expedited within an expert center of the ENDOCAN-TUTHYREF network whenever feasible. Initial surgery is rarely an option due to frequent loco-regional cervical invasion. A multimodal treatment approach is essential: BRAF/MEK inhibitors (dabrafenib/trametinib) in cases of  $BRAF^{V600E}$  mutation, or chemotherapy in the absence of a molecular target, combined with radiotherapy and, potentially, surgery if the disease becomes resectable following induction therapy. PD-1/PD-L1 targeted immunotherapy, either alone or in combination with targeted therapies, has shown potential to extend survival in some patients; however, predictive biomarkers and the optimal sequencing of immunotherapy (whether as induction and/or maintenance) require further clarification and may vary depending on the clinical context.*

## Introduction

Le cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) est une forme rare et indifférenciée de cancer de la thyroïde développée à partir des cellules folliculaires (thyrocytes) [1]. Il représente actuellement moins de 2 % des cancers thyroïdiens avec une incidence de 0,1 à 0,3 pour 100 000 habitants en Europe [2-4]. Une enquête européenne a révélé que 69 % des 94 centres experts interrogés traitaient moins de cinq patients par an [3]. À la différence du cancer différencié de la thyroïde, les cancers anaplasiques de la thyroïde se distinguent par une progression rapide avec un pronostic sombre [4]. La médiane de survie globale est évaluée à quatre à neuf mois après le diagnostic avec une survie à un an estimée à 20 % et une mortalité spécifique de presque 100 % dans les études multicentriques historiques [2,5-7]. L'accès élargi au séquençage de nouvelle génération (NGS) des tumeurs au cours de la dernière décennie a permis de mieux comprendre les altérations moléculaires du CAT et ainsi de mettre en place des stratégies de médecine personnalisée, en particulier les associations de l'inhibiteur de BRAF, le dabrafénib, et de l'inhibiteur de MEK, le tramétinib, en cas de mutation  $BRAF^{V600E}$ . Par

ailleurs, les essais non comparatifs de ciblage du point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 en monothérapie ou en combinaison ont montré une amélioration de la survie globale par rapport aux données historiques [8-10]. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie globale des patients atteints de CAT. En effet, une étude monocentrique du MD Anderson Cancer Center parmi 479 cancers anaplasiques de la thyroïde a montré que la survie globale à deux ans était de 18 % entre 2000-2013, de 25 % entre 2014-2016 et de 42 % entre 2017-2019 [11]. L'étude multicentrique française du réseau ENDOCAN-TUTHYREF a rapporté des survies globales médianes de 14,2 et 20,1 mois chez les patients traités par thérapies ciblées et/ou immunothérapies, respectivement [6]. On a ainsi pu observer récemment un changement de paradigme dans le traitement des cancers anaplasiques de la thyroïde vers une utilisation accrue des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

Le réseau cancer rare ENDOCAN-TUTHYREF, labellisé par l'Institut national du cancer (INCA), réunit l'ensemble des centres experts français prenant en charge les patients atteints de cancer thyroïdiens réfractaires ([www.tuthyref.com](http://www.tuthyref.com)). En raison de la rareté du CAT et de son évolution rapide, un diagnostic précoce et une

prise en charge thérapeutique accélérée dans un centre expert, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau national ENDOCAN-TUTHYREF, sont essentiels. Cet article de revue vise à synthétiser les connaissances actuelles sur le diagnostic et la prise en charge du CAT, en mettant en lumière les avancées récentes et les difficultés persistantes dans la lutte contre cette forme extrêmement agressive de cancer thyroïdien.

## Présentation clinique et diagnostics différentiels

Le CAT touche principalement les personnes âgées, avec un âge médian de diagnostic autour de 65-70 ans, et présente une prédominance féminine [4,6]. Du fait de sa rareté, l'identification de facteur de risque est difficile, néanmoins, l'antécédent de goitre et l'excès d'adiposité pourraient être associés à une plus grande incidence de ce type de cancer. La présentation clinique initiale est typiquement celle d'une masse cervicale rapidement évolutive, dure et fixée pouvant être associée à des signes compressifs tels que la dysphagie, la dysphonie, voire dans les cas les plus évolués la dyspnée. Ces signes sont dus à l'envahissement des structures adjacentes (trachée, œsophage et nerfs récurrents) et sont fréquents au diagnostic [6,12]. La rapidité de la croissance tumorale est un signe distinctif, avec une évolution parfois fulgurante sur quelques semaines entraînant dans certains cas une extension cutanée ulcérée en surface.

Certains patients peuvent présenter des symptômes systémiques associés tels qu'une altération franche de l'état général avec asthénie et amaigrissement. Au diagnostic, jusqu'à 50 % des patients sont d'ores et déjà métastatiques. Les sites métastatiques les plus fréquents sont pulmonaires, osseux et cérébraux [1,4,6,12].

La présence d'un goitre rapidement évolutif est un signe d'alerte qui doit amener à une prise en charge en urgence en milieu spécialisé. Les diagnostics différentiels du CAT incluent plusieurs autres pathologies thyroïdiennes et non thyroïdiennes, en raison de la présentation clinique et radiologique souvent similaire. En effet, ces pathologies peuvent aussi se présenter comme une masse cervicale évoluant rapidement avec des signes de compression locaux et nécessitent une prise en charge urgente. Parmi les diagnostics différentiels possibles, on retrouve certains cancers peu différenciés de la thyroïde dont l'évolution naturelle est intermédiaire entre le cancer différencié et le CAT [1,13]. On évoquera également le lymphome thyroïdien primitif, qui représente environ 2 % des lymphomes extraganglionnaires, et dont la présentation clinique et radiologique initiale est similaire à celle du CAT et ses caractéristiques radiologiques (notamment échographique) proches [14]. Une autre pathologie rare, non néoplasique, est souvent rapportée comme ayant une présentation initiale proche de celle du CAT : la thyroïdite de Riedel. Il s'agit d'une pathologie inflammatoire caractérisée par le remplacement du parenchyme thyroïdien par de la fibrose s'étendant progressivement aux structures de voisinages [15]. Enfin, des métastases thyroïdiennes d'autres cancers, notamment du rein [16], ou des

tumeurs primitives thyroïdiennes plus rares [17,18] peuvent initialement mimer un CAT. Faire le diagnostic différentiel est alors essentiel en termes de prise en charge thérapeutique et d'évaluation du pronostic.

## Évaluation initiale

La présence d'une masse cervicale rapidement évolutive est une urgence diagnostique nécessitant en première intention une échographie cervicale et une biopsie thyroïdienne. Bien que l'évaluation nécessite une imagerie TDM ou IRM pour préciser l'envahissement aux structures de voisinage, l'échographie en urgence est parfois plus rapide à obtenir. Cet examen permettra de confirmer l'origine thyroïdienne du processus tumoral sans pour autant être spécifique d'une étiologie particulière. Classiquement, dans le cadre d'un CAT, on retrouve une lésion mal limitée, envahissant les structures de voisinage, hypoéchogène parfois calcifiée [19]. L'échographie pourra aussi guider la biopsie qui sera à réaliser en dehors des zones nécrotiques.

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine permettant une analyse cytologique, utilisée pour la caractérisation des nodules thyroïdiens suspects, n'est pas suffisante en cas de suspicion de CAT. En effet, cet examen a des performances variables pour le diagnostic du CAT. De plus, il est essentiel d'obtenir du matériel tumoral afin d'effectuer des analyses moléculaires guidant la prise en charge thérapeutique [20]. Compte tenu de l'urgence diagnostique et thérapeutique lors d'une suspicion de CAT, la biopsie, le plus souvent radioguidée, devra être réalisée en urgence dès la suspicion diagnostique en ayant bien pris soin d'alerter le service d'anatomopathologie en amont afin d'obtenir une confirmation histologique le plus rapidement possible.

## Anatomopathologie et biologie moléculaire

Histologiquement, le CAT se caractérise par une architecture tumorale hautement désorganisée et une absence de différenciation cellulaire, en contraste avec les autres carcinomes thyroïdiens. Les cellules tumorales présentent un grand pléomorphisme, des noyaux hyperchromatiques ainsi que de nombreuses mitoses indiquant une prolifération cellulaire rapide. De plus, des zones de nécrose et des infiltrats inflammatoires sont souvent observés [21]. Plusieurs aspects morphologiques peuvent être décrits : épidermoïde, fusiforme, à cellules géantes, sarcomatoïde, etc. [22]. Le sous-type épidermoïde de CAT entraîne parfois des errements de diagnostic différentiel, à la recherche d'un carcinome épidermoïde ORL métastatique à la thyroïde, situation en réalité exceptionnelle. Pour cette raison, tout carcinome épidermoïde de la thyroïde doit être considéré comme un CAT jusqu'à preuve du contraire [23]. En immunohistochimie, du fait du caractère indifférencié de la prolifération tumorale, les marqueurs spécifiques des cellules thyroïdiennes comme la thyroglobuline et le facteur 1 de transcription thyroïdien (TTF1) sont en général absents [22]. L'expression de PAX8 est retrouvée dans la moitié des cas et plus fréquemment en cas de coexistence avec un carcinome thyroïdien différencié ou en cas de carcinome à cellules squameuses [24]. Dix à vingt pour

cent des patients atteints de CAT ont des antécédents cliniques de carcinome thyroïdien différencié, et jusqu'à 70 % présentent un contingent de carcinome thyroïdien différencié lors de l'analyse histopathologique, on parle alors de CAT mixte ou en transformation synchrone [25]. Au sein du réseau ENDOCAN-TUTHYREF, un réseau d'anatomopathologistes experts en pathologie tumorale thyroïdienne a été créé, le réseau TUTHYREF-path. Ce réseau vise à améliorer la qualité du diagnostic histologique pour tous les patients atteints de cancer thyroïdien réfractaire sur le territoire national. Dans ce cadre, il est recommandé que tout diagnostic de carcinome anaplasique de la thyroïde soit relu par un des experts du réseau TUTHYREF-path.

Sur le plan moléculaire, les cancers anaplasiques de la thyroïde présentent souvent les mêmes altérations que les carcinomes thyroïdiens différenciés, en particulier les mutations *BRAF*<sup>V600E</sup> et *RAS*, mais, contrairement aux carcinomes thyroïdiens différenciés, sont caractérisés par une charge mutationnelle plus élevée (cinq à six mutations/Mb *versus* une mutation/Mb en moyenne pour les carcinomes thyroïdiens différenciés) et sont enrichis en mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs (notamment *TP53*, *NF1*, *NF2*), le promoteur de la *TERT* (*TERTp*), les gènes de la voie *PI3K/AKT/mTOR* et les gènes impliqués dans l'épigénétique (complexe *SWI/SNF*, par exemple) qui contribuent à leur plus grande agressivité [22,26-28]. Les données de séquençage et d'autres données expérimentales ont montré que le CAT se développe à partir d'une transformation de cancer thyroïdien différencié qui va acquérir des événements moléculaires responsables d'une dédifférenciation et d'une plus grande agressivité [25,29]. Cependant, les processus par lesquels cette transformation se produit restent mal compris impliquant des mécanismes génétiques, épigénétiques et immunitaires [25]. Une mutation somatique *BRAF*<sup>V600E</sup> est retrouvée dans 30 à 50 % des cas [6,11,22,27]. Compte tenu de son impact théranostique majeur, la recherche de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> doit être réalisée dès la suspicion diagnostique lors de l'examen anatomopathologique initial par technique rapide, principalement la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dédiée type Idylla [30] et/ou immunohistochimie *BRAF*<sup>V600E</sup> [31]. Ces deux techniques permettent d'avoir un résultat dans les 24 heures et ont des sensibilités de plus de 95 % justifiant leur utilisation pour décider de débuter un traitement ciblé en urgence. La biopsie liquide avec séquençage NGS ou PCR digitale de l'ADN tumoral circulant peut également être très contributive [32]. Le diagnostic moléculaire est ensuite confirmé en séquençage NGS de manière systématique [20,33]. En l'absence de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>, le séquençage NGS permettra de détecter d'autres altérations, dont les fusions *NTRK*, *RET* ou *ALK*, ciblables, qui sont beaucoup plus rares, retrouvées dans moins de 3 % des cancers anaplasiques de la thyroïde [22,27]. En l'absence de mutation somatique mise en évidence sur le panel NGS de routine, une analyse génomique plus étendue est rendue possible par le plan France médecine génomique 2025 (PFMG2025, <https://pfm2025.aviesan.fr/>), dans l'indication « cancer rare ».

Enfin, l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et/ou l'infiltrat immunitaire, retrouvé chez plus de 70 % des patients [34], a été suggérée comme marqueur prédictif potentiel

de l'efficacité de l'immunothérapie inhibant le point de contrôle PD-1/PD-L1 [8,35]. L'évaluation en immunohistochimie de l'expression de PD-L1, par le score CPS (*Combined Positive Score*) qui représente le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1, incluant à la fois les cellules tumorales et les cellules immunes du microenvironnement tumoral (lymphocytes et macrophages), est recommandée au sein du réseau TUTHYREF-path [8,35].

### Bilan préthérapeutique et stadification

L'évaluation initiale d'un patient suspect de CAT se réalise en hospitalisation en parallèle du bilan diagnostique (figure 1). Ses objectifs sont d'évaluer le stade de la pathologie et en particulier la résecabilité de la tumeur primitive, l'atteinte des tissus de voisinage et les complications possibles mais aussi l'état général du patient et sa capacité à recevoir un traitement potentiellement agressif. Les examens complémentaires doivent être réalisés le plus rapidement possible et comprennent : un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (ou IRM avec injection de gadolinium) qui permettra d'évaluer les rapports de la tumeur primitive et des adénopathies avec les voies aéro-digestives, sa résecabilité et la présence de métastases à distance ainsi qu'une TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG permettant une meilleure sensibilité au niveau de certains sites métastatiques. L'imagerie cérébrale (IRM) est à réaliser en fonction de la symptomatologie [20,36] (figure 1). En complément des examens morphologiques et métaboliques, il est impératif de procéder rapidement à un examen ORL par nasofibroscopie. Cette démarche permet d'évaluer l'invasion du larynx et de la trachée haute par la tumeur ainsi que la mobilité des cordes vocales, étant donné le risque élevé d'atteinte des nerfs récurrents. Selon l'extension de la pathologie, une endoscopie œsophagienne peut être envisagée afin d'évaluer le risque obstructif ou de fistule après traitement [20] (figure 1). Une évaluation nutritionnelle complète clinique et biologique sera réalisée et la mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie sera à discuter.

Préalablement aux traitements systémiques, en particulier de la chimiothérapie, un bilan biologique complet et une évaluation de la fonction cardiaque par échographie transthoracique seront réalisés afin de s'assurer de l'absence de contre-indication à la réalisation de certains traitements.

Il est indispensable, dès le diagnostic, et étant donné la mortalité spécifique de la pathologie, d'impliquer dans la prise en charge du patient une équipe de soins de support. Pour les patients d'au moins 75 ans, une évaluation oncogériatrique sera réalisée. Comme pour les autres pathologies néoplasiques, le bilan d'extension initial permet d'évaluer le stade du CAT selon la classification *Tumor, Node, Metastasis* (TNM, huitième édition, tableau I). Ce cancer étant extrêmement agressif, il est toujours classé stade IV [37]. Le stade IVa correspond à un CAT intrathyroïdien, le plus souvent de diagnostic fortuit sur une thyroïdectomie réalisée pour une autre indication et représente environ 10 % des cas. Ce sont les patients qui présentent la médiane de survie la plus longue, avec des guérisons possibles. La majorité des cancers anaplasiques de la thyroïde est diagnostiquée au stade IVb

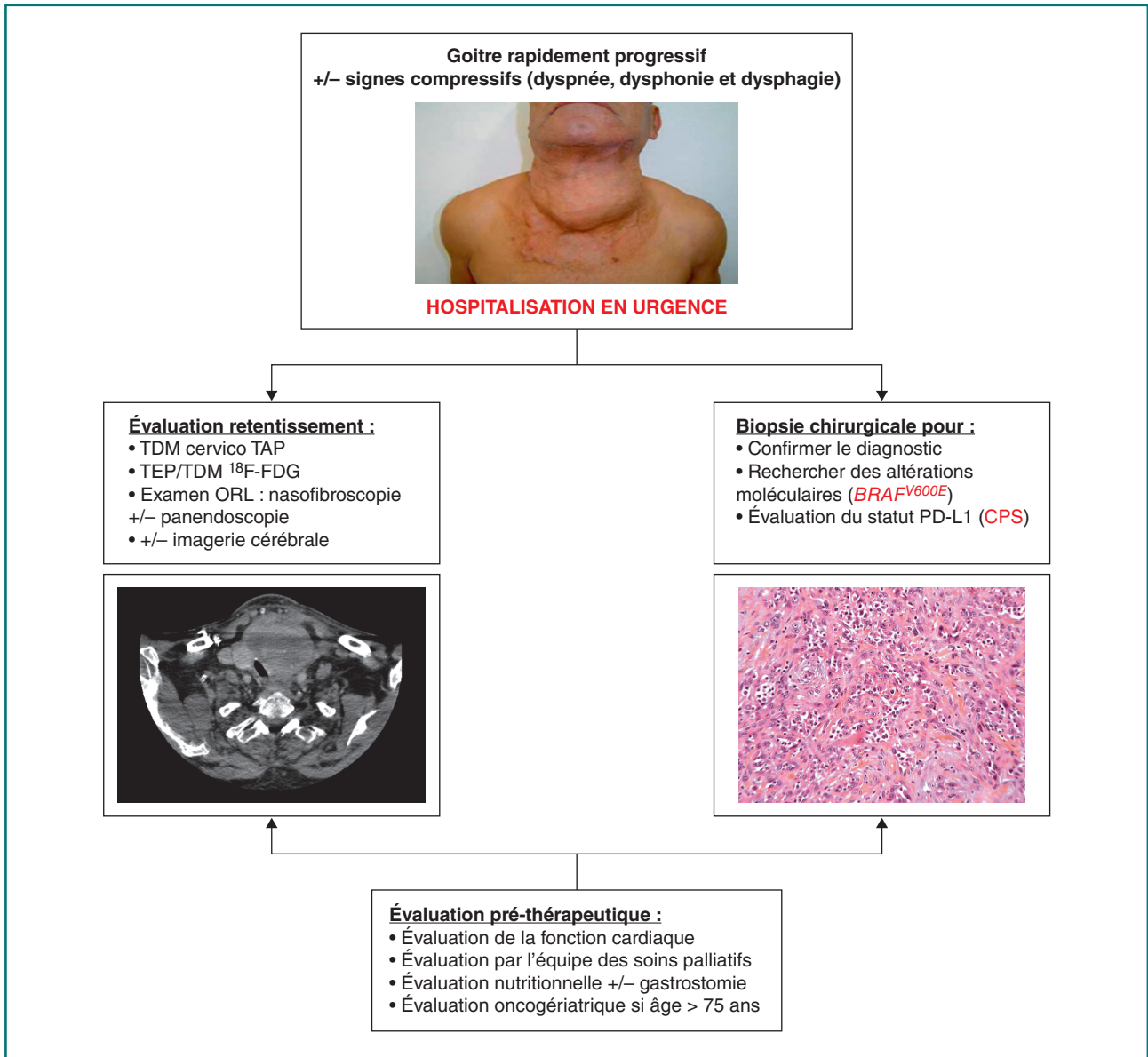


FIGURE 1  
**Bilan diagnostique et évaluation initiale d'un patient suspect de carcinome anaplasique de la thyroïde.**  
 CPS : Combined Positive Score

(30 à 40 % des cas) correspondant à une invasion locorégionale (atteinte ganglionnaire ou des organes adjacents) ou au stade IVC (50 à 60 % des cas), métastatique synchrone et ont des médianes de survie globale respectives de 11,4 et 4,6 mois [6].

### Prise en charge thérapeutique

Le patient suspect ou atteint de CAT sur la base d'une biopsie tumorale doit être pris en charge sans délai car la mise en place d'un plan de soins rapide est associée à un meilleur pronostic [6,20,38].

Dès le diagnostic de CAT porté, une évaluation multidisciplinaire faisant appel aux spécialistes référents du patient, à l'équipe des soins de support et si besoin à un oncogériatre doit permettre de prendre en compte l'étendue de la maladie, les comorbidités, l'état général du patient ainsi que ses souhaits et lui proposer un plan personnalisé de soins. Le dossier sera ensuite rapidement présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire régionale ou nationale du réseau ENDOCAN-TUTHYREF ([www.tuthyref.com/fr/tumeurs-de-la-thyroïde-refractaires/rcp-regionales-endocan-tuthyref](http://www.tuthyref.com/fr/tumeurs-de-la-thyroïde-refractaires/rcp-regionales-endocan-tuthyref)) (figure 2). De cette manière, on pourra donner au

TABLEAU I

Classification TNM et stades des carcinomes anaplasiques de la thyroïde, huitième édition [23].

T	<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 1 cm <b>ET</b> intra-thyroïdienne	<b>Stade IVa</b> T1, T2, T3a, N0 et M0
	<b>T1b</b>	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm <b>ET</b> intrathyroïdienne	
	<b>T2</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm <b>ET</b> intrathyroïdienne	
	<b>T3a</b>	Tumeur ≥ 4 cm <b>ET</b> intrathyroïdienne	
	<b>T3b</b>	Tumeur avec extension extrathyroïdienne aux muscles cervicaux	<b>Stade IVb</b> T1, T2, T3a, N1 et M0 T3b, T4a, T4b, tout N et M0
	<b>T4a</b>	Tumeur envahissant les tissus sous-cutanés ou les voies aérodigestives ou le nerf laryngé	
	<b>T4b</b>	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, ou l'artère carotide ou des gros vaisseaux médiastinaux	
	<b>N1a</b>	Métastases ganglionnaires du secteur IV	
N	<b>N1b</b>	Métastases ganglionnaires des autres secteurs cervicaux ou bilatéraux ou controlatéraux (niveaux I, II, III, IV ou V), rétropharyngées ou médiastinales supérieures	<b>Stade IVc</b> Tout T, tout N, M1
	<b>M1</b>	Métastases à distance	

T : Tumeur, N : Node, M : Metastasis

Tous les cancers anaplasiques sont de stade IV.

TABLEAU II

Protocoles thérapeutiques de prise en charge des patients atteints de carcinome anaplasique de la thyroïde.

<b>Chimiothérapie</b>	<p><b>Toutes les 3-4 semaines</b></p> <p>Doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatine (120 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 4 semaines</p> <p>Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatine (AUC 5) toutes les 3 semaines</p> <p>Docétaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) + doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3-4 semaines</p> <p>Paclitaxel (135-200 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3-4 semaines</p> <p>Doxorubicine (60-75 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines</p> <p><b>Chaque semaine</b></p> <p>Paclitaxel (50-100 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatine (AUC 2)</p> <p>Docétaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) + doxorubicine (20 mg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Paclitaxel (30-60 mg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Docétaxel (20 mg/m<sup>2</sup>)</p>
<b>Inhibiteurs de BRAF/MEK</b>	Dabrafénib 150 mg deux fois quotidiennement + tramétinib 2 mg une fois par jour
<b>Immunothérapie</b>	<p>Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines</p> <p>Atezolizumab 1 200 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines</p>

patient et à ses proches une information réaliste du pronostic et établir soit une stratégie de traitement actif adossé à des soins de support, soit un accompagnement palliatif exclusif d'emblée. Si une stratégie thérapeutique oncologique active est décidée, elle sera multimodale chaque fois que possible. Les chirurgies

partielles sont à éviter car à risque de complications et de retarder le traitement d'induction tout comme la réalisation d'une trachéotomie transtumorale qui génère un inconfort important, et des risques de complications, les canules ne pouvant être que très rarement retirées secondairement. La balance bénéfices/risques des gestes invasifs sera donc toujours discutée avec le patient en fonction des perspectives d'efficacité thérapeutiques.

### CAT localisé stade IVa

Cette situation est rare et, le plus souvent, la découverte est fortuite sur une pièce de chirurgie thyroïdienne réalisée pour un autre motif qu'une suspicion de CAT. Le traitement recommandé est alors maximaliste et multimodal, même en cas de contingent anaplasique minoritaire sur l'anatomopathologie. Il associe la thyroïdectomie totale (et donc une totalisation en cas de lobectomie) et le curage puis une radiothérapie adjuvante cervicale de 60 Gy, puis une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-doxorubicine ou carboplatine-paclitaxel pour quatre cycles (*tableau II*). Une surveillance étroite tous les trois mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans associant échographie cervicale et TEP-FDG doit ensuite être réalisée. Ce traitement permet l'obtention d'une guérison.

### CAT localement avancé (stade IVb) ou métastatique (stade IVc)

#### Mutation BRAF<sup>V600E</sup>

En cas de mutation BRAF<sup>V600E</sup>, un traitement associant dabrafénib (inhibiteur de BRAF) et tramétinib (inhibiteur de MEK) est indiqué (*figure 2* et *tableau II*). Cette combinaison thérapeutique permet

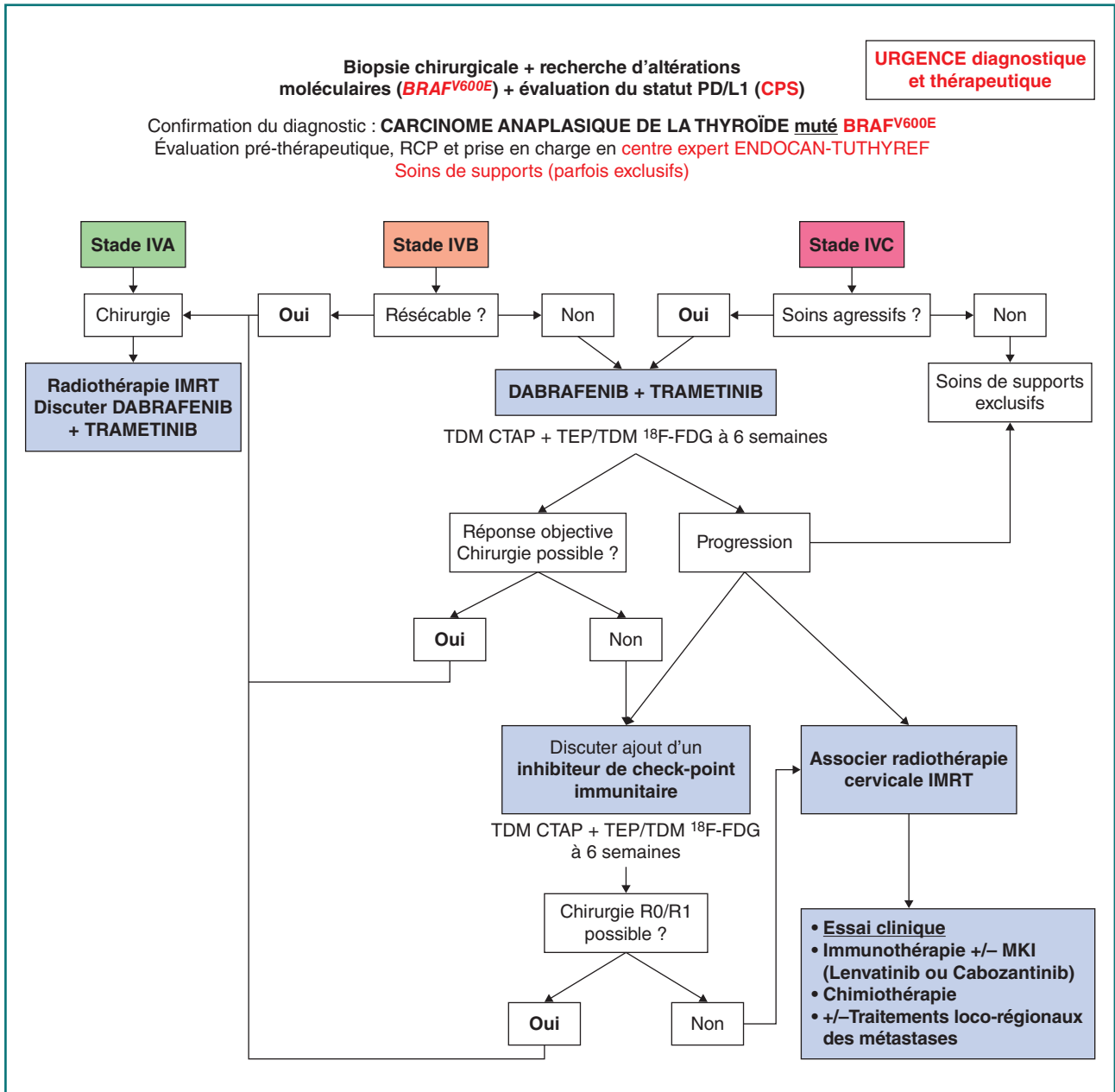


FIGURE 2

**Proposition de prise en charge des patients atteints d'un carcinome anaplasique de la thyroïde muté *BRAF*<sup>V600E</sup>.**

(1) État général, comorbidités, examen ORL, évaluation oncogériatrique, TDM cervico-thoraco-abdominal, TEP au <sup>18</sup>F-FDG, échographie cardiaque ou FEVG isotopique.

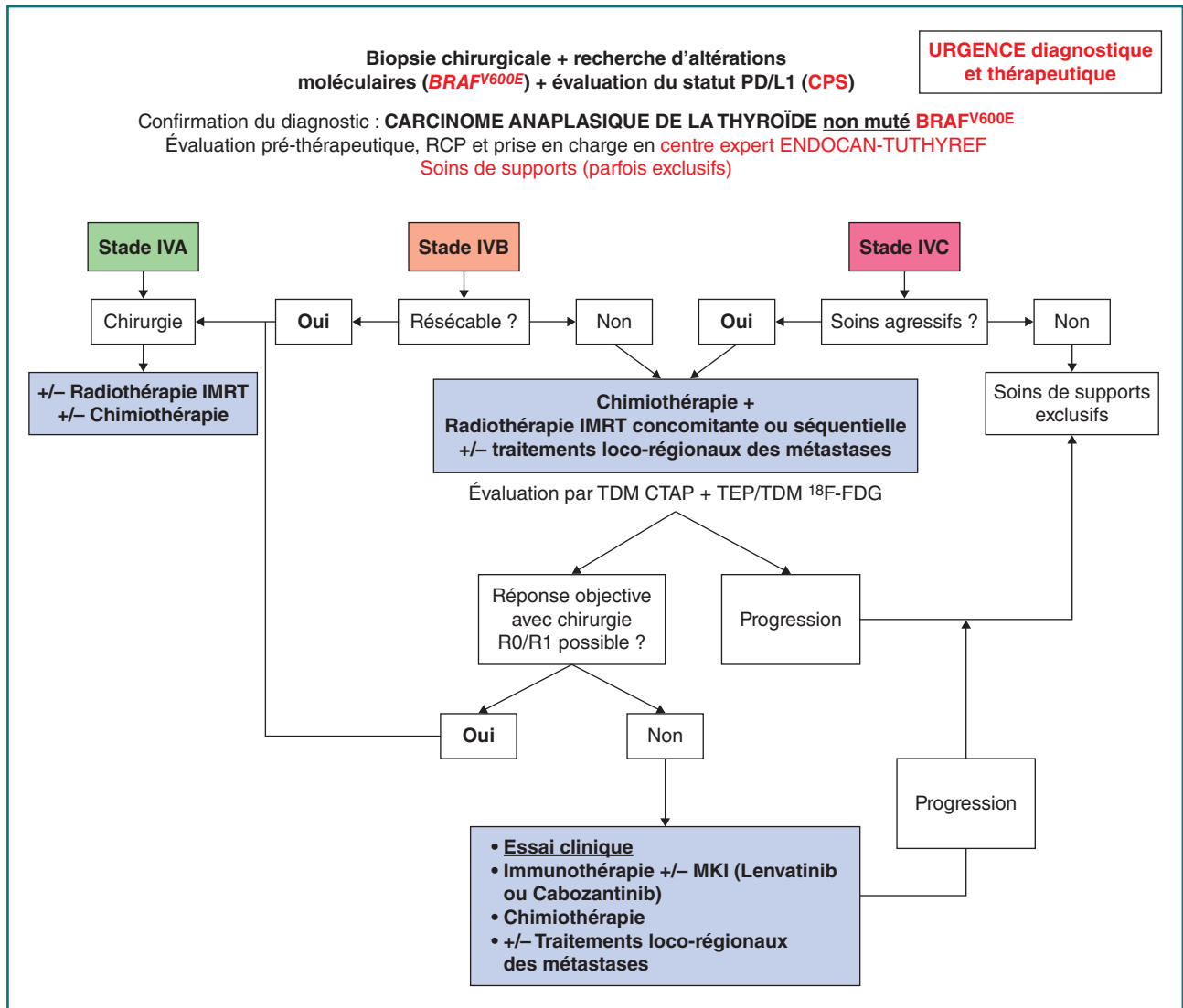
(2) Soins de support = prise en charge globale du patient et de ses proches en centre spécialisé : information des risques évolutifs dont la dyspnée laryngée du pronostic péjoratif à court ou moyen terme, accompagnement psychologique, soutien nutritionnel, mise en relation avec le réseau local de soins palliatifs, rédaction des directives anticipées.

IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité ; CPS : *Combined Positive Score*

d'obtenir un taux de réponse objective de 56 % (IC 95 % : 38,1-72,1) avec une survie sans progression de 6,7 mois et une survie globale de 14,5 mois avec un profil de toxicité acceptable [39,40]. Ce traitement est validé dans les recommandations de l'*American Thyroid Association* 2021 et a été approuvé par la FDA (*Food and*

*Drug Administration*) mais pas par l'EMA (*European Medicine Agency*). L'administration se fait par voie orale. Chez les patients dysphagiques, une administration *via* sonde nasogastrique ou gastrostomie est possible [41]. L'efficacité de cette stratégie thérapeutique sera évaluée de manière très rapprochée, toutes





**FIGURE 3**  
**Proposition de prise en charge des patients atteints d'un carcinome anaplasique de la thyroïde non muté *BRAF*<sup>V600E</sup>.**  
 IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité ; CPS : *Combined Positive Score*

les quatre à six semaines de traitement par scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG. L'objectif de cette évaluation rapprochée est d'identifier le nadir de réponse tumorale. En effet, le taux de réponse tumorale obtenu avec l'association dabrafénib-tramétinib est élevé mais les réponses peuvent être de courte durée et il est donc impératif de bien identifier la période optimale pour réévaluer la résécabilité et/ou envisager une radiothérapie cervicale. En cas de réponse objective, l'indication chirurgicale sera rediscutée. En effet, l'équipe du *MD Anderson Cancer Center* a montré, sur une étude rétrospective portant sur 32 patients, qu'une thérapie néoadjuvante ciblée contre *BRAF* permet une réduction significative de la taille de

la tumeur la rendant résécable au prix d'une chirurgie moins étendue et moins morbide [41]. Notamment, huit patients sur neuf présentant une maladie inopérable lors de la présentation initiale ont été reclassés comme ayant une morbidité chirurgicale modérée ou légère. Cette approche néoadjuvante a conduit à une prolongation significative de la survie globale et de la survie sans progression par rapport à la chirurgie précédant la thérapie ciblée contre *BRAF* ou à la thérapie ciblée contre *BRAF* seule sans chirurgie (survie à douze mois de 93,6 % *versus* 74,1 % *versus* 38,5 % et survie sans progression de 84,4 % *versus* 50 % *versus* 15,4 %, respectivement) [41]. Après chirurgie ou en l'absence de chirurgie possible, un traitement par radiothérapie cervicale

de type radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) à dose optimale (> 50 Gy) sera systématiquement discuté car cela conduit à une amélioration de la survie globale y compris au stade métastatique [42]. Durant cette période de radiothérapie, l'association dabrafénib-tramétinib est arrêtée sur un délai le plus court possible. Un essai de phase I est en cours pour définir l'efficacité et la sécurité de l'association concomitante du dabrafénib-tramétinib à une radiothérapie de type IMRT (NCT03975231). Après réalisation des traitements locorégionaux cervicaux, la thérapie ciblée est reprise avec une surveillance toujours rapprochée (toutes les six semaines) de l'efficacité. Enfin, une étude monocentrique du *MD Anderson Cancer Center* a montré que l'association d'une immunothérapie ciblant le PD-1/PD-L1 avec le traitement par dabrafénib-tramétinib d'emblée ou en séquentiel permettait d'obtenir une survie globale médiane de dix-sept mois chez 48 patients dont 75 % avec une maladie de stade IVc [10]. Cette stratégie thérapeutique est discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire ENDOCAN-TUTHYREF mais nécessite l'obtention d'un accès compassionnel à l'immunothérapie en l'absence d'AMM en Europe.

### Absence de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>

En l'absence de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> (figure 3), les autres altérations moléculaires oncogéniques les plus fréquentes incluent *RAS*, *NF1*, *PIK3CA* et *PTEN* [6,26,27,29]. En l'absence d'inhibiteur sélectif ciblant spécifiquement ces mutations et compte tenu d'une surexpression de VEGF-R dans les cancers anaplasiques de la thyroïde, les inhibiteurs multikinases comme le lenvatinib ont été testés avec des résultats décevants en monothérapie (taux de réponse objective de 11,9 % [IC 95 % : 4,4-23,6]) [4,43,44] et très inférieurs à ce qui est observé pour les cancers différenciés métastatiques. L'efficacité de cette classe de molécule est donc extrêmement limitée sauf peut-être pour les formes mixtes de cancers anaplasiques de la thyroïde associant un contingent différencié et un contingent indifférencié [4].

Ainsi, en l'absence de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>, le traitement reposera sur une radiochimiothérapie d'induction débutée en urgence qui doit permettre de contrôler l'envahissement local et métastatique dès les premières semaines de la prise en charge. Une première ligne de chimiothérapie systémique intraveineuse sera débutée rapidement dans un schéma séquentiel associant la radiothérapie externe cervicale ou parfois de manière concomitante (tableau 3 et figure 3), selon l'état général du patient et les comorbidités. Le protocole de chimiothérapie comporte de la doxorubicine ou des taxanes (paclitaxel, docétaxel) associées à un sel de platine (tableau 3) [33,39,45]. Cette combinaison de traitement ne donne toutefois que des réponses tumorales modestes et de courte durée (le taux de réponse objective à la chimiothérapie se situe entre 4 et 53 % avec une survie globale de six à douze mois selon les séries) [39]. Concernant la radiothérapie, chez ces patients, lorsque l'état général le permet, il est préférable de délivrer, par IMRT, une dose supérieure à 60 Gy au niveau cervical pour obtenir le meilleur contrôle locorégional possible [4,6,39,46]. En cas de traitement séquentiel de

radiochimiothérapie, la chimiothérapie doit être reprise dans les deux à quatre semaines après la dernière séance de radiothérapie. Les patients qui pourront recevoir et tolérer l'ensemble de ce traitement d'induction de radiochimiothérapie dans les deux à trois premiers mois de la prise en charge vont avoir une survie globale médiane améliorée, supérieure à un an, permettant d'envisager ensuite un traitement d'entretien ou une inclusion dans un essai thérapeutique. Si ni la chimiothérapie ni la chirurgie ne sont envisageables, la radiothérapie externe cervicale à visée palliative et symptomatique constitue une option thérapeutique chez des patients avec masse cervicale compressive dont l'état général est altéré mais les doses administrées permettent rarement un bon contrôle local [20].

### Immunothérapie

Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont richement infiltrés par des macrophages, et des cellules T présentent une charge mutationnelle tumorale (TMB) élevée et expriment le PDL-1, ce qui en fait des cibles favorables pour les inhibiteurs du point de contrôle immunitaires (ICI) du PD-1/PD-L1 [34,47-49]. Le spartalizumab (Ac monoclonal anti-PD-1) a montré des résultats intéressants chez 42 patients suivis pour un CAT dans un essai de phase II, avec un taux de réponse de 19 %, surtout chez les patients avec un score TPS PD-L1 supérieur à 50 % (taux de réponse de 35 %) [50] ainsi que dans d'autres études [6,51]. Des essais combinant des immunothérapies soit avec des inhibiteurs multikinases anti-VEGF (comme le lenvatinib) ou des inhibiteurs de BRAF/MEK ont donné des résultats prometteurs avec des survies globales médianes supérieures à douze à quinze mois chez des patients métastatiques dont le pronostic était auparavant très sombre [10,44,52]. Cela est dû à l'effet synergique entre les ICI et les inhibiteurs multikinases anti-VEGF et BRAF/MEK qui exercent non seulement un effet antitumoral direct mais également un probable effet sur le microenvironnement immunosuppressif du CAT [34,53,54]. Plusieurs essais cliniques étudiant diverses combinaisons d'ICI dans les cancers anaplasiques de la thyroïde sont en cours. Cependant, compte tenu de l'extrême rareté de ce cancer, la plupart des essais sont non comparatifs et ne permettent pas l'obtention d'AMM pour ces molécules dans cette indication. L'accès à l'immunothérapie en France à l'heure actuelle repose sur une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire ENDOCAN-TUTHYREF et un accès compassionnel qui est demandé centre par centre, patient par patient.

### Autres thérapies systémiques

En cas d'impasse thérapeutique, on pourra également proposer des essais de phase précoce si l'état général du patient le permet. Les cibles thérapeutiques les plus prometteuses dans les cancers anaplasiques de la thyroïde sont principalement immunitaires, et en particulier visant le microenvironnement immunosuppresseur myéloïde de ces cancers [47,55]. Selon les anomalies moléculaires mises en évidence (fusion *RET*, *NTRK* ou *ALK*...), on pourra discuter de l'introduction d'une thérapie ciblée permettant de bloquer spécifiquement ces voies oncogéniques. Même si ces traitements ciblés apparaissent actifs et efficaces

dans les cas cliniques rapportés, ils n'ont pas d'AMM et/ou de remboursement dans cette indication par défaut d'étude clinique d'envergure, et ne sont pour le moment accessibles que *via* des essais cliniques. En 2022, une étude regroupant les données de trois phases I/II avec larotrectinib a inclus sept patients atteints de CAT, le taux de réponse objective était de 29 % avec une durée de réponse de 50 % à douze mois [56]. Deux patients atteints d'une fusion RET ont également été traités par selpercatinib avec des réponses prolongées dont une de plus de dix-neuf mois [57]. Ces traitements personnalisés sont néanmoins porteurs d'espoir pour améliorer la survie de ces patients ultrasélectionnés.

## Conclusion

Le carcinome anaplasique de la thyroïde est un cancer ultrarare et très agressif au pronostic sombre nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente, pluridisciplinaire

et experte au sein du réseau ENDOCAN-TUTHYREF. L'élaboration du projet personnalisé de soins doit être partagée avec le patient informé des éléments diagnostiques et pronostiques.

Le diagnostic moléculaire, le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ont permis ces dernières années une amélioration progressive du pronostic qui justifie de plus en plus de proposer des prises en charge thérapeutiques actives multimodales aux patients.

L'amélioration des combinaisons de thérapies ciblées et immunothérapies ainsi que le ciblage du microenvironnement immunosuppresseur pourraient permettre à l'avenir d'améliorer le pronostic.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

## Références

- [1] Boucai L, Zafero M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA* 2024;331(5):425-35.
- [2] de Ridder M, Nieveen van Dijkum E, Engelsman A, Kapiteijn E, Klumpen HJ, Rasch CRN. Anaplastic thyroid carcinoma: a nationwide cohort study on incidence, treatment and survival in the Netherlands over 3 decades. *Eur J Endocrinol* 2020;183(2):203-9.
- [3] Locati LD, Colombo E, Dedicus M, de la Fouchardière C, Sents W, Bongiovanni M, et al. Current picture of anaplastic thyroid cancer patients' care and meetable needs: A survey of 94 Institutions from the EORTC Endocrine and Head and Neck Cancer Groups. *Eur J Cancer* 2023;180:146-54.
- [4] Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers (Basels)* 2022;14(4):1061.
- [5] Wu SS, Lamarre ED, Yalamanchali A, Brauer PR, Hong H, Reddy CA, et al. Association of Treatment Strategies and Tumor Characteristics With Overall Survival Among Patients With Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Institution 21-Year Experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(4):300-9.
- [6] Jannin A, Giudici F, de la Fouchardière C, Al Ghuzlan A, Wassermann J, Chougnat CN, et al. Factors Associated with Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Multicenter Study from the ENDOCAN-TUTHYREF Network. *Thyroid* 2023;33(10):1190-200.
- [7] Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36(6):1247-54.
- [8] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, Ponce Aix S, Lin CC, Ramlau R, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620-7.
- [9] Dierks C, Ruf J, Seufert M, Kreissl MC, Spitzweg C, Kroiss M, et al. 1646MO - Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2022;33(suppl 7):S750-7.
- [10] Hamidi S, Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe MK, Maniakas A, Zafero ME, et al. Checkpoint Inhibition in Addition to Dabrafenib/Trametinib for BRAF<sup>V600E</sup>-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2024;34(3):336-46.
- [11] Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1397-404.
- [12] Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(11):644-60.
- [13] Xu B, Ibrahimspic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2016;26(11):1588-97.
- [14] Lee JS, Shin SJ, Yun HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, et al. Primary thyroid lymphoma: A single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1064050.
- [15] Czarnywojtek A, Pietrończyk K, Thompson LDR, Triantafyllou A, Florek E, Sawicka-Gutaj N, et al. IgG4-related sclerosing thyroiditis (Riedel-Struma): a review of clinicopathological features and management. *Virchows Arch* 2023;483(2):133-44.
- [16] Silver JA, Roy CF, Lai JK, Caglar D, Kost K. Metastatic Clear Renal-Cell Carcinoma Mimicking Anaplastic Thyroid Cancer: A Case Report. *Ear Nose Throat J* 2023;103(7):NP407-10.
- [17] Desai MA, Mehrad M, Ely KA, Bishop JA, Netterville J, Aulino JM, et al. Secretory Carcinoma of the Thyroid Gland: Report of a Highly Aggressive Case Clinically Mimicking Undifferentiated Carcinoma and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2019;13(4):562-72.
- [18] Gupta D, Gupta A, Nalwa A, Yadav T, Chaudhary R, Rao M. Cytopathologic findings in histiocytic sarcoma of thyroid mimicking as anaplastic carcinoma: A report of a rare case with review of literature. *Diagn Cytopathol* 2021;49(6):E218-21.
- [19] Suh HJ, Moon HJ, Kwak JY, Choi JS, Kim EK. Anaplastic Thyroid Cancer: Ultrasonographic Findings and the Role of Ultrasonography-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy. *Yonsei Med J* 2013;54(6):1400-6.
- [20] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark Jr TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337-86.
- [21] Gilani SM, Khan M, Barbieri A, Prasad ML. Anaplastic thyroid carcinoma: diagnostic challenges, histopathologic features and ancillary testing. *Diagn Histopathol* 2021;27(suppl 1):263-71.
- [22] Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid* 2020;30(10):1505-17.

- [23] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33(1):27-63.
- [24] Lai WA, Hang JF, Liu CY, Bai Y, Liu Z, Gu H, et al. PAX8 expression in anaplastic thyroid carcinoma is less than those reported in early studies: a multi-institutional study of 182 cases using the monoclonal antibody MRQ-50. *Virchows Arch* 2020;476(3):431-7.
- [25] Lu L, Wang JR, Henderson YC, Bai S, Yang J, Hu M, et al. Anaplastic transformation in thyroid cancer revealed by single-cell transcriptomics. *J Clin Invest* 2023;133(11):e169653.
- [26] Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052-66.
- [27] Toda S, Hiroshima Y, Iwasaki H, Masudo K. Genomic Landscape and Clinical Features of Advanced Thyroid Carcinoma: A National Database Study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2024:dgae271.
- [28] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059-68.
- [29] Zeng PYF, Prokopec SD, Lai SY, Pinto N, Chan-Seng-Yue MA, Clifton-Bligh R, et al. The genomic and evolutionary landscapes of anaplastic thyroid carcinoma. *Cell Rep* 2024;43(3):113826.
- [30] Schiefer A-I, Parlow L, Gabler L, Mesteri I, Koperck O, Von Deimling A, et al. Multi-center Evaluation of a Novel Automated Rapid Detection System of BRAF Status in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues. *J Mol Diagn* 2016;18(3):370-7.
- [31] Singarayer R, Mete O, Perrier L, Thabane L, Asa SL, Van Uum S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Performance of BRAF V600E Immunohistochemistry in Thyroid Histopathology. *Endocr Pathol* 2019;30(3):201-18.
- [32] Iyer PC, Cote GJ, Hai T, Gule-Monroe M, Bui-Griffith J, Williams MD, et al. Circulating BRAF V600E Cell-Free DNA as a Biomarker in the Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2018;2:PO.18.00173.
- [33] Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674-84.
- [34] Agarwal S, Jung CK, Gaddam P, Hirokawa M, Higashiyama T, Hang JF, et al. PD-L1 Expression and Its Modulating Factors in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Multi-institutional Study. *Am J Surg Pathol* 2024;48(10):1233-44.
- [35] Dierks C, Seufert J, Aumann K, Ruf J, Klein C, Kiefer S, et al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2021;31(7):1076-85.
- [36] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [37] Onoda N, Sugitani I, Ito KI, Suzuki A, Higashiyama T, Fukumori T, et al. Evaluation of the 8th Edition TNM Classification for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basels)* 2020;12(3):552.
- [38] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [39] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337-86.
- [40] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;S0923-7534(22):00005-9.
- [41] Zhao X, Wang JR, Dadu R, Busaidy NL, Xu L, Learned KO, et al. Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAF<sup>V600E</sup> Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 2023;33(4):484-91.
- [42] Hamidi S, Dadu R, Zafero ME, Ferrarotto R, Wang JR, Maniakas A, et al. Initial Management of BRAF V600E-Variant Anaplastic Thyroid Cancer: The FAST Multidisciplinary Group Consensus Statement. *JAMA Oncol* 2024;10(9):1264-71.
- [43] Higashiyama T, Sugino K, Hara H, Ito KI, Nakashima N, Onoda N, et al. Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer* 2022;173:210-8.
- [44] Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, Licitra L, Schlumberger M, Sherman SI, et al. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2359-66.
- [45] De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travaglini JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1137-43.
- [46] Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, Blanchard P, Sandulache VC, Lai SY, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123(9):1653-61.
- [47] Caillou B, Talbot M, Weyemi U, Pioche-Durieu C, Al Ghuzlan A, Bidart JM, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma. *PLoS One* 2011;6(7):e22567.
- [48] Moretti S, Menicali E, Nucci N, Guzzetti M, Morelli S, Puxeddu E. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE Immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside. *Eur J Endocrinol* 2020;183(2):R41-55.
- [49] Wirth LJ, Eigendorff E, Capdevilla J, Paz-Ares L, Lin C, Taylor M, et al. Phase I/II study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD1 mAb, in patients with anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:6024.
- [50] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, Ponce Aix S, Lin CC, Ramlau R, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620-7.
- [51] Leboulleux S, Godbert Y, Penel N, Hescot S, De La Fouchardiere C, Blonski M, et al. Benefits of pembrolizumab in progressive radioactive iodine refractory thyroid cancer: Results of the AcSé Pembrolizumab Study from Unicancer. *J Clin Oncol* 2021;39(15 suppl):6082.
- [52] Cabanillas M, Busaidy N, Zafero M, et al. BRAF/MEK inhibitor plus immunotherapy for BRAFV600E-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2022;136.
- [53] Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One* 2019;14(2):e0212513.
- [54] Nagarajah J, Le M, Knauf JA, Ferrandino G, Montero-Conde C, Pillarsetty N, et al. Sustained ERK inhibition maximizes responses of BRAFV600E thyroid cancers to radioiodine. *J Clin Invest* 2016;126(11):4119-24.
- [55] Lasser SA, Ozbay Kurt FG, Arkhyrov I, Utikal J, Umansky V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21(2):147-64.
- [56] Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2022;186(6):631-43.
- [57] Dias-Santagata D, Lennerz JK, Sadow PM, Frazier RP, Govinda Raju S, Henry D, et al. Response to RET-Specific Therapy in RET Fusion-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2020;30(9):1384-9.

# La prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde en 2024

Hélène Lasolle<sup>1,2,3</sup>, Françoise Borson-Chazot<sup>1,2</sup>, Thibault Gauduchon<sup>4</sup>, Magalie Haissaguerre<sup>5</sup>, Frédéric Illouz,<sup>6</sup> Jean-Christophe Lifante<sup>7,2</sup>, Charlotte Lussey-Lepoutre<sup>8</sup>, Delphine Prunier<sup>9</sup>, Christophe Sajous<sup>1</sup>, Romain Varnier<sup>4</sup>, Julien Hadoux<sup>10</sup>

1. Service d'endocrinologie, Hôpital Louis-Pradel, Hospices civils de Lyon, Bron cedex, France
2. *University Lyon I*, Lyon, France
3. Inserm U 1052, CRCL
4. Centre Leon-Bérard, Lyon, France
5. Service d'endocrinologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France
6. Service d'endocrinologie, CHU d'Angers, France
7. Service de chirurgie endocrinienne, Hôpital Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, France
8. Service de médecine nucléaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
9. Service de biochimie et biologie moléculaire, CHU d'Angers, France
10. Service d'oncologie endocrinienne, Département d'imagerie, Gustave-Roussy, F-94805 Villejuif, France

## Correspondance :

Hélène Lasolle, Hôpital Louis-Pradel, 28 avenue Doyen-Lepine,  
69677 Bron cedex, France  
[helene.lasolle@chu-lyon.fr](mailto:helene.lasolle@chu-lyon.fr)

## Mots clés

Cancer thyroïdien  
Carcinome médullaire  
RET  
NEM2

## ■ Résumé

Le carcinome médullaire thyroïdien (CMT) est un cancer thyroïdien rare neuro-endocrine au pronostic hétérogène. Il a la particularité d'être associé à une mutation du gène *RET*, germinale dans 20-25 % des cas entrant dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2), et somatique dans 70 % des cas sporadiques. Souvent diagnostiqué sur un nodule thyroïdien ou dans un contexte de dépistage génétique, il dispose d'un marqueur biologique, la calcitonine, utilisé dans le diagnostic, suivi de la réponse thérapeutique et évaluation pronostique. La chirurgie, traitement de la maladie localisée, est le seul traitement pouvant permettre une guérison. L'extension du geste doit être bien évaluée en fonction du taux de calcitonine notamment et de l'imagerie, et réalisée par un chirurgien expert. Le pronostic des maladies localement avancées ou métastatiques est très hétérogène. Certains facteurs histologiques comme le haut grade, ou biologiques comme le temps de doublement de la calcitonine, peuvent aider à évaluer le pronostic. Le développement des inhibiteurs multikinases comme le cabozantinib et le vandétanib, et des inhibiteurs ciblés de RET comme le selpercatinib a totalement modifié l'arsenal thérapeutique des maladies avancées. Mais leur prescription reste réservée aux maladies progressives à haut volume tumoral ou symptomatique non accessibles à des traitements locaux et doit être réalisée dans des centres experts du réseau ENDOCAN-TUTHYREF. La surveillance active est une alternative de choix pour les maladies lentement évolutives.

**Keywords**

Thyroid carcinoma  
Medullary thyroid carcinoma  
RET  
MEN2

**■ Summary****Managing medullary thyroid carcinoma in 2024**

*Medullary thyroid carcinoma is a rare neuroendocrine thyroid cancer with a heterogeneous prognosis which has the particularity of being associated with a RET gene mutation, germline in 20-25% of cases in the context of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), and somatic in 70% of sporadic cases. It is often diagnosed on a thyroid nodule or in the context of genetic screening. Calcitonin is a biological marker, used for diagnosis, monitoring of therapeutic response and prognostic evaluation. The only curative treatment is surgery for localized disease. The extent must be carefully assessed, particularly in terms of calcitonin levels and imaging, and carried out by an expert surgeon. The prognosis of locally advanced or metastatic disease is highly heterogeneous. Histological factors, such as high grade, or biological factors, such as calcitonin doubling time, can help assess prognosis. The development of multi-kinase inhibitors cabozantinib and vandetanib, and RET-targeted inhibitors selpercatinib, has completely changed the therapeutic arsenal for advanced disease, but their prescription is reserved to progressive disease with high tumor volume or to symptomatic disease inaccessible to local treatment in expert centers from the ENDOCAN-TUTHYREF network. Active surveillance is the alternative of choice for slowly progressing disease.*

**Abréviations**

CMT : cancer médullaire de la thyroïde, Ct : calcitonine, MEN2 : néoplasies endocriniennes multiples de type 2

**Épidémiologie et pronostic****Incidence**

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une tumeur rare neuro-endocrine développée aux dépens des cellules parafolliculaires C qui sécrètent la calcitonine (Ct) et plus inconstamment l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) [1]. Les CMT représentent 2 à 3 % des cancers thyroïdiens avec une incidence estimée de un à deux cas par million d'habitants considérée comme relativement stable bien qu'une tendance à l'augmentation ait été rapportée aux États-Unis entre 1983 et 2020 [2]. Le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans et le sexe-ratio est proche de 1.

**Diagnostic**

Le CMT est découvert dans trois quarts des cas devant un nodule thyroïdien isolé d'allure banal chez un patient asymptomatique [1]. La cytoponction n'est pas toujours informative et le dosage de calcitonine permet le diagnostic. Il n'est pas rare que le cancer soit diagnostiqué à un stade plus avancé devant une adénopathie ou une métastase, notamment osseuse. En l'absence d'éléments d'orientation clinique, le dosage de la calcitonine dans le liquide de ponction ganglionnaire ou un immunomarquage de la calcitonine sur prélèvement biopsique permettent de faire le diagnostic.

Des symptômes liés à l'hypersécrétion de la calcitonine, tels que la diarrhée ou les *flushs* s'observent dans les formes avancées ou métastatiques. Exceptionnellement, les cancers médullaires peuvent entraîner un syndrome de Cushing par sécrétion tumorale d'ACTH.

**Pronostic**

Le cancer médullaire serait responsable de 8 % de la mortalité par cancer thyroïdien [3]. Au diagnostic, on note une extension ganglionnaire dans 45 % des cas et des métastases dans 10 % des cas. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, le poumon et les os. Les métastases cérébrales, plus rares, sont de mauvais pronostic [4].

Les principaux facteurs pronostiques sont l'âge du patient et le stade de la tumeur au moment du diagnostic. La survie à dix ans est supérieure à 90 % dans les formes localisées, de 60-80 % dans les formes à extension locorégionale mais de 20 % dans les formes métastatiques [1,3]. Les estimations récentes du réseau ENDOCAN-TUTHYREF sont plus favorables avec une survie à dix ans de 48,5 %, chez 355 patients métastatiques.

Le pronostic des CMT y compris à un stade avancé est très variable allant de formes indolentes à des tumeurs très agressives, indépendamment du stade initial. C'est dans ce contexte qu'ont été décrites récemment des formes de haut grade, à risque augmenté de progression tumorale et de décès, caractérisées par la présence de deux des trois signes suivants : index mitotique supérieur à 5/2 mm<sup>2</sup>, index de prolifération Ki67 supérieur à 5 % et/ou nécrose tumorale [5].

**Rôle des drivers oncogéniques dans les formes héréditaires et sporadiques**

Le CMT peut être sporadique (75 %) ou familial (25 %). Les mutations du gène *RET* sont retrouvées dans quasiment tous les CMT héréditaires et dans 50 à 80 % des CMT sporadiques avancés. Il est recommandé de rechercher une mutation *RET* germinale chez tout patient porteur d'un CMT et somatique en

cas de CMT avancé ou métastatique avec indication potentielle de traitement systémique.

### Formes héréditaires : les néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Dans les cas familiaux, le cancer médullaire de la thyroïde fait partie des atteintes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2), liées dans 95 % des cas à un variant germinale activateur du proto-oncogène RET (*Rearranged During Transfection*). Le proto-oncogène RET situé en 10q11.2 code pour un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans la différenciation, la prolifération, la migration et la survie des cellules. Les NEM2 sont de transmission autosomique dominante et leur prévalence est de 1/35 000. Elles se caractérisent par l'atteinte d'une ou plusieurs glandes endocrines : CMT, phéochromocytome et rarement adénome parathyroïdien. On distingue plusieurs phénotypes qui ont pu être rattachés à des mécanismes d'activation différents du gène RET [6]. La NEM2A est le phénotype le plus fréquent (70 à 80 %) et associe un CMT qui est généralement la première manifestation, à un phéochromocytome (30 à 50 %) et une hyperparathyroïdie (20 à 30 %). Les FMTC (*Familial Medullary Thyroid Carcinoma*) retrouvés dans 10 à 20 % des cas sont considérés comme un variant de NEM2A avec une pénétrance faible pour les phéochromocytomes et l'hyperparathyroïdie. Le phénotype le plus rare est la NEM2B (5 %) avec la présence précoce d'un CMT agressif associé dans 50 % à un phéochromocytome souvent bilatéral, un syndrome marfanoïde et une neurogangliomatose ; mais il n'est pas noté d'association avec l'hyperparathyroïdie [7]. La présence d'une constipation néonatale ou d'une alacrymie peut permettre un diagnostic précoce. Les variants du gène RET ont été classés par l'ATA en variants à risque modéré, haut ou très haut en fonction de l'agressivité du CMT [1] (*tableau I*). Une étude multicentrique sur dix ans a montré qu'en France, 65 % de variants sont sur les cystéines (Cys) des exons 10 et 11 (Cys 634, haut risque ; Cys 609, 611, 618, 620, 630, risque modéré) et le codon Val 804 de l'exon 14 (risque modéré) [8]. La NEM2B est essentiellement liée au variant du codon Met918Thr (95 %) (seul variant classé très haut risque par ATA), plus rarement au codon Ala883Phe (< 5 %) (haut risque) et exceptionnellement à des doubles variants de RET.

### Formes sporadiques

Les CMT sporadiques présentent fréquemment des altérations génétiques somatiques. Une étude récente internationale multicentrique a confirmé que les variations les plus fréquentes étaient aussi au niveau du gène RET (~47 %) suivies des variants de RAS (~20 %) (*HRAS, KRAS, NRAS*) [9]. Parmi les variants de RET retrouvés, le variant Met918Thr est le plus fréquent (> 50 %) suivi des variants des cystéines 618, 603, 634 ou autres variants 768, 804, 883 et des délétions partielles. Le variant Met918Thr semble être associé à une agressivité accrue (invasion locale et à distance). L'impact sur la mortalité et la survie sans progression (SSP) est plus controversé [9,10]. Les mutations RET somatiques semblent associées à des critères histologiques défavorables

comparativement aux mutations germinales mais sans différence évidente en termes d'évolution clinique [9]. Les protéines RAS sont des GTPase impliquées dans les voies de signalisation de la prolifération, apoptose et différenciation cellulaire (RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, PKC). Il est considéré que la présence de variants RET et RAS est mutuellement exclusive. D'autres gènes ont été impliqués beaucoup plus rarement tels que *TP53, ARID2, SETD2, KMT2A*, et *KMT2C*. Les récepteurs 1 et 2 au VEGF sont souvent surexprimés dans les tissus de CMT, tout comme les récepteurs au facteur de croissance fibroblastique (FGF) et au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Ils jouent un rôle dans l'activation de l'angiogenèse et constituent également des cibles thérapeutiques.

## Les explorations nécessaires au bilan initial et suivi du CMT

### Sur le plan biologique

La calcitonine (Ct) est une hormone peptidique sécrétée par les cellules C de la thyroïde. Son rôle physiologique dans la régulation du calcium, du phosphore et du remodelage osseux reste mal connu. Le dosage de la Ct est recommandé devant toute suspicion de CMT, chez les patients porteurs de NEM2 et avant toute chirurgie thyroïdienne [11], afin d'exclure la rare possibilité d'un CMT (< 1-2 % des nodules thyroïdiens) qui modifierait le geste chirurgical. Le dosage plasmatique requiert des conditions particulières de prélèvement (congélation) avec un seuil habituel de normalité inférieur à 10 pg/ml et des situations à risque de faux positifs (*figure 1*). Une Ct supérieure à 100 pg/ml associée à un nodule thyroïdien évoque un CMT avec une excellente sensibilité, spécificité et VPP. L'hypercalcitoninémie est généralement proportionnelle au volume tumoral. Il existe de rares CMT à Ct peu élevée (formes « peu différenciées » avec parfois une élévation du CA19.9) ou des CMT localisés malgré une Ct très élevée. La Ct joue un rôle important à toutes les étapes de la prise en charge : diagnostic initial et bilan d'extension, diagnostic d'une récurrence (dosage possible *in situ* après cytoponction ganglionnaire), évaluation du pronostic [12], dépistage d'une progression en cas de maladie persistante et évaluation de la réponse au traitement (*figure 1*). Pour le suivi postopératoire d'un CMT localisé, la Ct doit être dosée de un à trois mois, six mois, puis annuellement si normalisée. En cas de persistance biologique ou morphologique du CMT, la Ct sera dosée tous les trois à six mois selon les situations, dans le même laboratoire, afin d'en mesurer l'évolutivité dans le temps. Le temps de doublement de la Ct représente un marqueur pronostique fiable associé à une survie péjorative si inférieur à six mois et à un meilleur pronostic si supérieur à 24 mois, à prendre en compte dans le choix thérapeutique, en complément de l'évolution clinique et morphologique RECIST. L'ACE élevé en cas de CMT est associé à un pronostic plus péjoratif. On estime que la calcitonine est négative chez 5 % des CMT. Devant tout CMT, le dosage des métanéphrines permettra d'éliminer un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM2.

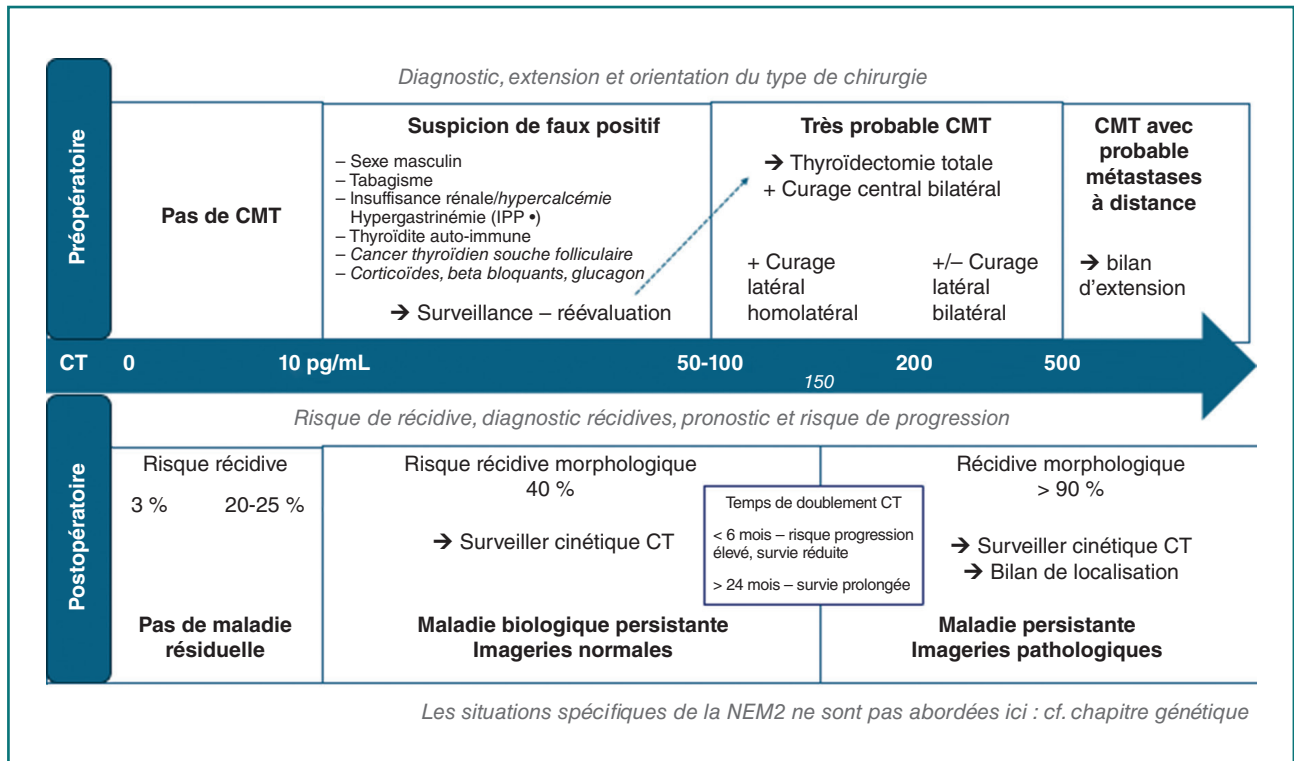


FIGURE 1  
Place du dosage de calcitonine (Ct) dans les différentes étapes de la prise en charge du CMT.

## Le rôle de l'imagerie

### **Au moment de la prise en charge chirurgicale initiale**

L'imagerie a un rôle dans le bilan d'extension de la maladie, largement guidé par le taux de Ct. La place de l'échographie cervicale préopératoire est indiscutable. La recherche de métastases à distance est recommandée pour un taux de Ct préopératoire supérieur à 500 pg/ml [1]. Les recommandations américaines anciennes préconisent l'association de plusieurs examens d'imagerie conventionnelle (TDM cervicothoracique, IRM hépatique et IRM du rachis).

### **En cas de maladie résiduelle ou métastatique**

Dans ce contexte, l'imagerie a un niveau correct de sensibilité à partir d'un seuil de Ct supérieur à 150-200 pg/ml [1]. De plus, un bilan d'imagerie exhaustif devra systématiquement être entrepris avant de discuter une approche locale.

### **La place de la TEP-TDM à la 18F-FDOPA**

La <sup>18</sup>F-FDOPA est captée *via* le transporteur LAT-1 (*Large Neutral Amino Acid Transporter 1*), puis décarboxylée en 18F-dopamine par la DOPA décarboxylase, permettant la rétention intracellulaire du traceur à l'origine de sa spécificité. Dans le CMT, ce système est surexprimé mais de façon moins efficace que dans d'autres types de TNE nécessitant un protocole d'acquisition optimisé,

qui est en pratique assez hétérogène dans les études, avec une acquisition plus précoce et une durée d'acquisition qui pourrait être allongée [13].

Très peu d'études ont regardé l'intérêt de la <sup>18</sup>F-FDOPA-TEP/TDM dans l'évaluation préopératoire du CMT, qui n'est pas proposée par les dernières recommandations américaines de 2015 dans cette indication [1].

En revanche, la <sup>18</sup>F-FDOPA est une des méthodes les plus sensibles pour détecter les récidives locales, régionales ou à distance après chirurgie. Sa performance reste inférieure à celle observée dans d'autres types de TNE en raison d'une rétention moindre, mais également probablement en raison de la très grande sensibilité du marqueur biologique Ct qui est déjà élevé dans des atteintes microscopiques. Dans une revue relativement récente par Treglia *et al.*, le taux de détection des récurrences était de 66 % [58-74 %] par patient et 71 % [67-75 %] par lésion [14].

La <sup>18</sup>F-FDOPA-TEP/TDM est proposée par l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM) à partir d'un seuil de Ct supérieur à 150 pg/ml [15].

### **Autres traceurs TEP disponibles**

La <sup>18</sup>F-FDOPA est supérieure au <sup>18</sup>F-FDG [16] et aux analogues de la somatostatine marqués au <sup>68</sup>Ga (<sup>68</sup>Ga-SSA) [14] en termes de bilan d'extension (figure 2).



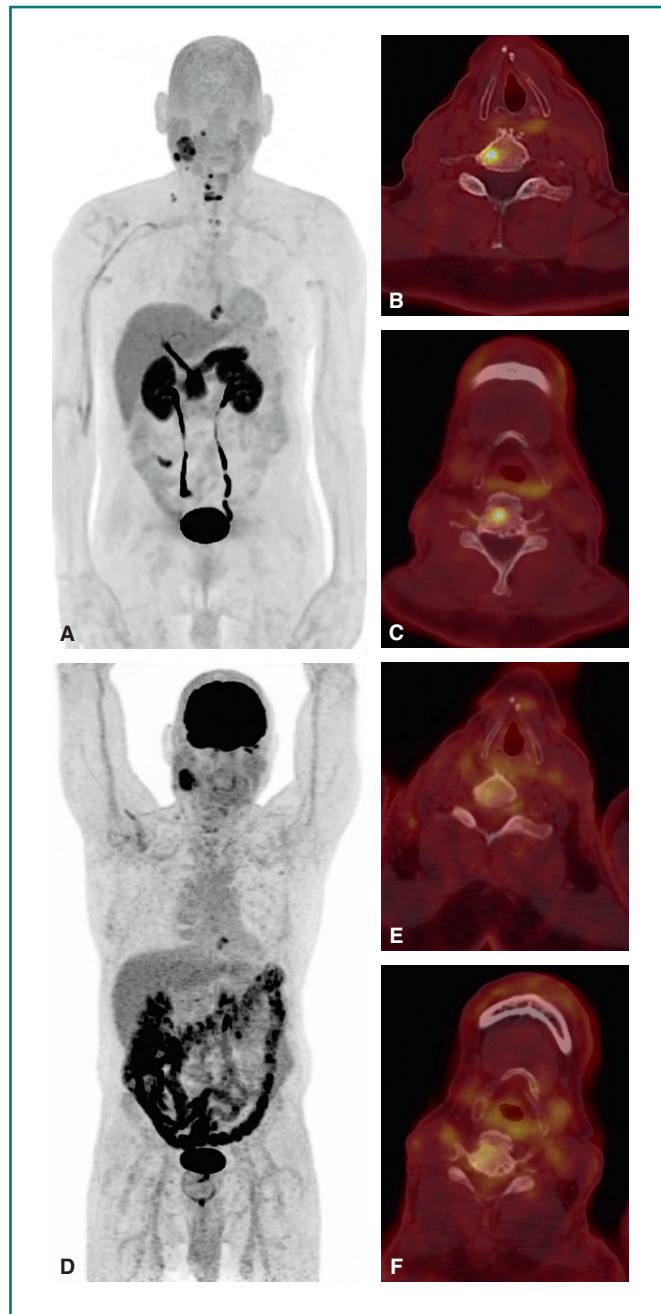


FIGURE 2

**Comparaison des résultats d'une TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA (panel du haut) et d'une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG (panel du bas) chez un patient de 69 ans atteint d'un carcinome médullaire sporadique présentant une récurrence cervicale ganglionnaire et des lésions osseuses secondaires.**

A : *Maximal Intensity Projection* (MIP) en  $^{18}\text{F}$ -DOPA ; D : *Maximal Intensity Projection* (MIP) en  $^{18}\text{F}$ -FDG. Les images de fusion retrouvent des lésions osseuses secondaires des corps vertébraux localisées au niveau du rachis cervical captant de façon intense la  $^{18}\text{F}$ -DOPA (images B et C) alors que la captation est très faible en  $^{18}\text{F}$ -FDG (images E et F).

L'intérêt du  $^{18}\text{F}$ -FDG se situe plus au niveau du pronostic, la fixation de ce traceur étant associée au temps de doublement de la Ct ainsi qu'à la survie [16].

L'expression de sst-2 apparaît malheureusement variable dans les CMT et l'imagerie aux  $^{68}\text{Ga}$ -SSA d'un intérêt limité [14]. Cependant, elle ouvre la voie sur la thérapie par une approche théranostique.

## Prise en charge thérapeutique

### La chirurgie

Le traitement chirurgical est et reste le seul traitement capable de guérir le CMT localisé [17]. Depuis de nombreuses années, les équipes chirurgicales qui tentent de déterminer son extension optimale se sont tout d'abord portées vers des chirurgies cervicales, voire médiastinales agressives. Comme pour beaucoup de cancers endocriniens, l'heure est à la désescalade thérapeutique et surtout à la personnalisation du geste chirurgical. Seul un traitement chirurgical associant bénéfice oncologique et risque adapté est acceptable. Toutes les études disponibles étant d'un faible niveau de preuves, basées sur des séries rétrospectives, le traitement chirurgical ne peut reposer que sur les caractéristiques établies de la maladie [17,18] :

- le taux de Ct, bien que peu spécifique pour prévoir l'envahissement ganglionnaire, est en adéquation (sauf lésion peu différenciée) avec la masse tumorale ;
- les métastases ganglionnaires sont très fréquentes et précoces, dès des taux de Ct supérieurs ou égaux à 20 pg/ml ou des tailles inférieures à 5 mm [18] ;
- aucune méthode d'imagerie ou biologique n'a une grande sensibilité pour prévoir la présence d'adénopathies métastatiques préopératoires [1,18] ;
- la guérison biologique postopératoire (négativité de la Ct) est un facteur pronostique majeur [1,18] ;
- le cancer médullaire génétiquement déterminé doit être considéré comme multiple et bilatéral d'emblée ;
- enfin et surtout, on n'observe jamais de guérison biologique pour un envahissement ganglionnaire supérieur à dix ganglions ou quand plus de deux compartiments cervicaux sont envahis. Cela relativise l'intérêt d'une chirurgie extensive dans ces cas [18].

En dehors de microcancers médullaires de taille inférieure ou égale à 0,5 cm et Ct inférieure ou égale à 20 pg/ml, où une simple lobo-isthmectomie thyroïdienne peut être discutée, le traitement chirurgical de base doit être une thyroïdectomie totale avec un curage du compartiment central (deux compartiments récurrentiels) [1,17,19].

La place des curages latéraux (jugulocarotidiens secteurs II, III, IV) reste controversée du fait de l'impossibilité de prévoir avec certitude l'absence d'envahissement métastatique préopératoire et de la morbidité qu'ils font encourir aux patients [1,17-20]. Synthétiquement, selon les différentes recommandations en l'absence de découverte de métastases ganglionnaires sur l'imagerie préopératoire, le curage du

compartiment latéral homolatéral peut être proposé pour des taux de Ct supérieurs ou égaux à 50 et inférieurs ou égaux à 200 pg/ml sans pouvoir affirmer un bénéfice au-delà de ces taux en termes d'amélioration de la survie sans récurrence ou de la survie spécifique [17-20] (figure 1). Le problème est différent pour les cancers génétiquement déterminés, du fait de l'histoire naturelle de l'apparition des métastases ganglionnaires de la multiplicité et de la bilatéralité des lésions d'emblée. Pour certains auteurs, le curage latéral doit être réalisé de première intention, parfois même de manière bilatérale justifiant un dépistage génétique préopératoire systématique [1,17].

Lorsque des métastases ganglionnaires latérales sont présentes d'emblée sur le bilan préopératoire, les curages latéraux ne se discutent pas et la chirurgie doit s'appliquer à réséquer la maladie macroscopique, et ce d'autant qu'elle menace l'axe trachéo-œsophagien ou qu'elle est symptomatique. Mais le but est ici l'ablation de la maladie macroscopique pour un contrôle local et pas la guérison biologique du CMT [1,19].

En cas d'absence de guérison biologique postopératoire ou de récurrence, la chirurgie qui doit être élective ne se discute qu'en cas de maladie macroscopique locale résiduelle, notamment progressive, afin d'éviter toute morbidité pour ces patients dont le bénéfice carcinologique est faible [1,19].

### Les approches locorégionales

#### Chirurgicales extracervicales

La chirurgie des métastases osseuses peut être proposée à visée curative en cas de maladie oligométastatique, une chirurgie stabilisatrice préventive en cas de lésion à risque de fracture et une chirurgie de décompression en cas de lésion rachidienne compressive [21].

Par ailleurs, la résection chirurgicale de métastases viscérales peut être envisagée pour les lésions progressives ou menaçantes, notamment en cas de maladie oligométastatique au niveau pulmonaire, hépatique ou cérébral.

#### Radiothérapie

La radiothérapie externe cervicale a une place limitée dans les CMT. Elle peut être discutée chez les patients à haut risque de récurrence, notamment en cas de maladie résiduelle ou d'envahissement extraglandulaire sans possibilité de réintervention. Certaines études rétrospectives suggèrent en effet une diminution du risque de récurrence locorégionale [22]. Cependant, l'impact de la radiothérapie sur la survie globale n'a jamais été démontré, tandis que le risque de fistule œsotrachéale sous antiangiogénique est majoré chez les patients exposés à une radiothérapie cervicale [23].

La radiothérapie externe est également utilisée pour traiter les métastases osseuses douloureuses ou à risque de fracture, que ce soit seule ou en complément d'un traitement chirurgical, ou des métastases cérébrales. La radiothérapie stéréotaxique permet d'obtenir des taux élevés de contrôle local en cas d'oligoprogression [21].

### Radiologie interventionnelle

Les techniques mini-invasives de radiologie interventionnelle, telles que l'ablation par radiofréquence, cryoablation, micro-ondes et embolisation, peuvent être des alternatives à la chirurgie dans les lésions viscérales et osseuses. L'ablation par radiofréquence et la cryothérapie sont des options de choix pour les métastases pulmonaires périphériques, avec des taux de contrôle local intéressants. Les métastases hépatiques peuvent bénéficier de traitements ablatifs par radiofréquence lorsque leur nombre est limité, ou de chimioembolisation en cas d'atteinte hépatique multifocale [24,25]. Les métastases osseuses peuvent également bénéficier de vertébroplastie, à visée antalgique ou de prévention des complications, généralement complétée par une radiothérapie externe pour améliorer le contrôle local [21]. Enfin, de façon plus récente, l'électrochimiothérapie a été développée pour le traitement des lésions superficielles, notamment cutanées et sous-cutanées, ou encore certaines lésions rachidiennes en impasse thérapeutique [26].

### Les thérapies systémiques

#### Quels traitements systémiques ?

Les thérapies ciblées pour le CMT, principalement les inhibiteurs multikinases (IMK), ont été développées pour cibler RET et VEGFR2, offrant ainsi une activité antiangiogénique. Le vandétanib et le cabozantinib sont les IMK les plus étudiés, avec des essais cliniques de phase III démontrant leur efficacité respective avec la survie sans progression (SSP) comme critère de jugement principal.

Le vandétanib a été évalué dans l'essai de phase III ZETA, comparant 300 mg/j de vandétanib à un placebo chez des patients atteints de CMT avancé [27,28]. La démonstration de la progression de la maladie avant l'inclusion n'était pas requise. La survie sans progression (SSP) médiane était de 30,5 mois pour le vandétanib contre 19,3 mois pour le placebo (*Hazard Ratio* [HR] = 0,46 ;  $p < 0,0001$ ). Ce bénéfice était observé indépendamment du statut mutationnel RET, de la localisation des métastases et du taux de progression tumorale avant inclusion. Toutefois, les données de survie globale n'ont jamais été publiées. Les effets secondaires courants du vandétanib incluent la diarrhée, l'hypertension, la perte de poids, la fatigue et des éruptions cutanées. Plus spécifiquement, ce traitement peut provoquer une photosensibilisation nécessitant une photoprotection stricte et un allongement du QTc nécessitant une surveillance électrocardiographique régulière.

Le cabozantinib a été étudié dans l'essai de phase III randomisé contre placebo EXAM, où il a également montré des résultats significatifs sous forme de capsule à 140 mg/j contre placebo avec une randomisation 2:1 [29,30]. Les patients traités par cabozantinib avaient une SSP médiane de 11,2 mois contre quatre mois pour le placebo (*Hazard Ratio* = 0,28 ;  $p < 10^{-4}$ ). Ce bénéfice était observé quel que soit l'âge, la localisation tumorale, le taux de progression, ou le statut mutationnel. La survie globale médiane n'était pas significativement améliorée : 26,6 mois chez les patients traités par cabozantinib contre 21,1 mois dans

le groupe placebo (HR = 0,85 ;  $p = 0,2$ ). Les effets secondaires comprenaient la diarrhée, l'hypertension, la fatigue, le syndrome main-pied et la mucite. Les besoins en calcium et en vitamine D doivent être augmentés pendant le traitement, nécessitant une surveillance biologique étroite. En raison de la toxicité observée à la dose de 140 mg/j, une étude de phase II a comparé 60 à 140 mg/j, montrant une tolérance améliorée à la dose plus faible mais n'a pas permis de démontrer l'absence de non-infériorité (HR = 1,24 ; IC 95 % : 0,90-1,70 ;  $p = 0,19$ ) [31].

Compte tenu de ce profil de tolérance, la prescription de ces médicaments doit être effectuée par un médecin spécialisé dans la prise en charge de ces cancers rares avec une surveillance adaptée (surveillance clinicobiologique notamment de l'état nutritionnel, remise d'un carnet de surveillance/fiche d'information, <https://oncolien.sfpo.com/>).

L'oncologie de précision a récemment révolutionné le traitement du CMT avec le développement d'inhibiteurs de RET plus sélectifs et puissants, comme le selpercatinib et le pralsetinib. L'essai de phase I/II LIBRETTO-001 a montré une efficacité remarquable du selpercatinib chez les patients atteints de CMT avec mutation RET : taux de réponse objective (TRO) 82,5 % (IC 95 % : 75,3-88,4) et SSP à 24 mois de 82,5 % (IC 95 % : 74,8-88,0) dans le groupe CMT naïf de traitement antérieur ( $n = 142$ ) ; TRO 77,6 % (IC 95 % : 75,3-88,4) et SSP médiane de 41,4 mois (IC 95 % : 30,2-ne) dans le groupe CMT précédemment traité ( $n = 152$ ) [32]. Le profil de tolérance du selpercatinib est supérieur à celui des IMK, avec des effets secondaires comme la diarrhée, l'hypertension, la fatigue, la xérostomie, la constipation, les œdèmes périphériques et la cytolyse hépatique, mais avec une gravité moindre (moins de 10 % des cas de grade 3-4, sauf pour l'hypertension). L'essai multicentrique randomisé de phase III LIBRETTO-531 a comparé le selpercatinib au choix de l'investigateur entre cabozantinib ou vandétanib chez des patients atteints de CMT avancé non prétraités par IMK [33]. Cet essai a montré une amélioration marquée de la SSP médiane avec le selpercatinib par rapport aux IMK avec un *Hazard Ratio* à 0,28 (IC 95 % : 0,16-0,48 ;  $p < 0,001$ ), soit une SSP médiane non atteinte dans le bras traité par placebo *versus* 16,8 mois (IC 95 % : 12,2-25,1) dans le bras contrôle (patients traités à 75 % par cabozantinib et 25 % par vandétanib). Le TRO sous selpercatinib était de 69,4 % *versus* 38,8 % dans le bras contrôle. Le profil de tolérance était également meilleur avec moins de toxicité de grade 3-4, moins de réductions de dose et moins d'arrêts de traitement pour toxicité.

Le pralsetinib est un autre inhibiteur sélectif de RET avec uniquement des essais de phase I/II sans confirmation en phase III, approuvé uniquement aux États-Unis.

En dehors d'autres IMK et thérapies ciblées évaluées dans des essais monobras (lenvatinib, anlotinib, etc.), d'autres modalités thérapeutiques sont possibles. La chimiothérapie par agents alkylants et la radiothérapie interne vectorisée par analogues de la somatostatine marqués restent des options à considérer pour ces patients avec des résultats provenant de petites études de phase II ou de séries rétrospectives [34-36].

**Que connaît-on des mécanismes de résistance ?**

En dehors de la mutation *RET* V804M, appelée *gatekeeper*, empêchant le vandétanib d’agir efficacement ; plusieurs cas de résistance acquise au selpercatinib ont été rapportés, incluant des mutations *solvent front* et des mutations aux sites charnières du domaine *RET* kinase [37]. Une étude de Gustave Roussy a montré que 25 % des cas de résistance au selpercatinib étaient dus à des mutations *on target* sur *RET*, tandis que 75 % étaient liés à des mutations *bypass* activant des voies parallèles ou en aval, telles que les mutations du gène *RAS* [38]. Par ailleurs, six biopsies réalisées sur des métastases progressives sous inhibiteur sélectif de *RET* ont montré une augmentation de l’index de prolifération *ki67* suggérant que la biologie du CMT pourrait être plus agressive lors de la survenue de résistance aux inhibiteurs sélectifs de *RET*.

**Quels traitements pour quels patients ?**

L’évolution de la maladie métastatique est très variable avec des maladies pouvant être peu évolutives nécessitant une simple surveillance, d’autres avec une évolution oligométastatique nécessitant des traitements locorégionaux et enfin des patients présentant une maladie évolutive agressive qui vont nécessiter un traitement systémique. Les traitements doivent être adaptés à la progression et à la gravité de la maladie (figure 3).

Les patients candidats aux traitements systémiques sont typiquement les patients présentant une masse tumorale significative (lésions mesurables multiples > 1-2 cm de diamètre) et qui progresse morphologiquement en moins de douze mois ou avec localisation symptomatique/à risque non accessible à un traitement local.

Les avancées récentes, notamment avec le selpercatinib, offrent de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de CMT avancé avec mutation *RET*, devenant ainsi la première ligne de traitement de référence. Cependant, la meilleure séquence de traitements reste à déterminer, surtout après l’apparition de résistances. Le selpercatinib a montré son efficacité après le vandétanib, mais les résultats du vandétanib ou du cabozantinib après traitement par le selpercatinib ne sont pas connus à l’heure actuelle. Des inhibiteurs sélectifs de *RET* de deuxième génération, actifs sur les mutations *solvent front* G810x, sont en développement.

Actuellement, en Europe, les trois molécules qui ont une AMM sont le cabozantinib, le vandétanib et le selpercatinib. Le vandétanib et le selpercatinib pour les patients avec mutation de *RET* dès la première ligne (restriction de l’AMM du vandétanib aux seuls patients présentant une mutation *RET* depuis décembre 2022 en raison d’un faible nombre de patients n’ayant pas de mutation *RET* inclus dans l’étude ZETA) et le cabozantinib pour les patients

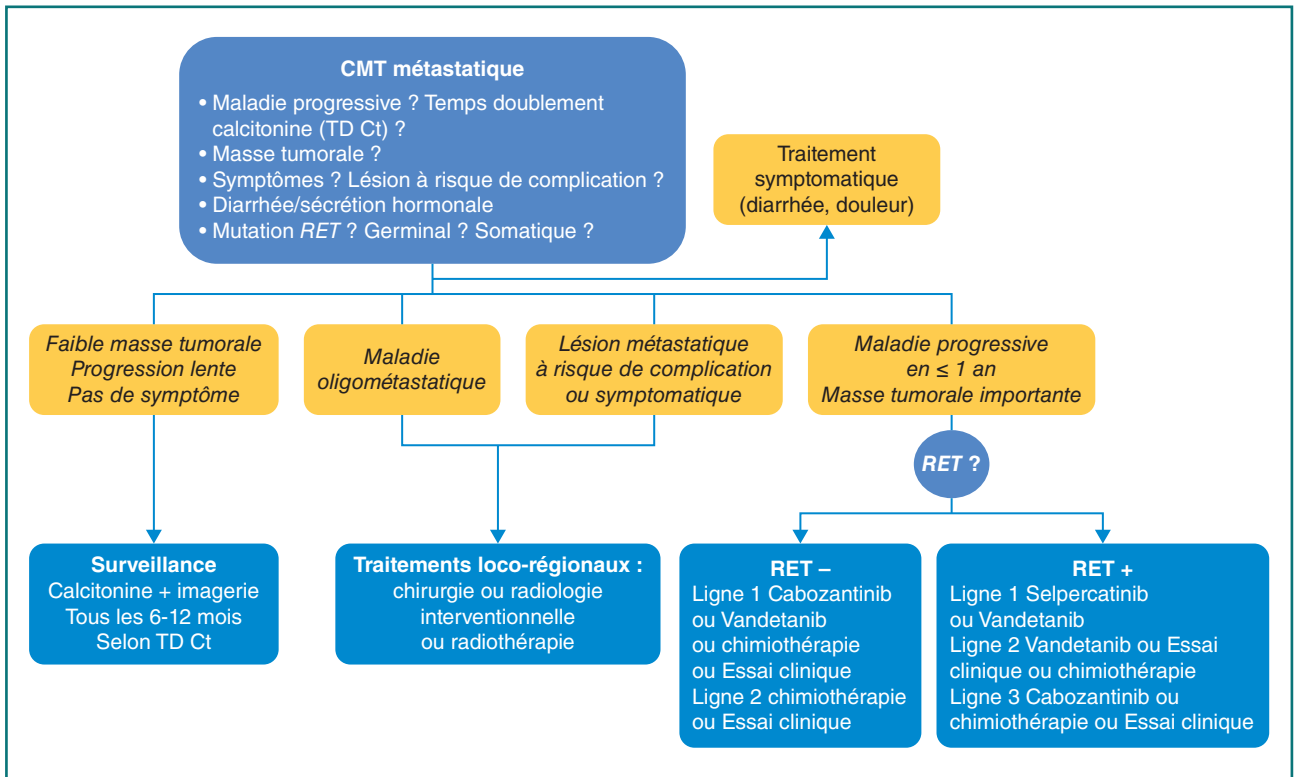


FIGURE 3  
Stratégie de prise en charge dans le CMT métastatique.

avec CMT quel que soit le statut *RET*. Cependant, le cabozantinib, sous sa forme Cometriq®, n'est pas remboursé en France dans cette indication.

### La prise en charge des patients génétiquement prédisposés

Une fois opéré, la prise en charge du CMT s'intégrant dans une NEM2 est assez similaire à celle des autres CMT avec mutation *RET*. En effet, les niveaux de risque associés aux différentes mutations de *RET* définis par l'ATA semblent concerner d'avantage la précocité de survenue de l'atteinte tumorale que l'agressivité de la maladie à stade équivalent, à l'exception des CMT associés aux NEM2B majoritairement diagnostiqués à un stade avancé [1,39,40].

L'intérêt du dépistage génétique réside principalement dans le dépistage des atteintes associées chez le patient index et le dépistage présymptomatique du CMT chez les apparentés. L'existence d'une forte relation génotype-phénotype, d'un marqueur biologique sensible, la Ct, d'un traitement curatif peu morbide à un stade précoce, la thyroïdectomie totale, permet de proposer une chirurgie appelée « prophylactique » ou « pré-symptomatique ». L'âge au dépistage génotypique prédictif est guidé par l'âge à la survenue des premiers CMT, étroitement lié au type de mutation [40].

Le taux de Ct préopératoire est fortement corrélé à la taille tumorale et à l'extension ganglionnaire. Les études chez les patients présentant une NEM2 ont montré l'absence d'extension ganglionnaire pour des niveaux de calcitonine inférieurs à 20, voire 30 pg/ml, avec des taux de rémission prolongée s'approchant de 100 % après un geste de thyroïdectomie totale sans nécessité de curage ganglionnaire [18,41]. À noter qu'à ces

taux, il n'y a souvent pas de place à l'imagerie dans la décision thérapeutique. Cette pratique a démontré un bénéfice avec une réduction de la proportion de CMT avec invasion ganglionnaire, et une augmentation de la proportion de rémissions complètes après chirurgie chez les patients avec mutation germinale de *RET* [40]. La réalisation d'une thyroïdectomie totale avant un an en cas de NEM2B améliore par ailleurs la survie de manière majeure [42]. Malheureusement, la survenue fréquente de mutations *de novo* limite cette approche.

Alors que la chirurgie était proposée de manière systématique dans les premières années de vie dans les NEM2A « classiques » (associées aux mutations de *RET* à risque élevé), l'identification d'une variété phénotypique importante, notamment dans l'âge d'apparition du CMT, amène de plus en plus à décider du moment de la chirurgie thyroïdienne en fonction du taux de calcitonine basale (tableau I).

Le dépistage clinique des phéochromocytomes est recommandé notamment dans les mutations du codon 634 et NEM2B, permettant d'éviter le diagnostic sur des complications aiguës et la réalisation de chirurgies d'épargne surrénalienne pour des lésions de plus petite taille.

#### Liens d'intérêts

H. Lasolle, F. Borson-Chazot, T. Gauduchon, M. Haissaguerre, F. Illouz, J.-C. Lifante, C. Lussey-Lepoutre, D. Prunier, C. Sajous et R. Varnier déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

J. Hadoux déclare avoir des liens d'intérêts pour grants/research support de la part du laboratoire Lilly ; pour des honoraires versés par les laboratoires Lilly, Ipsen, Bayer, PharmaMAR, Roche, HRA pharma, AAA et Eisai.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

TABLEAU I  
Stratégie de dépistage dans les NEM2.

Codon	E768D, L790F, V804L/M, S891A	C609 F/G/R/S/Y, C611 F/G/R/S/W/Y, C618 F/G/R/S/Y, C620 F/G/R/S/W/Y, C630 F/G/R/S/Y, D631Y	C634F/G/R/S/W/Y	M918T, A883F
Exon	13, 14, 15	5, 8, 10, 11	11	15, 16
Risque ATA 215	Modéré			
Risque réévalué selon Machens et al.	Modéré-bas	Modéré-haut	Haut	Très haut
Sous-type NEM2	NEM2A		NEM2A	NEM2B
Âge de début du CMT	44 ans (12-75)	33 ans (1-67)	19 ans (1-69)	6 ans (0,5-31)
Génotypage prédictif	Cinq ans	Cinq ans	Trois ans	Premiers mois de vie
Thyroïdectomie prophylactique	Selon Ct ou enfance – jeune adulte		Inférieure à cinq ans ou selon Ct	Premiers mois de vie
Dépistage phéochromocytome	À partir de seize ans puis périodique		À partir de onze ans puis annuel	
Dépistage HPT	À partir de seize ans puis périodique		À partir de onze ans puis annuel	—

## Références

- [1] Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
- [2] Tao Z, Deng X, Guo B, Ding Z, Fan Y. Sub-group analysis of steadily increased trends in medullary thyroid carcinoma incidence and mortality in the USA, 2000-2020: a population-based retrospective cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2024;31(5):e230319.
- [3] Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges. *Endocr Rev* 2023;44(5):934-46.
- [4] Liu CQ, Shen CK, Du YX, Li ZM, Shi X, Wang Y, et al. Survival outcome and optimal candidates of primary tumor resection for patients with metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2024:dgae214.
- [5] Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(1):96-104.
- [6] Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(4):192-202.
- [7] Castinetti F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(2):T29-39.
- [8] Lebeault M, Pinson S, Guillaud-Bataille M, Gimenez-Roqueplo AP, Carrie A, Barbu V, et al. Nationwide French Study of RET Variants Detected from 2003 to 2013 Suggests a Possible Influence of Polymorphisms as Modifiers. *Thyroid* 2017;27(12):1511-22.
- [9] Xu B, Viswanathan K, Ahadi MS, Ahmadi S, Alzumaili B, Bani MA, et al. Association of the Genomic Profile of Medullary Thyroid Carcinoma with Tumor Characteristics and Clinical Outcomes in an International Multicenter Study. *Thyroid* 2024;34(2):167-76.
- [10] Vuong HG, Odate T, Ngo HT, Pham TQ, Tran TTK, Mochizuki K, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):633-41.
- [11] Do Cao C, Haissaguerre M, Lussey-Lepoutre C, Donatini G, Raverot V, Russ G. SFE-AFCE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules: Initial work-up for thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(6):380-8.
- [12] Filetti S, Durante C, Hartl D, Lebourleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [13] Santhanam P, Taieb D. Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(6):789-98.
- [14] Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, Poscia A, de Waure C, Giordano A, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19(10):1290-9.
- [15] Treglia G, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. The 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the "evidence-based" refusal to endorse them by EANM due to the "not evidence-based" marginalization of the role of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1486-90.
- [16] Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, de Groot JWB, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53(12):1863-71.
- [17] Cohen O, Tzelnick S, Randolph G, Rinaldo A, Álvarez F, Rodrigo JP, et al. Initial surgical management of sporadic medullary thyroid cancer: Guidelines based optimal care – A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100(5):468-76.
- [18] Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2655-63.
- [19] Kaliszewski K, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3643.
- [20] Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25(1):20-6.
- [21] Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol* 2020;21:100282.
- [22] Terezakis SA, Lee NY. The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):532-40; quiz 541.
- [23] Blevins DP, Dadu R, Hu M, Baik C, Balachandran D, Ross W, et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24(5):918-22.
- [24] Muhammad H, Tehreem A, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid cancer: review of the current literature. *Am J Otolaryngol* 2022;43(1):103204.
- [25] Grozinsky-Glasberg S, Bloom AI, Lev-Cohain N, Klimov A, Besiso H, Gross DJ. The role of hepatic trans-arterial chemoembolization in metastatic medullary thyroid carcinoma: a specialist center experience and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2017;176(4):463-70.
- [26] Condello M, D'Avack G, Spugnini EP, Meschini S. Electrochemotherapy: An Alternative Strategy for Improving Therapy in Drug-Resistant SOLID Tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(17):4341.
- [27] Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
- [28] Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, Haddad R, Hauch O, Jarzab B, et al. Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2773-81.
- [29] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639-46.
- [30] Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813-9.
- [31] Capdevila J, Klochikhin A, Lebourleux S, Isaev P, Badiu C, Robinson B, et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2022;32(5):515-24.
- [32] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
- [33] Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851-61.
- [34] Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):335-47.
- [35] Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000;83(6):715-8.
- [36] Marchand L, Nozières C, Walter T, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Joly MO, et al. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and dacarbazine in advanced medullary thyroid cancer, a possible alternative? *Acta Oncol* 2016;55(8):1064-6.

- [37] Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, Liu X, Hu X, Patel KP, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol* 2021;32(2):261-8.
- [38] Hadoux J, Al Ghuzlan A, Lamartina L, Bani MA, Moog S, Attard M, et al. Patterns of Treatment Failure After Selective Rearranged During Transfection (RET) Inhibitors in Patients With Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023:e2300053.
- [39] Raue F, Bruckner T, Frank-Raue K. Similar Stage-dependent Survival and Outcome in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(9):e3582-91.
- [40] Machens A, Lorenz K, Brandenburg T, Führer-Sakel D, Weber F, Dralle H. The Changing Face of Multiple Endocrine Neoplasia 2A: From Symptom-Based to Preventative Medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(9):e734-42.
- [41] Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wemeau JL, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe français d'étude des tumeurs endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):E509-518.
- [42] Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):213-20.

# Médecine nucléaire et cancers de la thyroïde en 2024 : iode 131, TEP et nouvelles approches théranostiques

Renaud Ciappuccini<sup>1,2</sup>, Camila Nascimento<sup>3</sup>, Agathe Edet-Sanson<sup>4</sup>, Stéphane Bardet<sup>1</sup>

1. Service de médecine nucléaire et UCP thyroïde, Centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
2. Inserm 1086 ANTICIPE, BioTICLA, Université de Caen Normandie, 14000 Caen, France
3. Service de médecine nucléaire, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000, Toulouse, France
4. Service de médecine nucléaire, Centre Henri-Becquerel, 1, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France

## Correspondance :

Renaud Ciappuccini, Service de médecine nucléaire et UCP thyroïde, Centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France.  
[r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr](mailto:r.ciappuccini@baclesse.unicancer.fr)

## Mots clés

Cancer thyroïdien  
Cancers réfractaires  
Iode 131  
TEP  
Imagerie moléculaire  
Théranostique

## ■ Résumé

La médecine nucléaire occupe depuis longtemps une place importante dans la prise en charge des cancers thyroïdiens. Dans les cancers thyroïdiens différenciés (CTD), les plus fréquents, l'iode radioactif (<sup>131</sup>I) garde un rôle fondamental dans le traitement des métastases iodofixantes. La scintigraphie post-thérapeutique à l'<sup>131</sup>I permet de guider ces traitements et contribue à la définition des cancers réfractaires. Chez ces patients réfractaires, qui représentent moins de 5 % des CTD, la TEP/TDM <sup>18</sup>F-DG joue un rôle diagnostique et pronostique central. Sur le plan thérapeutique, la redifférenciation, c'est-à-dire la restauration de la fixation de l'<sup>131</sup>I, est possible chez des CTD mutés BRAF. Dans les cancers anaplasiques de la thyroïde (CAT), rares et agressifs, et par définition indifférenciés, la TEP au <sup>18</sup>F-DG reste l'imagerie métabolique de choix. Dans les cancers médullaires (CMT), l'imagerie TEP repose principalement sur la <sup>18</sup>F-DOPA mais le <sup>18</sup>F-DG et le <sup>68</sup>Ga-DOTATOC peuvent être utiles, en raison des données pronostiques et théranostiques qu'ils peuvent fournir. D'autres radiopharmaceutiques TEP qui sont encore du domaine de la recherche et dont certains offrent des perspectives théranostiques, tels l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) et la protéine d'activation des fibroblastes (FAP), seront également discutés. Après des décennies où seul l'<sup>131</sup>I était disponible et administré systématiquement dans les CTD, quel que soit le risque de maladie résiduelle, l'arrivée de nouveaux traceurs TEP vient enrichir les outils d'imagerie et l'arsenal thérapeutique. Les développements rapides et récents de l'imagerie moléculaire permettent une évolution vers une prise en charge encore plus personnalisée des cancers thyroïdiens.



**Keywords**

Thyroid cancer  
 Refractory cancers  
 Radioiodine  
 PET  
 Molecular imaging  
 Theranostics

**■ Summary****Nuclear medicine and thyroid cancers in 2024: Iodine 131, PET and new theranostic approaches**

*Nuclear medicine has long been a mainstay in the management of thyroid cancers. In patients with differentiated thyroid cancer (DTC), the most common histotype, radioiodine (RAI, 131I) has been for years a cornerstone for the treatment of RAI-avid metastases. Post-therapeutic 131I scintigraphy helps guide these treatments and contributes to the definition of refractory cancers. In these refractory patients, who represent fewer than 5% of CTDs, <sup>18</sup>F-DOPA PET plays a central diagnostic and prognostic role. From a therapeutic perspective, RAI uptake can be re-induced in some of these patients with the BRAF mutation by using redifferentiation protocols. In anaplastic thyroid cancer (ATC) that is rare, aggressive and undifferentiated, <sup>18</sup>F-DOPA PET remains the metabolic imaging of choice. In medullary thyroid cancer (MTC), PET imaging is mainly based on the use of 18F-DOPA, even if <sup>18</sup>F-DOPA also provides prognostic data and 68Ga-DOTATOC could allow a theranostic approach. Other radiopharmaceuticals offering new theranostic avenues in thyroid cancers are also discussed, such as prostate-specific membrane antigen (PSMA) and fibroblast activation protein (FAP). After decades of a “one-size fits all” approach in thyroid cancer management, molecular imaging is paving the way towards personalized medicine.*

**Introduction**

Les cancers thyroïdiens différenciés (CTD) de souche folliculaire représentent plus de 90 % des cas. Ils comprennent les cancers papillaires (80 %), vésiculaires (10 %), oncocytaires et peu différenciés (10 %). Le cancer médullaire (CMT) est beaucoup moins fréquent et le cancer anaplasique (CAT) encore plus rare. Depuis très longtemps, la médecine nucléaire joue un rôle central dans la prise en charge des cancers thyroïdiens, grâce à l'imagerie scintigraphique classique utilisant des émetteurs  $\gamma$ , au développement de la tomographie par émission de positons (TEP) et de divers radiopharmaceutiques, notamment le <sup>18</sup>F-fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>FDG), et à celui de la radiothérapie interne vectorisée (RIV), encore dominée par l'iode 131 (<sup>131</sup>I).

Ces dernières années, des changements significatifs ont vu le jour dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de la thyroïde, liés à des avancées scientifiques mais aussi sous l'effet de recommandations internationales [1]. L'objectif de cette synthèse est d'aborder la place actuelle de la médecine nucléaire dans les cancers thyroïdiens et ses perspectives d'évolution dans les années à venir. Seront notamment discutés la place de l'irathérapie dans les CTD, les progrès de l'imagerie métabolique TEP, la diversité des radiopharmaceutiques TEP, leur rôle pronostique et théranostique, et les perspectives en matière de RIV.

**Cancer différencié de la thyroïde****Iode radioactif**

Le traitement à l'iode radioactif (iode 131, <sup>131</sup>I) ou irathérapie est utilisé depuis les années 1950 dans le CTD. Pendant longtemps, l'<sup>131</sup>I a quasi systématiquement complété la chirurgie quel que soit le risque de maladie résiduelle ou de récurrence du CTD, et avec les mêmes activités administrées. Depuis une dizaine

d'années, une désescalade thérapeutique s'opère pour les patients à risque faible ou intermédiaire [2,3], permettant une prise en charge personnalisée et adaptée au risque de maladie persistante/récurrence du patient. <sup>131</sup>I garde toute sa place pour les patients à haut risque après thyroïdectomie initiale, pour les patients métastatiques, et peut être discuté pour certains patients à risque intermédiaire après chirurgie initiale [1]. Ces traitements par iode radioactif sont associés à une imagerie post-thérapeutique à l'<sup>131</sup>I permettant de visualiser la fixation par les cellules tumorales et évaluer l'effet des traitements antérieurs. Dans certains cas, l'irathérapie peut être précédée d'une imagerie diagnostique et/ou à visée dosimétrique (<sup>131</sup>I à dose traceuse, <sup>123</sup>I ou <sup>124</sup>I). Par conséquent, depuis plusieurs décennies, l'irathérapie est une approche théranostique, avant même que le concept et le terme de *théra(g)nostique* soient introduits dans les années 1990.

L'administration de l'<sup>131</sup>I s'effectue chez un patient ayant eu au préalable une thyroïdectomie totale. La fixation de l'<sup>131</sup>I dans les reliquats thyroïdiens normaux postopératoires, et à un degré moindre, dans d'éventuelles cellules cancéreuses bien différenciées, est permise grâce à l'expression du symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS). Le rayonnement  $\beta^-$  est responsable de l'effet thérapeutique de l'iode radioactif tandis que le rayonnement  $\gamma$  offre la possibilité d'une imagerie scintigraphique post-thérapeutique de haute sensibilité. Ce rayonnement  $\gamma$  implique cependant des contraintes de radioprotection qui ne seront pas détaillées ici.

La fixation de l'<sup>131</sup>I par le CTD est un facteur de très bon pronostic, de même qu'un âge jeune, le caractère bien différencié de la tumeur, l'absence de critère histologique d'agressivité et l'absence de fixation du <sup>18</sup>FDG [4]. À l'inverse, l'âge avancé, la présence de lésions peu différenciées, de gros volumes et présentant une fixation intense du <sup>18</sup>FDG sont des facteurs associés à un échec de l'<sup>131</sup>I.

Le traitement par  $^{131}\text{I}$  peut être envisagé avec trois objectifs possibles [5] : 1/ l'ablation, pour la destruction du reliquat banal postchirurgical, permettant d'obtenir un taux de thyroglobuline (Tg) nul pour faciliter le suivi et la détection d'une récurrence ; 2/ la situation adjuvante, pour la destruction de la maladie résiduelle microscopique locale ou à distance ; 3/ la thérapie, pour traiter la maladie métastatique connue iodofixante. Ces différentes situations permettent de déterminer l'activité de  $^{131}\text{I}$  (habituellement en France, 30 mCi [1 100 MBq] ou 100 mCi [3 700 MBq]) et le mode de préparation (stimulation exogène par TSH recombinante humaine [rhTSH] ou stimulation endogène par déféringage hypophysaire après arrêt transitoire du traitement par lévothyroxine). Pour les indications de  $^{131}\text{I}$  postopératoire, le choix de l'activité et le mode de préparation, le lecteur se reportera aux recommandations publiées par les sociétés savantes [1,5,6].

L'imagerie scintigraphique post-thérapeutique est réalisée deux à sept jours après administration de  $^{131}\text{I}$ , en fonction de l'activité administrée. Cette imagerie de haute sensibilité consiste en un balayage du corps entier à la recherche de métastases à distance, notamment pulmonaires et osseuses, associé à une acquisition tomoscintigraphique centrée sur le cou et le thorax, couplée à un scanner de repérage (TEMP/TDM ou SPECT/CT [*Single Photon Emission Computed Tomography with CT-scan*]) permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen pour l'extension locorégionale [7]. Le scanner permet la localisation anatomique des éventuelles adénopathies cervicales et de mesurer la taille des métastases, notamment pulmonaires (micro- versus macroscopiques). Cet élément apporte des données prédictives et pronostiques : les lésions iodofixantes infracentimétriques étant plus facilement détruites que les grosses, la probabilité d'obtenir la rémission par des activités répétées est alors plus grande [8,9]. S'il existe des foyers iodofixants inhabituels en dehors de la région cervicothoracique, une autre TEMP/TDM peut être réalisée permettant de faire la part entre des faux positifs (fixations physiologiques ou en lien avec des affections bénignes) et des métastases (souvent osseuses, rarement hépatiques, surrenaliennes, cutanées...).

Chez les patients présentant des métastases iodofixantes, les activités thérapeutiques peuvent être répétées tous les six à douze mois. Les scintigraphies post-thérapeutiques permettent d'évaluer la réponse aux traitements, en combinaison avec d'autres paramètres, comme les taux de Tg et des anticorps antithyroglobulines (Ac anti-Tg), et l'imagerie morphologique (scanner avec critères RECIST). Au-delà de 600 mCi d'activité cumulée de  $^{131}\text{I}$ , la poursuite des traitements est discutée au cas par cas mais l'irathérapie est souvent interrompue. On estime que la rémission ne pourra pas être obtenue par des administrations supplémentaires et l'augmentation du risque de toxicité à long terme et de second primitif, bien que faible, devient significative. En cas de progression selon les critères RECIST des lésions métastatiques dans l'année suivant une dose thérapeutique, les lésions tumorales sont considérées comme réfractaires à  $^{131}\text{I}$ , ce qui nécessite l'arrêt de ce traitement.

Une imagerie diagnostique préthérapeutique peut être réalisée par  $^{131}\text{I}$  à dose traceuse (2 à 5 mCi [74-185 MBq]) ou  $^{123}\text{I}$ . Elle comprend au moins un balayage du corps entier et une acquisition TEMP/TDM centrée sur le cou et le thorax. Cette imagerie préthérapeutique peut être faite à visée dosimétrique pour estimer la dose absorbée et l'activité de  $^{131}\text{I}$  à administrer. Toutefois, cette modalité d'imagerie n'est pas réalisée en routine en France.

L'imagerie diagnostique à dose traceuse de  $^{131}\text{I}$  n'est plus réalisée lors du contrôle neuf à douze mois après la première irathérapie. Elle peut parfois se discuter dans certaines situations, notamment si le taux des Ac anti-Tg ne décroît pas ou tend à augmenter, ou en cas de fixation douteuse à l'imagerie scintigraphique post-thérapeutique.

## TEP

Depuis plus de vingt ans, la TEP, notamment grâce au  $^{18}\text{F}$ FDG, a bouleversé l'imagerie oncologique. Les équipements TEP sont hybrides (TEP/TDM) avec un scanner utilisé pour la correction d'atténuation et la localisation anatomique. Par commodité, le terme de TEP, englobant également la TEP/TDM, sera utilisé dans cet article.

## Iode 124 ( $^{124}\text{I}$ )

La TEP à  $^{124}\text{I}$  est une modalité d'imagerie intéressante pour la détection des lésions tumorales thyroïdiennes bien différenciées [10], peut-être plus sensible que l'imagerie diagnostique à  $^{123}\text{I}$  ou à  $^{131}\text{I}$  [11]. Elle permet aussi d'obtenir des données quantitatives de fixation de  $^{131}\text{I}$  [12], avec la possibilité d'études dosimétriques [13]. Son utilisation avant un traitement à  $^{131}\text{I}$  offre l'opportunité d'une dosimétrie personnalisée, permettant de guider l'activité de  $^{131}\text{I}$  à administrer. Cet examen manque néanmoins de sensibilité pour la détection des miliaires pulmonaires diffuses [14]. D'autre part, la qualité des images TEP est affectée par la présence de rayonnements de haute énergie. Enfin,  $^{124}\text{I}$  n'est pas disponible en routine dans les services de médecine nucléaire, notamment en France. L'imagerie avec ce radio-isotope reste actuellement du domaine de la recherche.

## $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose, $^{18}\text{F}$ FDG

Le  $^{18}\text{F}$ FDG est un traceur du métabolisme glucidique intracellulaire, dont l'activité est augmentée dans les cellules qui ont perdu une partie de leur différenciation et surexpriment notamment les transporteurs du glucose (GLUT-1) [15]. Le métabolisme du  $^{18}\text{F}$ FDG est ainsi un reflet de l'agressivité tumorale.

Dès ses débuts, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG a été évaluée chez les patients ne fixant pas  $^{131}\text{I}$  [16]. Les cancers thyroïdiens bien différenciés fixent habituellement très bien  $^{131}\text{I}$  et ne captent pas le  $^{18}\text{F}$ FDG, et *vice versa* dans les cancers thyroïdiens réfractaires (CTR) [17]. Ce concept a été décrit sous le terme de « phénomène du *flip-flop* ». Des intermédiaires sont possibles, et on peut observer des lésions qui fixent les deux radiopharmaceutiques et d'autres qui n'en fixent aucun. La réalisation de la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG après stimulation exogène par administration de rhTSH permettrait d'identifier davantage des lésions tumorales mais n'augmente pas la sensibilité de

l'examen à l'échelle du patient [18]. Si en pratique la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG est généralement réalisée sous lévothyroxine, on peut parfois profiter de la stimulation endogène ou exogène de la TSH pour réaliser l'examen TEP la veille de l'administration de  $^{131}\text{I}$ .

La TEP  $^{18}\text{F}$ FDG a un intérêt en postopératoire chez les patients à haut risque de maladie résiduelle, notamment ceux avec un taux de Tg élevé [1,19,20]. La TEP  $^{18}\text{F}$ FDG est également utile pour détecter une récurrence non iodofixante si le taux de Tg sérique s'élève [1,21,22]. Dans cette situation, la sensibilité de la TEP est très variable [23] et semble dépendre de la masse tumorale et du degré de différenciation de la tumeur [19,24]. Le seuil de Tg stimulée de 10 ng/ml a été proposé mais l'examen peut être demandé pour des valeurs de Tg plus basses si le cancer est agressif, si le taux de Tg double rapidement ou si des Ac anti-Tg apparaissent ou que leur titre augmente [25]. Le résultat du TEP  $^{18}\text{F}$ FDG peut conduire à une modification de la prise en charge clinique chez certains patients [19,26]. La présence d'une dédifférenciation des cellules cancéreuses, de sous-types histologiques agressifs (contingent peu différencié, à cellules hautes ou à cellules oncocytaires...) et d'un grand volume tumoral sont des facteurs qui augmentent la probabilité d'identifier des lésions cancéreuses sur la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG.

Si l'échographie avec cytoponction et mesure de la Tg dans le liquide de rinçage est un examen particulièrement sensible pour identifier la maladie ganglionnaire cervicale, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG est intéressante pour des localisations atypiques, notamment rétropharyngées [27] ou rétroclaviculaires. Il faut rappeler les faux positifs de la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG, en particulier les maladies infectieuses ou inflammatoires, les granulomatoses, mais aussi

d'autres cancers, nécessitant une confrontation à la clinique et parfois des cytoponctions ou biopsies diagnostiques. En raison de l'hypermétabolisme cérébral physiologique sur la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG, les localisations secondaires cérébrales sont recherchées par IRM. Sur le plan de l'instrumentation, il peut être utile pour augmenter la sensibilité de l'examen à l'étage cervical de recourir à un temps d'acquisition plus long ou à une matrice plus fine sur la sphère ORL, en fonction des protocoles du service et des possibilités de la machine TEP [28]. À noter qu'il n'a pas été démontré de bénéfice de la TEP/IRM comparativement à la TEP/TDM [29].

Chez les patients métastatiques réfractaires à  $^{131}\text{I}$ , la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG permet de caractériser la maladie structurale locorégionale ou à distance. Lorsqu'un traitement local est envisagé, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG peut être intéressante afin d'éliminer des métastases à distance [1]. La TEP  $^{18}\text{F}$ FDG permet d'assurer la surveillance active des patients métastatiques, parallèlement ou en alternance avec le scanner, et d'évaluer la réponse aux traitements locaux ou systémiques (inhibiteurs de tyrosine kinase notamment) (figure 1). Rappelons néanmoins que l'évaluation de la réponse doit utiliser les critères RECIST basés essentiellement sur le scanner.

Chez l'ensemble des patients métastatiques, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG fournit des informations pronostiques. La fixation du  $^{18}\text{F}$ FDG par les lésions métastatiques est associée à une moins bonne réponse au traitement par  $^{131}\text{I}$  et constitue un facteur pronostique qui impacte la survie [30,31].

La présence d'une mutation  $BRAF^{V600E}$  est associée à une forte probabilité de fixation tumorale du  $^{18}\text{F}$ FDG et à des valeurs quantitatives de concentration (*Standardized Uptake Value* [SUV]) plus

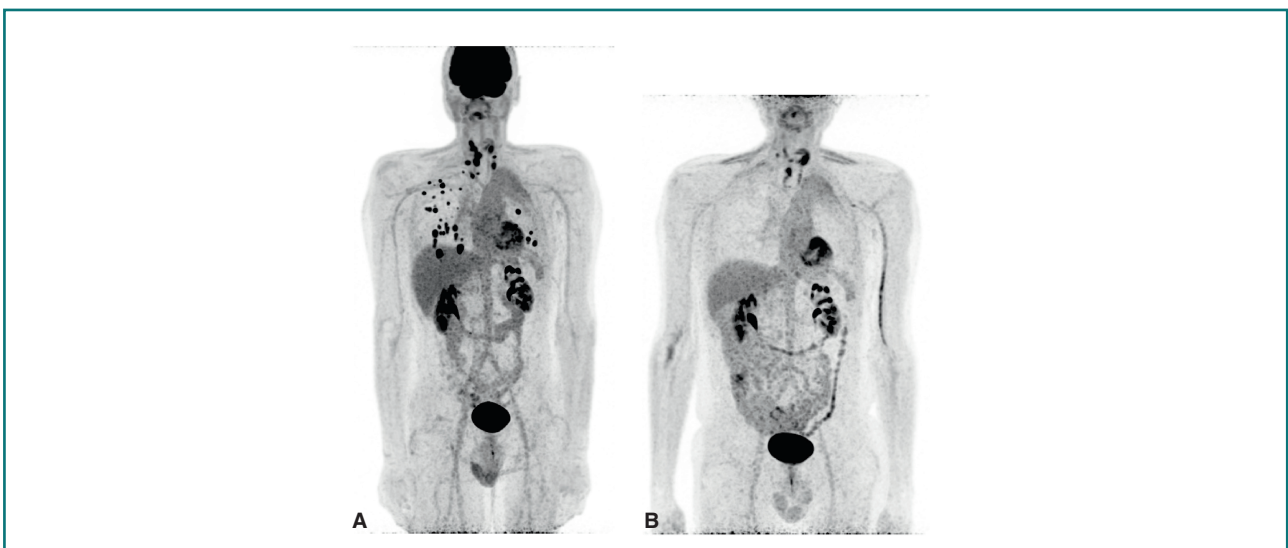


FIGURE 1

**Patient de 54 ans présentant un cancer thyroïdien peu différencié métastatique avec des lésions progressives.** La TEP  $^{18}\text{F}$ FDG avant introduction d'un traitement antiangiogénique par lenvatinib (A) objective une fixation intense de la maladie locale (foyers cervicaux) et à distance (foyers pulmonaires bilatéraux). Après huit mois de traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG montre la disparition des foyers pulmonaires et une diminution des foyers cervicaux (B).

élevées [32]. L'inhibition de la voie des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) par des traitements anti-BRAF et/ou anti-MEK peut permettre de redifférencier les cellules tumorales réfractaires, c'est-à-dire de restaurer la captation de l' $^{131}\text{I}$  au sein de ces cellules. Le concept de redifférenciation a d'abord été démontré en clinique avec un anti-MEK seul, le selumetinib [33]. En cas de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>, la redifférenciation est au mieux obtenue par l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK. Ainsi, dans le cadre de l'essai prospectif français Meraïode, l'administration pendant cinq semaines de dabrafénib/tramétinib à 24 patients *BRAF* mutés, sélectionnés sur des critères de taille et d'évolutivité des lésions, suivie d'un traitement par 5,5 GBq (150 mCi), a permis de restaurer une fixation de l' $^{131}\text{I}$  dans 95 % des cas et d'obtenir une réponse partielle dans 38 % et une stabilité dans 52 % des cas [34]. D'autres études sont nécessaires pour préciser la place de ces thérapies innovantes dans l'arsenal thérapeutique actuel et à venir.

### Les analogues des récepteurs à la somatostatine de type 2 (SSTR2)

Les analogues de la somatostatine radiomarqués comportent généralement une partie correspondant à l'analogue synthétique (octréotide ou dérivé, tyr3-octréotate ou tyr3-octréotide), un chélateur (DTPA, DOTA) et le radionucléide ( $^{68}\text{Ga}$  pour l'imagerie TEP et Lutétium 177 [ $^{177}\text{Lu}$ ] ou Yttrium 90 [ $^{90}\text{Y}$ ] pour la RIV).

Dans le bilan d'un taux de Tg élevé, l'imagerie TEP des récepteurs à la somatostatine, par exemple le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, a un intérêt diagnostique modeste dans des cas rares où les lésions ne fixent ni l' $^{131}\text{I}$  ni le  $^{18}\text{F}$ FDG [35].

L'intérêt théorique est plutôt théranostique car en cas de fixation significative, un traitement par RIV peut être envisagé. Après des travaux dans des modèles précliniques de CTD, quelques études pilotes ont été menées chez l'homme. Une étude suisse a rapporté une réponse chez sept des 24 patients avec CTR traités par  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC [36]. Une autre étude rétrospective italienne chez onze patients ayant reçu de deux à six cycles de traitement a montré une réponse partielle chez deux patients et une stabilité chez cinq autres [37].

### Fluorocholine, $^{18}\text{F}$ CH

La choline est un précurseur des phospholipides membranaires. Ainsi,  $^{18}\text{F}$ CH et  $^{11}\text{C}$ choline, qui suivent les mêmes voies métaboliques que la choline, sont des traceurs de la membrane lipidique. Dans les cellules avec un taux de prolifération accru, le renouvellement de la membrane cellulaire et la synthèse des phospholipides membranaires sont augmentés, et par voie de conséquence, la fixation de  $^{18}\text{F}$ CH.

En Europe, la TEP  $^{18}\text{F}$ CH permet l'exploration des cancers de prostate et des carcinomes hépatocellulaires bien différenciés, et constitue l'examen de choix dans l'hyperparathyroïdie primaire pour localiser l'adénome parathyroïdien et guider une chirurgie d'exérèse mini-invasive.

En dehors de cas isolés d'incidentalomes thyroïdiens au cours d'explorations prostatiques, les études ayant évalué la choline radiomarquée dans les cancers thyroïdiens sont peu nombreuses.

La première étude TEP a décrit chez quatre patients des lésions thyroïdiennes primitives et secondaires fixant la  $^{11}\text{C}$ choline [38]. Une étude prospective menée chez des patients avec nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée a montré que la TEP  $^{18}\text{F}$ CH était très sensible pour la détection des CTD, mais peu spécifique [39]. Enfin, une étude a rapporté l'utilisation de la TEP  $^{18}\text{F}$ CH dans les CTD à haut risque avec suspicion de rechute, mais l'apport ne semble pas déterminant comparativement au  $^{18}\text{F}$ FDG [40]. De plus, des fixations élevées de la choline sont souvent observées en regard de ganglions bénins à l'étage cervicomédiastinal, ce qui limite sa pertinence pour l'exploration des chaînes ganglionnaires.

### Ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Membrane Antigen* [PSMA])

Le PSMA est une glycoprotéine transmembranaire de type II surexprimée par l'épithélium du tissu prostatique malin. Son expression est aussi retrouvée dans l'endothélium des néovaisseaux tumoraux de nombreux cancers, y compris thyroïdiens. Il a été montré par IHC qu'une forte expression du PSMA est prédictive du caractère réfractaire [41] et est associée à des facteurs de pronostic défavorable [42]. Ces données pronostiques nécessitent d'être confirmées par l'imagerie TEP-PSMA. Des études portant sur un faible nombre de patients ont montré que la TEP-PSMA pouvait visualiser des lésions tumorales en cas d'élévation de la Tg avec imagerie au  $^{131}\text{I}$  négative [43] et dans les CTR métastatiques. Peu de données de RIV au PSMA sont disponibles actuellement. Une équipe néerlandaise a rapporté le traitement de deux patients avec CTR par RIV au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 [44] avec des résultats négatifs. D'autres études sont nécessaires.

### Protéine d'activation des fibroblastes (*Fibroblast Activation Protein* [FAP]) et inhibiteurs des protéines d'activation des fibroblastes (*Fibroblast Activation Protein Inhibitors* [FAPi ou FAPi])

Le FAP est une protéine transmembranaire de type II fortement exprimée par les fibroblastes associés aux cancers présents dans le microenvironnement tumoral. Le ciblage du FAP par des ligands (FAPi) radiomarqués permet ainsi de réaliser une imagerie TEP des cancers, notamment thyroïdiens, avec un excellent contraste [45,46]. Néanmoins, cette imagerie n'est pas spécifique. Des fixations sont possibles dans les lésions inflammatoires, par exemple en cas de thyroïdite.

Il y a encore peu de données concernant la RIV ciblant le FAP. L'administration IV de cycles répétés de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA. FAPi)<sub>2</sub> espacés de huit semaines chez quinze patients a permis d'observer une réponse partielle chez quatre patients et une stabilité de la maladie chez trois autres [47]. Récemment, une étude d'escalade de dose chez douze patients avec CTR a montré qu'après administration IV de cycles de  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPi espacés d'intervalle de six semaines était bien tolérée, avec un taux de réponse partielle de 25 % et de maladie stable de 58 % [48].

## Cancer anaplasique de la thyroïde

En raison de l'agressivité des CAT, la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG est l'imagerie métabolique de référence dans cette pathologie. Elle est recommandée dans le bilan d'extension initial à la recherche de métastases à distance en complément de l'imagerie conventionnelle [49]. Elle apporte aussi des éléments sur l'extension locorégionale du cancer et la résécabilité tumorale, en complément de l'échographie, du scanner et/ou de l'IRM. Cet examen doit être réalisé très rapidement après le diagnostic et ne doit pas retarder la mise en route du traitement qui reste toujours une urgence thérapeutique. L'examen TEP  $^{18}\text{F}$ FDG peut être utile pour l'évaluation thérapeutique, là encore en complément de l'imagerie morphologique, notamment après chimiothérapie cytotoxique, après radiochimiothérapie ou après traitement anti-*BRAF*.

## Cancer médullaire de la thyroïde

Le CMT est peu fréquent, souvent sporadique, parfois familial dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM2a et 2b). Développé à partir des cellules C, le CMT est une tumeur endocrine qui peut être limitée à la thyroïde, métastatique ganglionnaire (cou, médiastin) ou à distance (principalement poumons, foie et os). Les métastases sont souvent de très petite taille, à type de miliaire notamment dans le foie et parfois non visibles sur l'imagerie morphologique. L'imagerie est utile dans différentes situations : 1/ lors du bilan d'extension initial préchirurgical, en particulier si les marqueurs tumoraux (calcitonine [TCT], ACE) sont

très élevés ; 2/ en postopératoire, si les marqueurs tumoraux ne se normalisent pas ; 3/ lors de la surveillance, lorsque les marqueurs s'élèvent significativement et rapidement ; 4/ chez les patients métastatiques avancés qui nécessitent des traitements systémiques (inhibiteurs multikinases ou sélectifs de RET) et/ou locorégionaux pour évaluer la réponse thérapeutique ; 5/ pour rechercher des approches théranostiques chez des patients ne répondant plus aux traitements classiques. L'imagerie morphologique (scanner, IRM) permet de mesurer les cibles tumorales et d'évaluer l'évolution de la maladie selon les critères RECIST. L'imagerie fonctionnelle a différents intérêts grâce à plusieurs traceurs TEP.

Le  $^{18}\text{F}$ FDG est le traceur ubiquitaire en oncologie et a fait l'objet de travaux dans le CMT à partir des années 1990 [50]. Les lésions du CMT peuvent également fixer la 8F-fluoro-L-3,4-dihydrophénylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) (figure 2) [51]. Plusieurs études ou méta-analyses ont comparé la valeur diagnostique de la TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA et de la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG chez des patients avec une élévation des marqueurs tumoraux [52-54]. Le taux de détection des lésions le plus élevé est obtenu avec la TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA [54]. Verbeek *et al.* ont également montré que la majorité des patients positifs au TEP  $^{18}\text{F}$ FDG (77 %) avaient un taux de doublement de la calcitonine plus rapide (< 24 mois) [53]. Cela suggère que la TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA et la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG sont complémentaires, avec une sensibilité accrue de la TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA et une meilleure valeur pronostique de la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG.

L'imagerie TEP aux analogues de la somatostatine marqués au  $^{68}\text{Ga}$  a un intérêt diagnostique plus modeste mais peut offrir des perspectives thérapeutiques dans des cas sélectionnés. Dans une

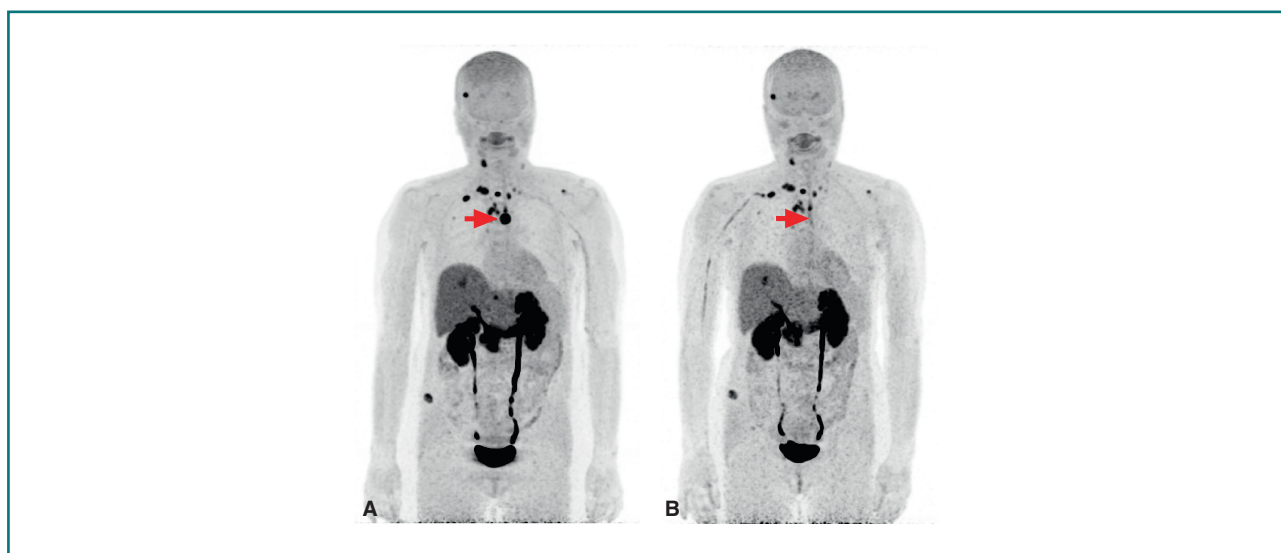


FIGURE 2

**Patiente de 59 ans présentant un cancer médullaire de la thyroïde métastatique et des lésions stables.** Les métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques et cervicales fixent la  $^{18}\text{F}$ -DOPA sur l'examen TEP (A). Un an après traitement local par cryothérapie d'une métastase osseuse sternale douloureuse, la TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA montre la disparition du foyer sternal (flèche rouge) et la stabilité des autres localisations métastatiques connues (B).

étude récente, parmi 61 patients métastatiques, seulement 26 % avaient au moins 50 % de leurs sites métastatiques positifs en TEP (plus fixants que le foie), et uniquement 16 % avec au moins 90 % de sites positifs [55]. Des traitements par analogues de la somatostatine marqués au  $^{177}\text{Lu}$  ou  $^{90}\text{Y}$  ont été rapportés dans quelques études [55,56] mais toutes étaient rétrospectives et sans comparateur. La place de ce type de traitement, notamment après échec des inhibiteurs multikinases ou inhibiteurs sélectifs ou chez des patients RET non mutés, reste à déterminer.

Les anticorps bispécifiques anti-ACE/anti-DTPA avec des techniques de préciblage ont donné des résultats très intéressants dans le CMT métastatique, à la fois en imagerie [57] et thérapie [58], même si leur utilisation reste aujourd'hui du domaine de la recherche.

La TEP ciblant le FAP par des inhibiteurs (FAPi) marqués au  $^{18}\text{F}$  ou au  $^{68}\text{Ga}$  aurait également une bonne sensibilité dans le CMT métastatique [59]. Enfin, des cas isolés rapportent que des CMT peuvent fixer les ligands du PSMA [60]. Des débouchés

théranostiques sont possibles avec ces deux dernières molécules mais des études préalables sont nécessaires.

## Conclusion

Après plusieurs décennies pendant lesquelles seul l' $^{131}\text{I}$  était disponible et administré systématiquement dans les CTD, et ce quel que soit le risque de maladie résiduelle ou de récurrence, l'arrivée de nouveaux radiopharmaceutiques TEP vient enrichir les outils d'imagerie et l'arsenal thérapeutique. Les développements rapides et récents de l'imagerie moléculaire et de la RIV permettent une évolution vers une prise en charge encore plus personnalisée des cancers thyroïdiens.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément *Prise en charge des cancers thyroïdiens en 2024 : avancées diagnostiques et thérapeutiques* réalisé avec le soutien institutionnel de Lilly.

## Références

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- [2] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73.
- [3] Leboulleux S, Bournaud C, Chougnat CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):923-32.
- [4] Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, 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;91(8):2892-9.
- [5] Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78(3):162-75.
- [6] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- [7] Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation ( $^{131}\text{I}$ ) scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2075-84.
- [8] Hindié E, Mellièrè D, Lange F, Hallaj I, de Labriolle-Vaylet C, Jeanguillaume C, et al. Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: does radioiodine influence the prognosis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(7):974-81.
- [9] Ciappuccini R, Heutte N, Lasne-Cardon A, Saguet-Rysanek V, Leroy C, Le Hénaff V, et al. Tumor burden of persistent disease in patients with differentiated thyroid cancer: correlation with postoperative risk-stratification and impact on outcome. *BMC Cancer* 2020;20:765.
- [10] de Pont C, Halders S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B.  $^{124}\text{I}$  PET/CT in the pretherapeutic staging of differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy  $^{131}\text{I}$  SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(5):693-700.
- [11] Phan HT, Jager PL, Paans AMJ, Plukker JTM, Sturkenboom MGG, Sluiter WJ, et al. The diagnostic value of  $^{124}\text{I}$ -PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(5):958-65.
- [12] Pentlow KS, Graham MC, Lambrecht RM, Daghigian F, Bacharach SL, Bendriem B, et al. Quantitative imaging of iodine-124 with PET. *J Nucl Med* 1996;37(9):1557-62.
- [13] Jentzen W, Hoppenbrouwers J, van Leeuwen P, van der Velden D, van de Kolk R, Poeppel TD, et al. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using  $^{124}\text{I}$  PET imaging. *J Nucl Med* 2014;55(11):1759-65.
- [14] Freudenberg LS, Jentzen W, Müller SP, Bockisch A. Disseminated iodine-avid lung metastases in differentiated thyroid cancer: a challenge to  $^{124}\text{I}$  PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(3):502-8.
- [15] Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med* 1996;37(6):1042-7.
- [16] Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28(5):910-4.
- [17] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468-72.
- [18] Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before  $^{2-}[18\text{F}]\text{-Fluoro-2-deoxy-D-glucose}$  positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1310-6.
- [19] Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):112-21.
- [20] Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, et al.

- Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(4):437-44.
- [21] 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(6):1010-5.
- [22] Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koeslesnikov H, 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(10):1464-9.
- [23] Shammass A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48(2):221-6.
- [24] Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1107-13.
- [25] Giovannella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(6):874-80.
- [26] Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Gomez I, et al. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(4):487-95.
- [27] Hartl DM, Leboulleux S, Vélouydom-Céphise FL, Mirghani H, Déandréis D, Schlumberger M. Management of retropharyngeal node metastases from thyroid carcinoma. *World J Surg* 2015;39(5):1274-81.
- [28] Ciappuccini R, Aide N, Blanchard D, Rame JP, de Raucourt D, Michels JJ, et al. Incremental Value of a Dedicated Head and Neck Acquisition during 18F-FDG PET/CT in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *PLoS One* 2016;11(9):e0162482.
- [29] Klain M, Nappi C, Nicolai E, Romeo V, Piscopo L, Giordano A, et al. Comparison of simultaneous 18F-2-[18F] FDG PET/MR and PET/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(13):3066-73.
- [30] Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, 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(2):498-505.
- [31] Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159-69.
- [32] Nagarajah J, Ho AL, Tuttle RM, Weber WA, Grewal RK. Correlation of BRAFV600E Mutation and Glucose Metabolism in Thyroid Cancer Patients: An 18F-FDG PET Study. *J Nucl Med* 2015;56(5):662-7.
- [33] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
- [34] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(13):2401-9.
- [35] Binsé I, Poepfel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Gorges R, Sabet A, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Iodine- and 18F-FDG-Negative Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Serum Thyroglobulin. *J Nucl Med* 2016;57(10):1512-7.
- [36] Iten F, Müller B, Schindler C, Rasch H, Rochlitz C, Oertli D, et al. [(90)Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2009;115(10):2052-62.
- [37] Versari A, Sollini M, Frasoldati A, Fraternali A, Filice A, Froio A, et al. Differentiated thyroid cancer: a new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients. *Thyroid* 2014;24(4):715-26.
- [38] Wu H, Wang Q, Wang M, Li H. Utility of 11C-choline imaging as a supplement to F-18 FDG PET imaging for detection of thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2011;36(2):91-5.
- [39] Ciappuccini R, Licaj I, Lasne-Cardon A, Babin E, de Raucourt D, Blanchard D, et al. 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography is a Highly Sensitive but Poorly Specific Tool for Identifying Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: The Chocolate Study. *Thyroid* 2021;31(5):800-9.
- [40] Piccardo A, Trimboli P, Puntoni M, Foppiani L, Treglia G, Naseri M, et al. Role of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Detect Structural Relapse in High-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 2019;29(4):549-56.
- [41] Sollini M, di Tommaso L, Kiriienko M, Piombo C, Erreni M, Lania AG, et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome. *EJNMMI Res* 2019;9(1):93.
- [42] Ciappuccini R, Saguet-Rysanek V, Giffard F, Licaj I, Dorbeau M, Clarisse B, et al. PSMA Expression in Differentiated Thyroid Cancer: Association With Radioiodine, 18FDG Uptake, and Patient Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3536-45.
- [43] Verma P, Malhotra G, Meshram V, Chandak A, Sonavane S, Lila AR, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Patients With Differentiated Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy Using 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021;46(8):e406-9.
- [44] de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, Krijger GC, Valk GD, Lam MGEH, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with 177Lu-PSMA-617. *EJNMMI Res* 2020;10(1):18.
- [45] Fu H, Wu J, Huang J, Sun L, Wu H, Guo W, et al. 68Ga Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT in the Detection of Metastatic Thyroid Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *Radiology* 2022;304(2):397-405.
- [46] Mu X, Huang X, Jiang Z, Li M, Jia L, Lv Z, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic performance, uptake values, and comparison with 2-[18F] FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(4):1205-15.
- [47] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, Roesch F, Kumari S, Agarwal S, et al. Novel Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Based Targeted Theranostics for Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Patients: A Pilot Study. *Thyroid* 2022;32(1):65-77.
- [48] Fu H, Huang J, Zhao T, Wang H, Chen Y, Xu W, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted Radioligand Therapy with 177Lu-EB-FAPI for Metastatic Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: First-in-Human, Dose-Escalation Study. *Clin Cancer Res* 2023;29(23):4740-50.
- [49] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337-86.
- [50] Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001;28(11):1671-6.
- [51] Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001;28(1):64-71.
- [52] Kauhaneen S, Schalin-Jääntti C, Seppänen M, Kajander S, Virtanen S, Schildt J, et al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52(12):1855-63.
- [53] Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, de Groot JWB, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53(12):1863-71.

- [54] Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Comparison of 5 Different PET Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2020;45(5):341-8.
- [55] Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, Tang C, Bomanji J, Baldeweg SE, et al. Metastatic Medullary Thyroid Cancer: The Role of 68Gallium-DOTA-Somatostatin Analogue PET/CT and Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):e4903-16.
- [56] Parghane RV, Naik C, Talole S, Desmukh A, Chaukar D, Banerjee S, et al. Clinical utility of 177 Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head Neck* 2020;42(3):401-16.
- [57] Bodet-Milin C, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Ansquer C, Rauscher A, Frampas E, et al. Anti-CEA Pretargeted Immuno-PET Shows Higher Sensitivity Than DOPA PET/CT in Detecting Relapsing Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: Post Hoc Analysis of the iPET-MTC Study. *J Nucl Med* 2021;62(9):1221-7.
- [58] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24(11):1705-11.
- [59] Ballal S, Yadav MP, Roesch F, Raju S, Satapathy S, Sheokand P, et al. Head-to-Head Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA.SA.FAPI and [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTANOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for the Follow-Up Surveillance of Patients with Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2023;33(8):974-82.
- [60] Ciappuccini R, Edet-Sanson A, Saguet-Rysanek V, Gauthé M, Bardet S. Thyroid Incidentaloma on 18F-fluorocholine PET/CT and 68Ga-PSMA PET/CT Revealing a Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med* 2019;44(8):663-5.





