



**HAL**  
open science

**Indications de la radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire : étude multicentrique rétrospective de 107 patients coordonnée par le réseau Tuthyref, revue systématique de la littérature, détermination des indications thérapeutiques basées sur un consensus d'experts**

Eivind Blais

► **To cite this version:**

Eivind Blais. Indications de la radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire : étude multicentrique rétrospective de 107 patients coordonnée par le réseau Tuthyref, revue systématique de la littérature, détermination des indications thérapeutiques basées sur un consensus d'experts. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01655317

**HAL Id: dumas-01655317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655317>**

Submitted on 4 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Indications de la radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire : étude multicentrique rétrospective de 107 patients coordonnée par le réseau Tuthyref, revue systématique de la littérature, détermination des indications thérapeutiques basées sur un consensus d'experts**

Eivind Blais

► **To cite this version:**

Eivind Blais. Indications de la radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire : étude multicentrique rétrospective de 107 patients coordonnée par le réseau Tuthyref, revue systématique de la littérature, détermination des indications thérapeutiques basées sur un consensus d'experts. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01655317>

**HAL Id: dumas-01655317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655317>**

Submitted on 4 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux  
Faculté de médecine**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2017

Thèse n°3138

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Eivind BLAIS**

Né le 14 Janvier 1987 à Trappes

Le 2 octobre 2017

**INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE CERVICALE DES CANCERS  
DE LA THYROÏDE DE SOUCHE FOLLICULAIRE**

**Etude multicentrique rétrospective de 107 patients coordonnée par le réseau Tuthyref  
Revue systématique de la littérature  
Détermination des indications thérapeutiques basées sur un consensus d'experts**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe LAGARDE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Guy KANTOR	Président
Monsieur le Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI	Juge
Monsieur le Professeur Esat Mahmut ÖZSAHIN	Juge
Monsieur le Docteur Yann GODBERT	Juge
Monsieur le Docteur Philippe LAGARDE	Juge
Madame le Docteur Bénédicte HENRIQUES DE FIGUEIREDO	Juge

Rapporteur : Monsieur le Professeur Esat Mahmut ÖZSAHIN

## **Remerciements**

**A notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Guy KANTOR,**

Travailler à vos côtés m'a permis de découvrir et d'apprécier la radiothérapie dès mon début d'internat. J'ai pu bénéficier de vos précieuses connaissances et de votre indéfectible soutien au cours de ces semestres. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance durant ces années. Vous m'avez fait le plus grand honneur en acceptant d'être mon directeur de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A nos juges,**

**Monsieur le Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI,**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger à ce jury et de bien vouloir juger mes travaux. Votre expertise reconnue sur le sujet a grandement contribué à l'élaboration de ces travaux de recherche, qui n'auraient pu voir le jour sans votre incommensurable apport en la matière.

Nous vous remercions de la grande disponibilité dont vous avez fait preuve.

Veuillez trouver ici, l'expression de mon authentique respect et de ma plus profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Yann GODBERT,**

Avoir l'occasion de travailler en collaboration avec toi a été un honneur tout particulier. Je te remercie d'avoir partagé tes connaissances exhaustives. La pertinence de tes raisonnements, l'efficacité de ton travail et la patience dont tu as fait preuve durant l'élaboration de ces travaux m'ont tout particulièrement impressionné.

Je te remercie pour l'apport conséquent et l'aide fondamentale que tu as apportés à ce travail.

Je te prie de bien vouloir trouver ici, le témoignage de mon admiration et de mes remerciements les plus sincères.

**Madame le Docteur Bénédicte HENRIQUES DE FIGUEIREDO,**

Je te remercie du soutien apporté à ce travail. J'éprouve un profond respect pour l'immensité de tes connaissances. Merci de ton écoute, ta gentillesse et ta disponibilité.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

**A mon directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Philippe LAGARDE,**

Je te remercie particulièrement pour ton aide de chaque instant, ton dynamisme, ton écoute et ta disponibilité. Ton investissement sans faille a grandement contribué à l'aboutissement de ces travaux. Travailler à tes côtés a été un immense plaisir.

Tu as accepté d'encadrer ce travail et je t'en remercie.

Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié sincère.

**A notre rapporteur,**

**Monsieur le Professeur Esat-Mahmut ÖZSAHIN,**

Je te remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci de ton accueil et de ta gentillesse sans égale. Merci de la confiance que tu m'as accordée. Travailler à tes côtés a été un immense plaisir.

J'ai été admiratif de ta vision novatrice, originale, et à mon sens, géniale de notre spécialité. Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon sincère respect.

## Liste des abréviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

DRR : Digitally reconstructed radiograph

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NaIS : Sodium iodine symporter

NEM : Néoplasie endocrine multiple

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

TBG : Thyroxin-binding globulin

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : Thyroid-stimulating hormone

rhTSH : recombinant human TSH

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCP : Réunion de concertation multidisciplinaire

RTE : Radiothérapie externe

18-FDG-TEP : Tomographie par émission de positons au 18-fluorodeoxyglucose

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	5
LA GLANDE THYROIDE : GENERALITES.....	6
LE CANCER DE LA THYROIDE : GENERALITES.....	11
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: GENERALITES.....	22
METHODOLOGIE.....	32
RESULTATS.....	33
DISCUSSION.....	35
CONCLUSION.....	36
ANNEXE 1: VERSION ANGLAISE.....	37
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET ACCORD D'EXPERTS DU RESEAU TUTHYREF	
ANNEXE 2: VERSION FRANCAISE.....	59
EVALUATION DE LA VALIDITE D'UN SCORE D'AIDE DECISIONNELLE A PARTIR D'UNE COHORTE MULTICENTRIQUE DE 107 PATIENTS	
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	76

## **1. Anatomie de la glande thyroïde et physiologie**

### **1.1 Localisation anatomique**

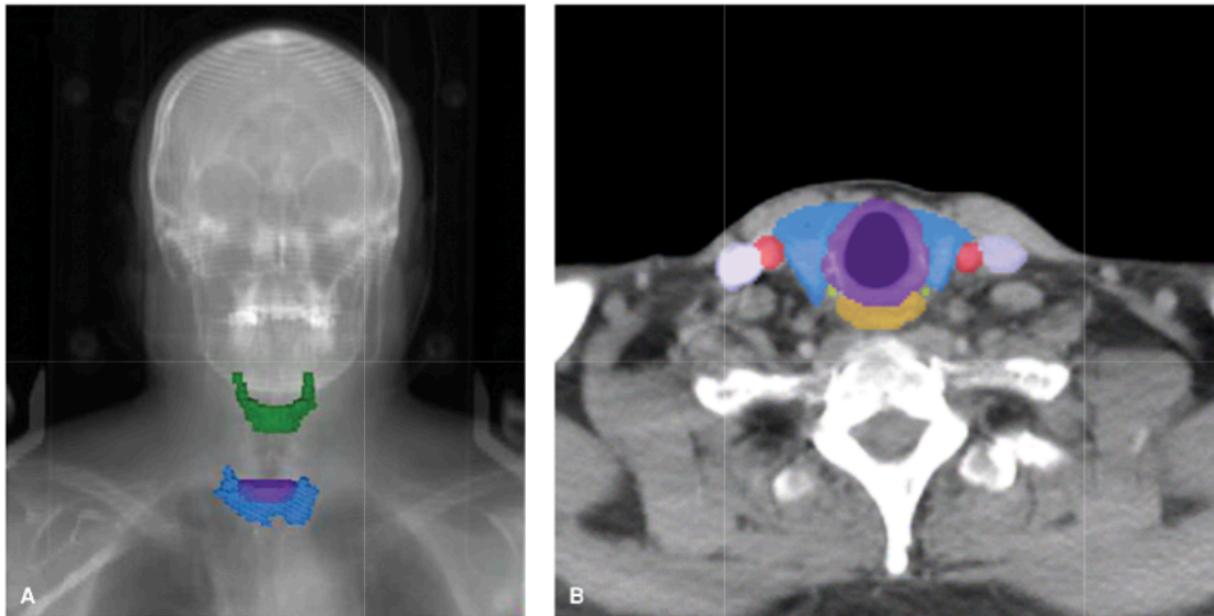
La glande thyroïde est située à la partie antérieure et centrale du cou, à la jonction cervico-thoracique, avec une disposition antérieure et caudale par rapport au cartilage thyroïde. Elle est composée de deux lobes latéraux réunis par l'isthme à la partie centrale de la glande. Environ 50 % des individus possèdent un lobe pyramidal, s'étendant vers le haut depuis la partie centrale de la glande, correspondant à un résidu embryonnaire : le tractus thyroéoglosse. Une glande thyroïde chez un individu adulte mesure en moyenne approximativement 5 × 5 cm et pèse de 10 à 20 g.

La situation anatomique de la glande à la partie centrale du cou et ses relations étroites avec des structures anatomiques adjacentes expliquent :

- la symptomatologie associée au processus néoplasiques avancés
- les complications potentiellement associées à une prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie.

Les lobes latéraux s'étendent en crânial jusqu'à la partie moyenne du cartilage thyroïde et en caudal jusqu'au sixième anneau trachéal. La glande recouvre environ 75 % de la circonférence trachéale. Elle est en contact en arrière avec l'œsophage cervical. Elle est limitée latéralement par la partie médiale de l'artère carotide commune et en avant par la musculature antérieure du cou (muscle sterno-hyoïdiens, muscles sterno-cléido-mastoïdiens). Les nerfs laryngés récurrentiels, vagues, phréniques et les troncs sympathiques se situent immédiatement en arrière de la glande thyroïde. Les glandes parathyroïdes se situent en arrière de la glande thyroïde ; des variations anatomiques en termes de nombre et de localisation étant à signaler.

Une représentation anatomique de la glande thyroïde sur coupe scanographique est illustrée sur la Figure 1.



**Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïde**

A : Image DRR (Digitally reconstructed radiograph) représentant la position relative de la glande thyroïde (bleu) par rapport à l'os hyoïde (vert) et au cartilage cricoïde (violet).

B : Coupe scannographique située au niveau de la partie inférieure du cartilage cricoïde (violet) mettant en évidence la position de la glande thyroïde (bleu) par rapport à l'œsophage (orange), aux artères carotides (rouge), aux veines jugulaires (magenta) et aux nerfs laryngés récurrents (vert).

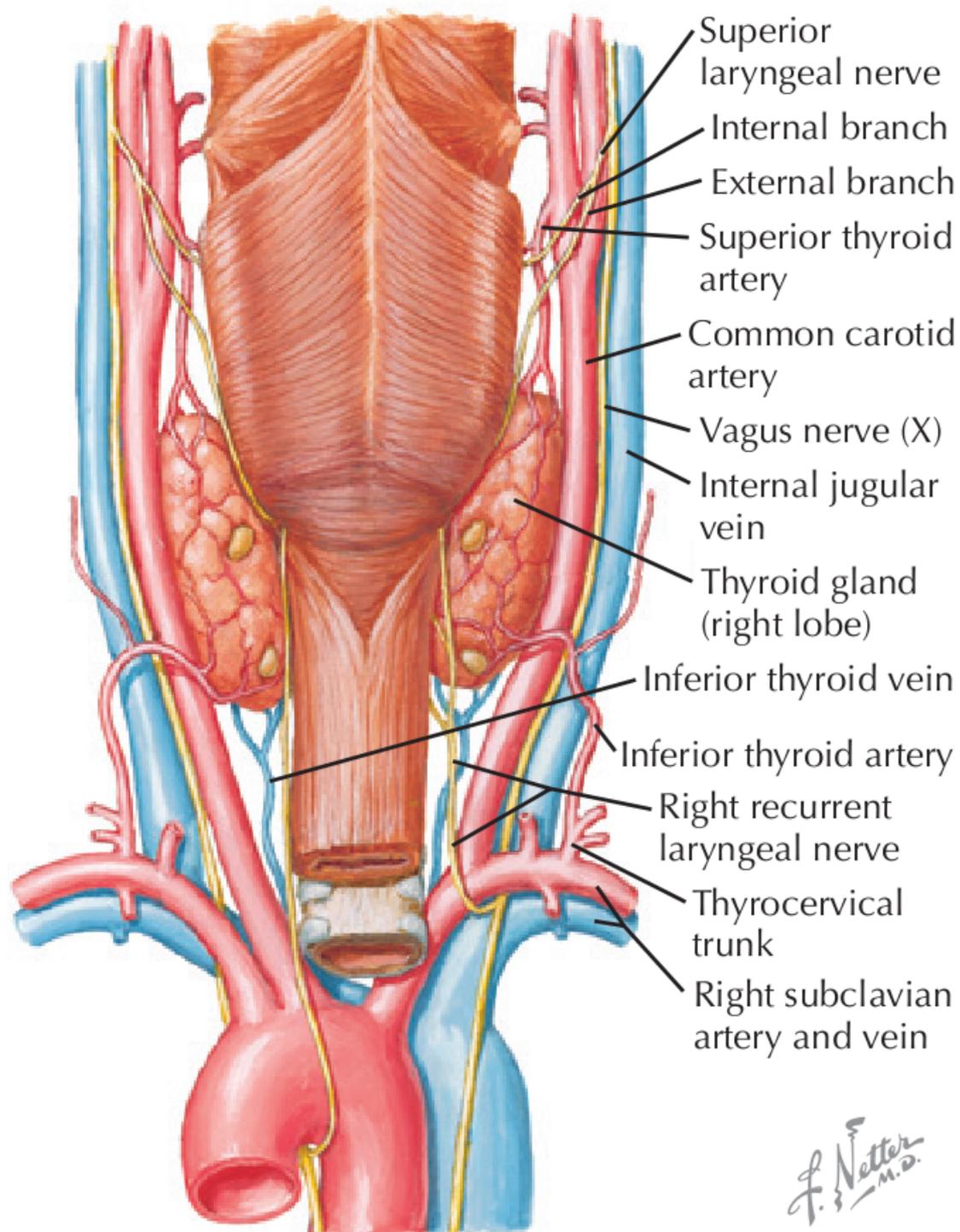
*D'après Perez and Brady's, Principles and Practice of Radiation Oncology, 6<sup>th</sup> edition.*

## 1.2 Vascularisation et drainage lymphatique

La vascularisation artérielle de la glande thyroïde est assurée en haut par les deux artères thyroïdiennes supérieures (branches des artères carotides externes) et en bas par les artères thyroïdiennes inférieures (branches du tronc thyro-cervical provenant des artères sous-clavières). La vascularisation artérielle de la glande thyroïde est représentée sur la Figure 2. Le drainage veineux s'effectue, à la partie supérieure, par les veines thyroïdiennes supérieures et moyennes (s'abouchant dans les veines jugulaires internes) et à la partie inférieure par les veines thyroïdiennes inférieures se terminant dans les veines sous clavières et les troncs brachio-céphaliques. La richesse et la densité du drainage lymphatique, multidirectionnel, expliquent la fréquence des métastases ganglionnaires associées aux néoplasies thyroïdiennes. Les premiers relais ganglionnaires se situent au niveau du groupe ganglionnaire VI, selon la classification de Robbins de 2008. Il s'agit du niveau cervical antérieur situé en dedans des axes carotidiens, entre l'os hyoïde et le creux sus-sternal et incluant notamment les ganglions para-laryngés, para-trachéaux ainsi que les ganglions Delphien. La présence d'une atteinte métastatique ganglionnaire au niveau du groupe VI est classée N1a, selon la 8<sup>ème</sup> classification (2015) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Secondairement, le drainage ganglionnaire s'effectue :

- via les aires ganglionnaires jugulo-carotidiennes moyennes et inférieures (aires III et IV)
- au niveau sus-claviculaire
- dans le médiastin supérieur (niveau VII)
- au niveau jugulo-carotidien supérieur (niveau II).



**Figure 2 : Schéma anatomique de la glande thyroïde en vue postérieure.**

*D'après Netter's Surgical Anatomy Review PRN 2<sup>nd</sup> édition, Robert B. Trelease*

La présence d'une extension ganglionnaire rétro-pharyngée demeure rare mais peut-être rencontré lors d'un envahissement ganglionnaire à un stade avancé. Une atteinte du niveau I (Ia : sous-mentonnier, Ib : sous-mandibulaire) est exceptionnelle. La présence d'une atteinte métastatique ganglionnaire au niveau des groupes précités est classée N1b selon la 8<sup>ème</sup> classification de l'AJCC.

### 1.3 Anatomie microscopique de la glande thyroïde

La glande thyroïde est composée au niveau microscopique de nombreux lobules comprenant les follicules (Figure 3). Les follicules (ou vésicules thyroïdiennes) représentent l'unité morpho-fonctionnelle de la glande thyroïde et sont composés d'un épithélium unistratifié de cellules folliculaires (les thyrocytes). Ceux-ci produisent les hormones thyroïdiennes, disposées autour d'une lumière centrale contenant la substance colloïde. La colloïde est principalement constituée du précurseur des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline. Le follicule thyroïdien présente la particularité de concentrer l'iode (ion iodure), élément indispensable au métabolisme cellulaire.

L'iode est ainsi capté et stocké dans la colloïde. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes pourra alors s'effectuer en couplant l'iode à la thyroglobuline. La thyroglobuline iodée est ensuite réintégrée dans le follicule thyroïdien, et sécrétée dans le flux sanguin.

Le follicule thyroïdien, en dehors d'une majorité de cellules folliculaires, contient 1 à 2 % de cellules dites parafolliculaires (ou cellules C, ou cellules claires), produisant la calcitonine. Les cellules C ne sont pas en contact avec la colloïde. Enfin, des amas de cellules (îlots de Woffler), cellules jointives peuvent se transformer en vésicule thyroïdien.



**Figure 3 : Coupe histologique de la glande thyroïde**  
*D'après hystology-world.com*

## 1.4 Physiologie de la glande thyroïde

Le rôle physiologique de la glande thyroïde est essentiellement la production de l'hormone thyroïdienne, qui occupe une place primordiale dans l'homéostasie métabolique. Son second rôle est la production de la calcitonine, hormone impliquée dans l'homéostasie calcique. Les cellules folliculaires de la glande thyroïde synthétisent et sécrètent la thyroglobuline et l'hormone thyroïdienne correspondant à deux formes biologiquement actives : la thyroxine (3, 5, 3', 5' iodothyronine ou T4) et la triiodothyronine (3, 5, 3' iodothyronine ou T3). De façon usuelle, la T4 est considérée comme la forme de stockage et de transport de l'hormone thyroïdienne et la T3 comme la forme métaboliquement active. La majorité de l'hormone thyroïdienne circulante est liée à la *thyroxine-binding globulin* (TBG). Dans les tissus périphériques, où l'hormone thyroïdienne effectue sa fonction endocrine, la T4 est rapidement convertie en T3 (forme biologiquement plus active) via l'action de la T4 monodéiodinase. La T3 est transportée au noyau cellulaire où elle se lie à un récepteur nucléaire spécifique, afin d'interagir avec des gènes de régulation cellulaire. *In fine*, l'hormone thyroïdienne augmente le métabolisme basal, la synthèse protéique, les effets des catécholamines, stimule la croissance des os longs et joue un rôle essentiel dans le métabolisme des protéines, des lipides et des hydrates de carbone.

L'iode, composant essentiel de l'hormone thyroïdienne, est indispensable à la fonction thyroïdienne. Les apports journaliers recommandés d'iode sont de 150 µg ; 50 µg d'apports journaliers étant nécessaires pour prévenir tout déficit (pouvant conduire à la formation d'un goitre thyroïdien). Les cellules folliculaires de la glande thyroïde possèdent une caractéristique unique : l'absorption active et la concentration d'iode. Le *sodium iodine symporter* (NaIS) transporte activement l'iodure de sodium à travers la membrane cellulaire en s'opposant à un gradient électrochimique, via un mécanisme consommateur d'énergie. Cette protéine transmembranaire est stimulée par la *thyroid-stimulating hormone* (TSH ou thyrotropine), synthétisée par l'anté-hypophyse. Le NaIS est présent, selon une forme fonctionnellement active, sur les cellules folliculaires malignes dans de nombreuses variantes de cancers de la thyroïde de souche folliculaire. La possibilité d'utiliser l'iode radioactif telle une thérapie ciblée s'explique par la capacité de ces cellules malignes à concentrer l'iode. Le rôle primordial de la TSH (qui favorise l'internalisation de l'iode au sein des cellules folliculaires) est exploité lors d'un traitement par Irathérapie. Afin d'améliorer l'efficacité de l'iode 131, une privation de T4, une alimentation pauvre en iode et l'administration de rhTSH (*recombinant human TSH*) peuvent être utilisées afin d'amplifier les effets de la TSH sur les cellules folliculaires. Les possibles effets indésirables de l'Irathérapie découlent de la présence du récepteur transmembranaire NaIS au sein des glandes parotides, des glandes mammaires, de la muqueuse gastrique et des canaux naso-lacrux.

L'équilibre endocrinien entre la glande thyroïde, l'hypophyse et l'hypothalamus permet la régulation de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne. La TRH (*Thyrotropin-releasing hormone*), synthétisée par l'hypothalamus augmente la sécrétion de TSH par l'anté-hypophyse. La T3 et la T4 inhibent, selon un rétrocontrôle négatif, la sécrétion de TRH et de TSH.

## **1. Epidémiologie et facteurs de risque**

L'incidence du cancer de la thyroïde a augmentée de façon importante ces dernières décennies. Il n'est pas clairement établi si cette augmentation de l'incidence est réelle ou secondaire à une meilleure détection diagnostique du fait des progrès de l'imagerie médicale. Les études autopsiques ont retrouvées une incidence des cancers thyroïdiens infracentimétriques pouvant atteindre 30 %. L'âge moyen au diagnostic est de 47 ans ; l'âge moyen lors du décès étant de 74 ans.

Le principal facteur de risque environnemental est un antécédent d'exposition aux radiations ionisantes. Les effets des radiations ionisantes sont plus prononcés chez les enfants, notamment en cas d'exposition avant l'âge de 10 ans. La période de latence avant le développement d'un cancer thyroïdien est d'environ 10 ans pour les patients traités par radiothérapie externe et de moins de 5 ans pour les victimes de l'accident nucléaire de Tchernobyl en Ukraine. L'augmentation du risque néoplasique persiste pendant 30 à 40 ans.

Les patients présentant une maladie thyroïdienne bénigne peuvent aussi présenter plus fréquemment un nodule malin. Par exemple, un nodule froid dans le cadre d'une maladie de Basedow peut-être malin dans 15 à 38 % des cas. Les kystes thyroïdiens complexes peuvent présenter un potentiel de malignité dans 17 % des cas. Deux tiers de l'ensemble des cancers de la thyroïde sont diagnostiqués chez les femmes et un lien de causalité entre les hormones féminines et le développement des cancers de la thyroïde a été évoqué. Les œstrogènes, via une instabilité génomique, pourraient exercer un effet mutagène sur la glande thyroïde. L'impact de la consommation alimentaire d'iode dans le développement des cancers de la thyroïde n'est pas clairement établi. Certaines maladies génétiques augmentent le risque de cancer de la thyroïde, telles que les néoplasies endocrines multiples, la maladie de Cowden et le syndrome de Gardner.

## 2. Présentation clinique

La majorité des cancers thyroïdiens sont asymptomatiques. La présence d'un nodule thyroïdien palpable est retrouvée dans 3 à 4 % de la population générale. Cependant, moins de 1 % des nodules thyroïdiens sont malins.

Par ailleurs, un nodule thyroïdien suspect peut-être découvert lors de la réalisation d'un examen d'imagerie pour une autre raison (incidentalome).

Les études utilisant l'imagerie scannographique, par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie ont rapportée une incidence de nodules thyroïdiens cliniquement occultes de 19 à 67 %. La tomographie par émission de positrons au 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG-TEP) met en évidence une incidence de fixation focale et hypermétabolique au sein de la glande thyroïde de 2 à 3 % ; une néoplasie thyroïdienne étant alors retrouvée dans 25 à 50 % des cas.

En cas de tumeur avancé, différents symptômes peuvent être observés incluant une dysphagie, une dysphonie, une toux sèche, une dyspnée et une douleur cervicale.

Un antécédent d'exposition aux radiations ionisantes ou des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde ou des parathyroïdes doivent être recherchés.

Les signes suspects de malignité sont un nodule thyroïdien induré, fixé, irrégulier, rapidement évolutif, mesurant 4 cm ou plus et la présence d'adénopathie(s).

### 3. Classification histologique des cancers de la thyroïde

La classification anatomo-pathologique des carcinomes thyroïdiens joue un rôle fondamental, afin de guider la stratégie thérapeutique. L'origine cellulaire, les caractéristiques cytologiques, la morphologie cellulaire déterminent la classification anatomo-pathologique (Tableau 1). Tous les carcinomes thyroïdiens dérivent de l'épithélium folliculaire, à l'exception des carcinomes médullaires de la thyroïde provenant des cellules para-folliculaires C. L'invasion capsulaire est une caractéristique primordiale pour établir le diagnostic histologique de certains carcinomes thyroïdiens. Le diagnostic de carcinome papillaire de la thyroïde est déterminé par les caractéristiques nucléaires alors que les carcinomes folliculaires nécessitent la présence de signes d'invasion capsulaire ou vasculaire. D'autres néoplasies thyroïdiennes, telles que les lymphomes et les sarcomes peuvent être rarement rencontrés.

- Les carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire

Les deux principaux types histologiques de carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire correspondent aux carcinomes papillaires et aux carcinomes folliculaires. Ils se distinguent du fait de leurs caractéristiques cytologiques et architecturales.

- Le carcinome papillaire de la thyroïde

Le carcinome papillaire de la thyroïde, type histologique le plus fréquent, représente approximativement 70 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde. Ce cancer est associé à un pronostic favorable pour la majorité des patients traités. Moins de 50 % des récidives se produisent au cours des cinq premières années ; la récidive pouvant être observée de nombreuses années après le diagnostic initial. Ces types histologiques possèdent généralement la capacité de concentrer l'iode, sécrètent la thyroglobuline, et peuvent être stimulés par la TSH. Plusieurs sous-types de carcinomes papillaires de la thyroïde sont décrits. La variante folliculaire des carcinomes papillaires de la thyroïde possède des petits follicules contenant peu de colloïdes associés à des caractéristiques néoplasiques. Elle possède relativement peu d'inclusion nucléaire et de corps de Psammoma. Le comportement biologique et le pronostic sont similaires aux carcinomes papillaires de la thyroïde. La variante à cellules hautes est composée de cellules néoplasiques, dont la hauteur est deux fois supérieure à la largeur. L'agressivité biologique est plus importante avec une grande propension à l'extension métastatique. La forme sclérosante diffuse est un sous-type rare de carcinomes papillaires de la thyroïde avec un potentiel d'agressivité plus important du fait d'une extension extra thyroïdienne et de métastases à distance plus fréquentes.

Les carcinomes papillaires de la thyroïde se caractérisent fréquemment par leur multifocalité au sein de la glande thyroïde, lors du diagnostic anatomo-pathologique. Il présente une importante lymphophilie.

- Le carcinome folliculaire de la thyroïde

Le carcinome folliculaire de la thyroïde, second type histologique le plus fréquent, représente approximativement 15 % des cancers de la thyroïde. Le pronostic associé serait légèrement plus péjoratif en comparaison aux carcinomes papillaires de la thyroïde. La distinction entre les lésions folliculaires bénignes et malignes ne peut être déterminée à partir de la cytoponction ; l'invasion capsulaire étant l'unique caractéristique permettant de distinguer les deux entités. Ainsi, le diagnostic est posé sur la pièce de résection chirurgicale, à moins que l'extension extra-capsulaire ait été mise en évidence sur l'imagerie initiale. Les patients

présentant une invasion capsulaire minime présentent un excellent pronostic. Les patients jeunes et les femmes pourraient avoir un pronostic légèrement meilleur. Cliniquement, le carcinome folliculaire de la thyroïde se caractérise généralement par une lésion thyroïdienne unique. La multifocalité est nettement plus rare que pour les carcinomes papillaires de la thyroïde.

#### - Le carcinome à cellules de Hürthle

Le carcinome à cellules de Hürthle est une variante du carcinome folliculaire de la thyroïde et représente environ 3 à 5 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde. L'avidité à l'iode de ce type histologique est moindre comparativement aux carcinomes folliculaires de la thyroïde. De même que pour les carcinomes folliculaires de la thyroïde, le diagnostic histologique ne peut être posé qu'après examen avec recherche d'une invasion capsulaire. Ces cancers présentent généralement un pronostic légèrement plus péjoratif que les autres carcinomes folliculaires, avec une extension ganglionnaire et métastatique à distance plus fréquente.

#### - Le carcinome anaplasique de la thyroïde

Le cancer anaplasique est une maladie agressive généralement associée un pronostic vital de quelques semaines à plusieurs mois après le diagnostic. Il représente approximativement 3 à 5 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde. Il affecte préférentiellement les sujets âgés, avec un pic d'incidence durant la septième décennie. Certains auteurs suggèrent que le carcinome anaplasique de la thyroïde pourrait représenter une forme dédifférenciée de carcinome de la thyroïde de souche folliculaire. Les patients présentent cliniquement une masse cervicale à croissance rapide, faisant fréquemment suite à un goitre évoluant depuis plusieurs décennies. La symptomatologie associe fréquemment une dyspnée, une dysphagie, une dysphonie et des douleurs cervicales. Ce type histologique ne sera pas étudié dans le cadre de ce travail.

#### - Le carcinome médullaire de la thyroïde

Le carcinome médullaire de la thyroïde provient des cellules para-folliculaires (cellules C) produisant la calcitonine. Elles ne sont pas impliquées dans la production d'hormones thyroïdiennes et ne possèdent pas la capacité à concentrer l'iode. Le carcinome médullaire de la thyroïde s'apparente plus volontiers aux tumeurs du système neuro endocrine, tels que les tumeurs carcinoïdes et les phéochromocytomes. Le carcinome médullaire de la thyroïde est un type histologique rare, représentant environ 3 à 5 % des cancers de la thyroïde. La forme familiale, moins fréquente que la forme sporadique de carcinome médullaire de la thyroïde, est secondaire à une mutation autosomique dominante. Trois entités peuvent être distinguées. La plus fréquente correspond à la néoplasie endocrine multiple (NEM) IIA associant phéochromocytome et hyperparathyroïdie. La NEM IIB associe phéochromocytome, neuromes sous-cutanés et sous-muqueux et un dysmorphisme marqué par une morphologie de type marfanoïde. Les formes familiales de carcinome médullaire de la thyroïde isolé constituent une entité, identifiée par le suivi de l'expression clinique des membres atteints de ces familles et authentifiée secondairement par les études mutationnelles.

Elles se caractérisent par la présence de mutations germinales sur le gène RET situées sur le chromosome 10. Cliniquement, les patients présentent généralement un nodule thyroïdien unique. Certains patients peuvent présenter une masse cervicale rarement responsable de signe d'invasion locale, telle que dysphonie et dysphagie. D'autres peuvent présenter des syndromes paranéoplasiques, tels qu'un syndrome de Cushing ou un syndrome carcinoïde. Les carcinomes médullaires de la thyroïde ne seront pas analysés dans le cadre de ce travail.

- Les lymphomes de la thyroïde

Les lymphomes de la thyroïde pourraient représenter de 2 à 5 % des cancers de la thyroïde. Il s'agit généralement de lymphomes non-Hodgkiniens à cellules B ; bien que d'autres types de lymphomes aient été décrits. Les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto auraient un risque d'incidence multiplié par 70 comparativement à la population générale. L'implication de mécanismes auto-immuns a été suggérée.

Les lymphomes de la glande thyroïde ne feront pas l'objet de ce travail.

- Autres cancers de la thyroïde

Bien que rares, d'autres tumeurs primitives ou secondaires peuvent envahir la glande thyroïde. Le carcinome épidermoïde de la thyroïde correspond à une forme primitive rare de cancer de la thyroïde. Des atteintes de la glande thyroïde, par des métastases de cancers du rein, du poumon, du sein et des mélanomes ont été décrites. Elles ne seront pas étudiées dans la suite de ce travail.

Cell of Origin
I. Follicular epithelial cell
A. Differentiated thyroid cancers
1. Papillary and mixed papillary variants
a. Classic
b. Papillary microcarcinoma
c. Encapsulated variant
d. Follicular variant
e. Aggressive variants
i. Diffuse sclerosing
ii. Tall cell variant
III. Columnar cell variant
2. Follicular cancer
a. Classic morphology—Follicular carcinoma
b. Hürthle cell variant
B. Poorly differentiated thyroid cancer
1. Insular carcinoma
C. Undifferentiated thyroid cancer (Anaplastic carcinoma)
II. Parafollicular cell (C cell)
A. Medullary carcinoma

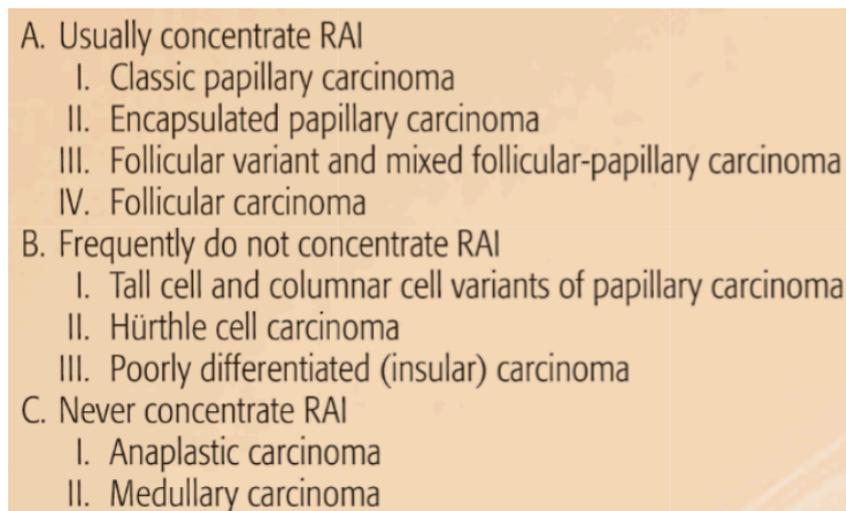
**Tableau 1: Classification histologique des cancers de la thyroïde selon l'origine cellulaire.**

*D'après Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6<sup>ème</sup> édition.*

## 4. Classification histologique selon la capacité à concentrer l'iode radioactif

Les différents types histologiques de cancer de la thyroïde de souches folliculaires peuvent concentrer l'iode radioactif à des degrés variables. Cette notion constitue un élément primordial lors de la décision de la stratégie thérapeutique ; l'avidité à l'iode étant une cible thérapeutique essentielle. Les carcinomes papillaires et folliculaires de la thyroïde (à l'exception des variantes les plus agressives) présentent généralement une excellente avidité à l'iode. La variante folliculaire des carcinomes papillaires possède une avidité à l'iode comparable aux carcinomes papillaires de morphologie classique. Ainsi, d'un point de vue thérapeutique, la distinction entre ces deux types de carcinomes thyroïdiens n'est pas essentielle. Cependant, les variantes agressives des carcinomes papillaires de la thyroïde et les carcinomes à cellules de Hürthle possèdent une avidité à l'iode moindre que les carcinomes de souche folliculaire à morphologie classique. En outre, les métastases dérivant de ces types histologiques présentent rarement une avidité à l'iode. Les carcinomes médullaires et anaplasiques de la thyroïde ne possèdent pas une avidité à l'iode suffisante pour permettre la réalisation d'une irathérapie.

Une classification des types histologiques, selon l'avidité à l'iode radioactif, est proposée dans le Tableau 2.



A. Usually concentrate RAI
I. Classic papillary carcinoma
II. Encapsulated papillary carcinoma
III. Follicular variant and mixed follicular-papillary carcinoma
IV. Follicular carcinoma
B. Frequently do not concentrate RAI
I. Tall cell and columnar cell variants of papillary carcinoma
II. Hürthle cell carcinoma
III. Poorly differentiated (insular) carcinoma
C. Never concentrate RAI
I. Anaplastic carcinoma
II. Medullary carcinoma

**Tableau 2 : Classification des types histologiques selon l'avidité à l'iode radioactif.**  
*D'après Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6<sup>ème</sup> édition.*

## 5. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques les plus importants en termes de risque de récurrence et de mortalité par cancer proviennent de la classification histologique. Les carcinomes de la thyroïde de souche folliculaire diagnostiqués à un stade précoce présentent un pronostic favorable. Cependant, la variante à cellules hautes peut être associée à une mortalité à 10 ans pouvant atteindre 25 %. Les carcinomes à cellules de Hürthle ont un pronostic relativement péjoratif avec une atteinte métastatique dans 25 % des cas et une survie à 10 ans de 76 %. En comparaison, les carcinomes papillaires de la thyroïde de morphologie classique et les carcinomes folliculaires de la thyroïde sont associés à une survie à 10 ans de 93 % et 85 % respectivement. La variante à cellules en colonne présente un pronostic plus péjoratif que les formes classiques de carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire.

Les autres principaux facteurs pronostiques sont l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de néoplasies thyroïdiennes, la taille tumorale, l'extension extra-thyroïdienne, l'invasion vasculaire, la présence de métastases ganglionnaires cervicales et médiastinales, le degré d'atypie cytologique et de nécrose tumorale, la présence de métastases à distance, ainsi que l'avidité à l'iode radioactif.

Les différents facteurs pronostiques sont résumés dans le Tableau 3 :

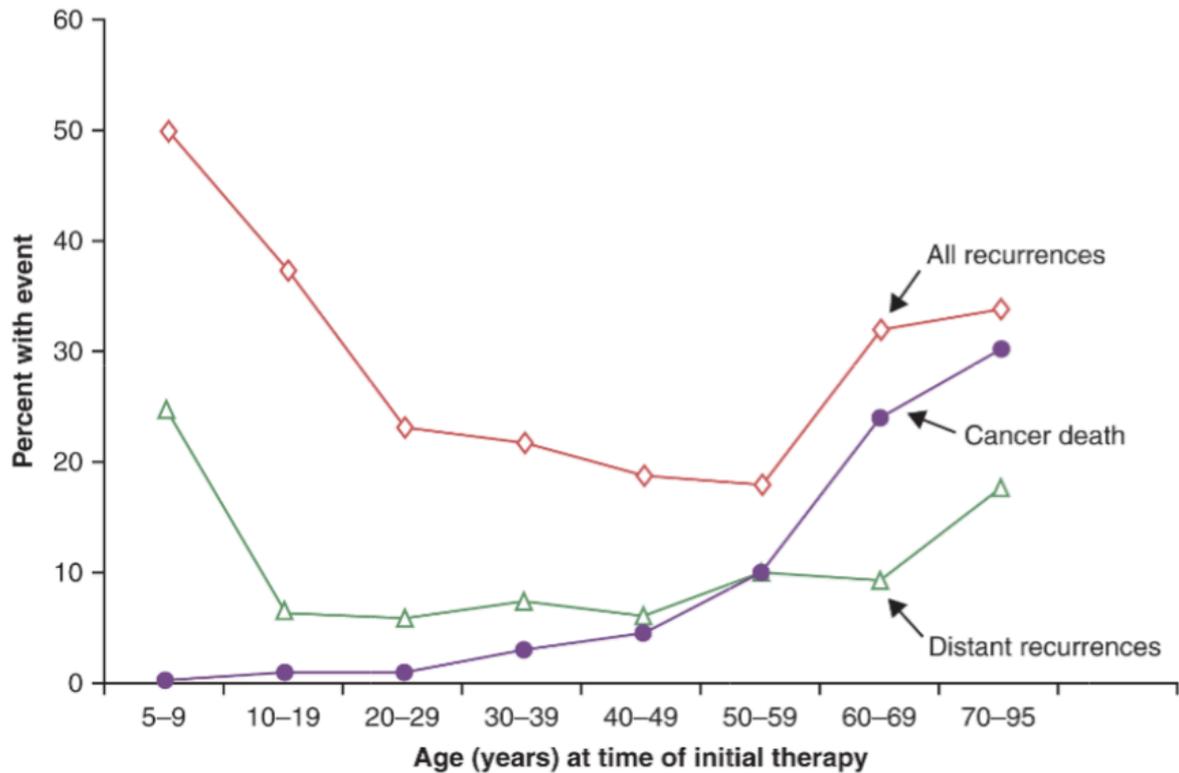
### - L'âge

L'âge est un facteur pronostique présent dans les différentes classifications AJCC. La 7<sup>ème</sup> classification AJCC dichotomise la stadification des cancers thyroïdiens de souche folliculaire, selon l'âge  $<$  ou  $\geq$  à 45 ans. Les patients  $<$  45 ans et ne présentant pas de métastase à distance sont considérés de stade I, quelque soit le statut T et N. En cas d'atteinte métastatique à distance, ils sont alors considérés de stade II. A contrario, les patients  $\geq$  45 ans sont considérés de stade I et II uniquement en cas de maladies classées T1N0M0 et T2N0M0, respectivement. Ainsi, cette classification considère l'âge comme étant l'un des facteurs pronostiques les plus importants. Cependant, cette classification présente comme limite l'absence de prise en considération du pronostic défavorable des patients âgés de moins de 15 ans. A noter, le seuil d'âge, en tant que facteur pronostique, a été modifié à 55 ans dans la 8<sup>ème</sup> classification de 2015.

L'impact de l'âge sur le risque de récurrence locorégionale et à distance, ainsi que sur la mortalité spécifique est représenté sur la Figure 4.

### - Le sexe

Le diagnostic de cancer de la thyroïde de souche folliculaire est posé en moyenne environ 20 ans plus tard chez les patients de sexe masculin ; un délai de détermination du diagnostic supérieur à 12 mois multipliant par deux la mortalité spécifique. Les hommes présentent un risque de développement de métastases à distance deux fois plus élevé et une probabilité d'atteinte métastatique ganglionnaire 30 % plus élevée que pour les femmes.



**Figure 4 : Impact de l'âge sur le risque de récurrence locorégionale et à distance ainsi que sur la mortalité spécifique.**

*D'après Mazzaferri EL et al. J. Clin Endocrinol Metab 2001*

- Taille du primitif tumoral

Il existe une relation linéaire entre la taille tumorale la mortalité spécifique. Les tumeurs volumineuses sont fréquemment associées à des types histologiques défavorables, une extension extra-thyroïdienne, ganglionnaire, métastatique à distance et sont souvent non résécables chirurgicalement expliquant un pronostic plus péjoratif.

- Multifocalité et atteinte thyroïdienne bilatérale

L'atteinte tumorale multifocale est retrouvée chez 20 à 80 % des patients traités par thyroïdectomie pour des tumeurs considérées initialement comme unifocales ; une atteinte controlatérale étant retrouvée dans 44 % des cas. L'incidence de l'atteinte du lobe controlatéral augmente en cas d'atteinte multifocale du lobe ipsilatéral. Les patients présentant une maladie multifocale présente un risque d'extension ganglionnaire multiplié par deux ; le risque de métastase à distance étant multiplié par 3.

- L'extension extra-thyroïdienne

L'extension extra-thyroïdienne est un facteur de risque primordial en termes de risque de métastases ganglionnaires et à distance. La probabilité d'extension extra-thyroïdienne augmente avec la taille tumorale, néanmoins celle-ci peut être observée parfois pour les tumeurs de petite taille. Dans sa forme précoce, l'extension extra-thyroïdienne est cliniquement occulte et ne peut être observée qu'à l'analyse anatomo-pathologique. A un stade plus avancé, l'extension extra-thyroïdienne est dite macroscopique et peut envahir la

musculature du cou, les vaisseaux sanguins, le nerf laryngé récurrent, le larynx, l'œsophage voire le plexus brachial et la moelle épinière.

#### - Grade histologique

La nécrose tumorale, l'atypie nucléaire et l'invasion vasculaire caractérisant les hauts grades histologiques présentent un pronostic moins favorable.

#### - Métastases ganglionnaires

Les métastases ganglionnaires sont plus fréquemment présentes avec les carcinomes papillaires de la thyroïde comparativement aux carcinomes folliculaires (46 % versus 25 % respectivement). Cependant, l'impact sur la survie des métastases ganglionnaires locorégionales demeure faible ; la survie à 30 ans passant de 94 % à 90 %. Une atteinte bilatérale ainsi que l'atteinte médiastinale sont associées à un pronostic péjoratif.

#### - Métastases à distance

Les métastases à distance représentent la principale cause de mortalité des patients atteints d'un cancer de la thyroïde de souche folliculaire. Environ 10 % des patients atteints de carcinome papillaire et 25 % des patients présentant un carcinome folliculaire de la thyroïde développent une atteinte métastatique à distance ; la moitié des métastases étant présentes lors du diagnostic initial. Les poumons représentent le principal site métastatique. Une récurrence métastatique à distance d'un cancer thyroïdien de souche folliculaire est associée à une mortalité de 40 à 50 % ; alors qu'une récurrence locale se traduit par une mortalité de 10 à 15 %.

Facteur pronostique	Favorable	Défavorable	Commentaires
Âge	15-44 ans*	< 15 ou ≥ 45 ans	L'âge intervient dans la classification des stades pronostiques selon l'AJCC
Sexe	Féminin	Masculin	Risque de métastases à distance multiplié par 2
Antécédent familiaux	Absent	Présent	Antécédent au premier degré
Taille tumorale	≤ 4 cm (< 1 cm : très favorable)	> 4 cm	Relation linéaire entre la taille tumorale et la mortalité
Multifocalité et atteinte bilatérale	Unifocal Unilatérale	Multifocal Bilatéral	Risque d'atteinte ganglionnaire multiplié par 2 et de métastases à distance par 3 pour les tumeurs multifocales
Extension extra-thyroïdienne	Lésion limitée à la glande thyroïde	Extension extra-thyroïdienne	Multiplication du risque de récurrence à 10 ans par 1,5 et de mortalité par 5
Grade histologique	Bas grade	Haut grade	Nécrose tumorale, l'atypie nucléaire et l'invasion vasculaire : pronostic défavorable
Métastase(s) ganglionnaire(s)	Absent	Présent	-
Métastase(s) à distance	Absent	Présent	-
Avidité à l'iode radioactif	Oui	Non	-

**Tableau 3 : Facteurs pronostiques des cancers de la thyroïde de souche folliculaire**

\* Le seuil d'âge en tant que facteur pronostique a été modifié à 55 ans dans la 8<sup>ème</sup> classification AJCC.

## 6. Classification TNM et stadification

La 8<sup>ème</sup> classification TNM de l'AJCC a été élaborée à partir du risque de décès par cancer de la thyroïde de souche folliculaire, selon le stade TNM (Tableaux 4 et 5). Le risque de décès par cancer de la thyroïde est faible pour les stades 1 et 2.

<b>T: tumeur de la thyroïde</b>	
T1	≤ 2 cm, limitée à la thyroïde
- T1a	≤1cm
- T1b	>1cm et ≤2cm
T2	>2 et <4cm
T3	
- T3a	≥ 4cm
- T3b	Extension extra-thyroïdienne macroscopique limitée aux muscles pré-thyroïdiens
T4	Extension extra-thyroïdienne macroscopique
- T4a	Tissus sous cutanés, tissus mous, tractus aéro-digestif, nerf récurrent
- T4b	Muscles pré-vertébraux, englobement de la carotide ou des gros vaisseaux
<b>N : métastases ganglionnaires</b>	
Nx	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence d'adénopathie régionale
- N0a	Un ou plus N0 confirme(s) par cytologie ou histologie
- N0b	Pas d'évidence clinique ou radiologique de N1
N1	Présence d'adénopathie régionale
- N1a	N1 compartiment VI-VII
- N1b	Autres compartiments
<b>M : Métastases à distance</b>	
M0	Absence
M1	Présence

**Tableau 4 : Classification TNM selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM de l'AJCC (2015).**

<b>&lt; 55 ans</b>	
Stade I	M0
Stade II	M1
<b>≥ 55 ans</b>	
Stade I	T1-T2, N0-Nx, M0
Stade II	T1-T2, N1, M0 T3a-T3b, tout N, M0
Stade III	T4a, tout N, M0
Stade IVA	T4b, tout N, M0
Stade IVB	M1

**Tableau 5 : Stades selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM de l'AJCC (2015).**

## **1. Prise en charge chirurgicale**

La chirurgie en un temps opératoire, est le traitement de première intention des cancers de la thyroïde (Figure 5). Les objectifs sont l'obtention d'une résection chirurgicale complète, préciser le stade et en fonction du niveau de risque de maladie résiduelle permettre un traitement par radiothérapie interne vectorisée à l'iode 131 ou irathérapie.

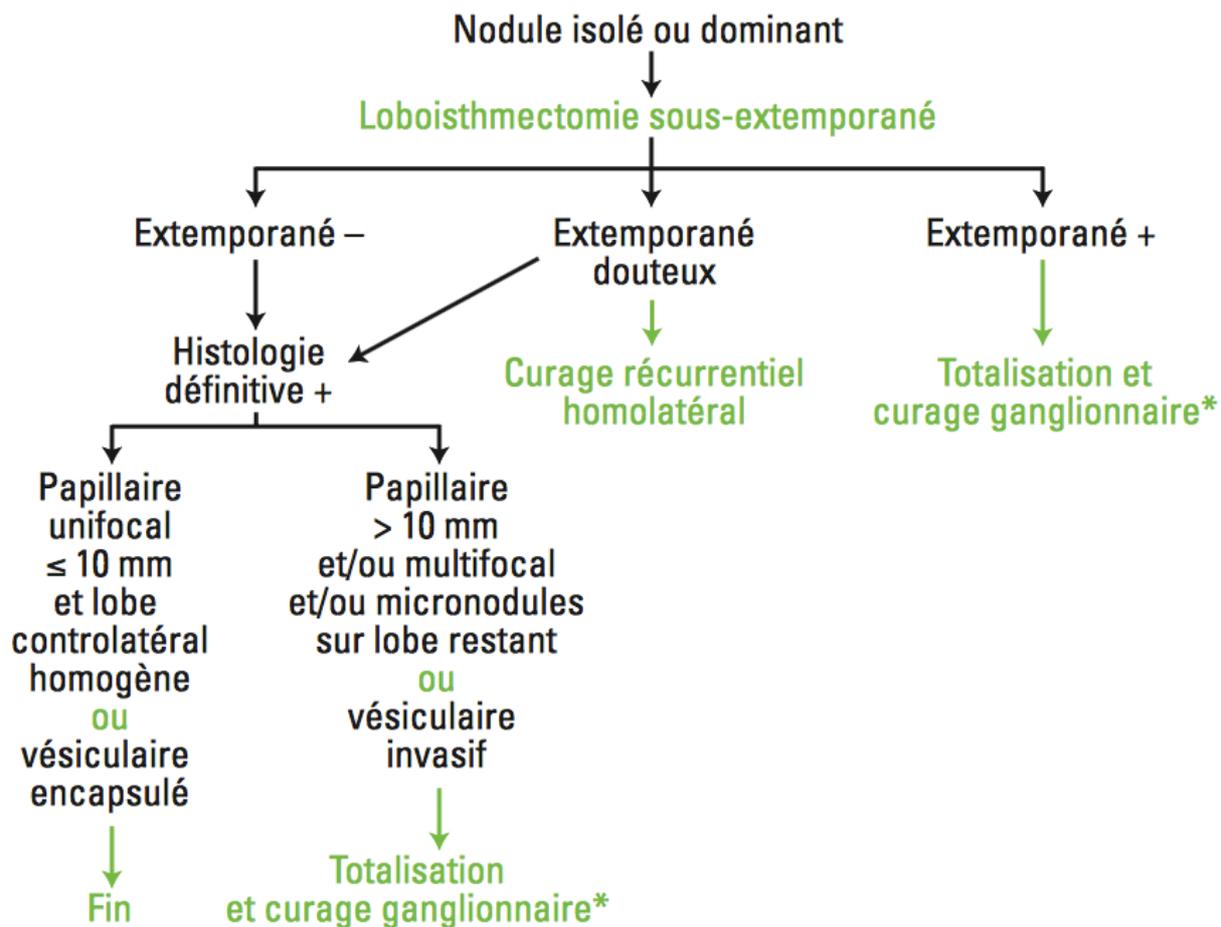
Elle est pratiquée après échographie de la thyroïde et des aires ganglionnaires cervicales. Elle consiste en une thyroïdectomie totale pour les nodules malins de plus de 1 cm de diamètre.

Lors d'un diagnostic fortuit de cancer sur pièce de lobectomie ou lobo-isthmectomie, une totalisation est souvent réalisée dans le même temps opératoire à l'issue de l'examen extemporané ou dans un second temps.

La thyroïdectomie est associée à un curage ganglionnaire en cas de métastases ganglionnaires connues. Cependant, la place du curage prophylactique (en l'absence de métastases ganglionnaires connues) pour les cancers de faible risque reste discutée car aucun bénéfice associé n'a été montré dans cette situation, avec un risque augmenté de complication post-opératoire à type d'hypoparathyroïdie et/ou de paralysie récurrentiel.

En cas de cancer  $\leq 1$  cm, lorsqu'il est unifocal, isolé, sans effraction de la capsule thyroïdienne et sans métastase ganglionnaire associée : une lobectomie est considérée comme suffisante. L'alternative qui doit être proposée au patient est la surveillance active avec contrôle échographique tous les 6 mois, puis tous les ans et chirurgie en cas d'augmentation du volume du nodule ou apparition d'autres anomalies. La lobectomie peut aussi être effectuée pour un nodule de 1 à 2 cm : lorsque le lobe controlatéral restant est normal en échographie, qu'il n'existe pas d'effraction de la capsule thyroïdienne, ni de métastase ganglionnaire décelable et que le patient ne va pas recevoir d'iode 131 en post-opératoire. Une chirurgie plus limitée réduit le risque de complications (hypoparathyroïdie, paralysie des cordes vocales) sans diminuer l'espérance de vie des patients mais augmente légèrement le risque de récurrence dans le lobe restant.

L'hypothyroïdie faisant suite à la thyroïdectomie totale est compensée par un traitement hormonal substitutif à vie : après l'intervention chirurgicale, les patients sont traités par L-thyroxine à la dose de 1,6-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel par jour, prescrite avant la sortie de l'hôpital.



**Figure 5 : Exemple de protocole pour la prise en charge chirurgicale d'un nodule thyroïdien suspect.**

*D'après S. Bardert et al. Prise en charge du cancer différencié de la thyroïde, Métabolismes Hormones Diabète et nutrition (2004)*

\*curage récurrentiel et cervical fonctionnel bilatéral

## 2. L'Irathérapie

Après thyroïdectomie totale, l'administration d'une dose ablative d'iode <sup>131</sup>I présente un triple intérêt :

- détruire l'éventuel tissu thyroïdien tumoral résiduel et microscopique
- détruire le reliquat thyroïdien postopératoire bénin facilitant la surveillance en augmentant la fiabilité du dosage de Thyroglobuline
- permettre la réalisation d'une scintigraphie du corps entier de haute sensibilité après une dose traceuse d'iode <sup>131</sup>I, afin de rechercher des métastases à distance.

L'iode <sup>131</sup>I est administré 4 à 6 semaines après la chirurgie, par voie orale (gélule). On administre une activité standard, variable selon les équipes, de 1,1 à 3,7 GBq (30 à 100 mCi). Afin de permettre une captation satisfaisante de l'iode radioactif, l'injection de produit de contraste iodé dans les trois à six semaines précédant une irathérapie doit être évitée.

Ce traitement nécessite un séjour en chambre seule, radioprotégée, de durée variable selon l'activité administrée, en général de 3 à 7 jours.

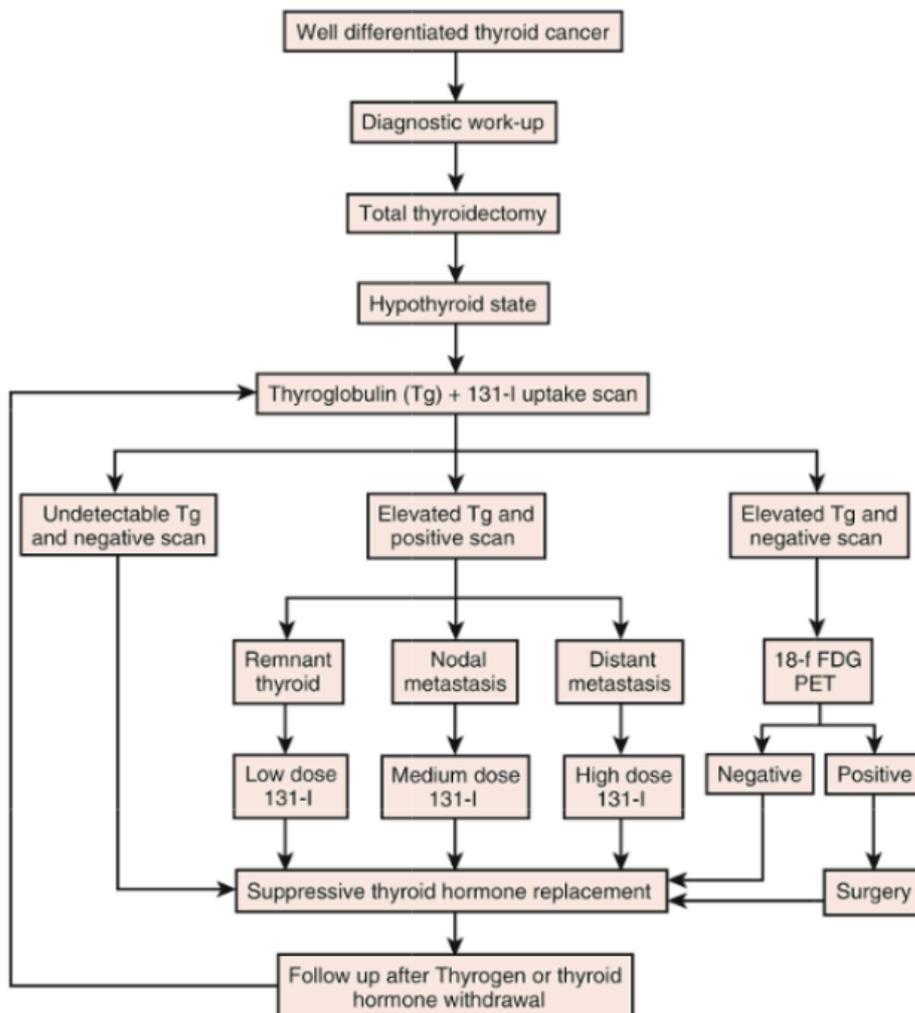
L'administration post-opératoire d'iode <sup>131</sup>I n'est pas systématique et il n'existe pas de consensus concernant les indications de la dose ablative d'iode <sup>131</sup>I. Certains l'administrent à titre systématique, d'autres de façon plus ciblée chez des patients à risque. Schématiquement, la dose ablative d'iode <sup>131</sup>I n'est pas recommandée pour des cancers papillaires de petite taille (< 1 cm), unifocaux ou pour des cancers vésiculaires bien encapsulés. Par contre, l'irathérapie est clairement indiquée chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ou extra-thyroïdien et, bien entendu, des métastases à distance connues.

En cas d'absence d'argument pour une maladie résiduelle, une administration d'iode <sup>131</sup>I à forte dose n'est donc pas justifiée. Cependant une faible dose thérapeutique permettant un bilan d'extension peut être envisagée. La sélection des patients à faible risque pour qui elle peut être justifiée repose sur les données de l'échographie post-opératoire et sur le dosage de la thyroglobuline (soit après stimulation par rhTSH, soit pendant le traitement par L-thyroxine si une méthode sensible de dosage de la thyroglobuline est utilisée). Les patients ne présentent généralement pas d'image suspecte sur l'échographie et leur taux de thyroglobuline est faible ou indétectable (inférieur à 5ng/mL après stimulation par la TSH ou inférieur à 0,3 ng/mL sous L-thyroxine). Chez les patients à faible risque, les bénéfices de l'iode <sup>131</sup>I ne sont pas démontrés ni en termes de rechute ni en termes de survie. En cas de décision de réalisation d'une irathérapie, celle-ci doit consister en l'administration de la plus faible activité efficace possible d'iode <sup>131</sup>I associée à un protocole de stimulation par la rhTSH. L'administration de 1,1 GBq (30 mCi) après rhTSH est aussi efficace en termes d'ablation (destruction des reliquats post-opératoires du tissu thyroïdien normal) que l'administration d'une activité plus importante de 3,7 GBq (100 mCi) après sevrage. Ce protocole (administration de 1,1 GBq après stimulation par rhTSH) permet d'éviter l'hypothyroïdie et maintient donc la qualité de vie en diminuant la dose d'irradiation à l'organisme et ainsi ses effets secondaires.

Le traitement à l'iode <sup>131</sup>I est très bien toléré, avec rarement des douleurs cervicales et des pertes du goût transitoires. Le retentissement de l'hypothyroïdie est variable, souvent mineur chez le sujet jeune, parfois plus marqué chez le patient de plus de 60 ans. Les analogues de la rhTSH (Thyrogen) permettent de conserver une qualité de vie tout à fait normale avec une stimulation hypophysaire en cours d'irathérapie équivalente. Pour limiter l'exposition d'organes où l'iode <sup>131</sup>I s'accumule et s'élimine (glandes salivaires, voies urinaires et tractus digestif), des mesures préventives doivent être prises : sucer de la vitamine C ou du jus de

citron, boire abondamment, prendre des laxatifs ou réaliser des lavements évacuateurs. Un examen scintigraphique du corps entier, complété par des acquisitions statiques sur le cou, est réalisé 4 à 7 jours plus tard, afin de vérifier l'absence de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne. Ces foyers potentiellement pathologiques siègent sur les parties latérales du cou ou sur des organes à distance (poumon, squelette) et suggèrent la présence de métastases ganglionnaires ou systémiques. Cependant, l'interprétation des images scintigraphiques nécessite de l'expérience et la connaissance de la distribution de l'iode 131, physiologique et pathologique, car des faux positifs sont possibles. Après l'administration d'iode 131, le traitement hormonal est repris sous forme de LT4 à la posologie de 1,8 à 2,3 g/kg/j. Le premier contrôle biologique associant au moins LT4 et TSH est réalisé au mieux 3 mois après le début du traitement.

Un algorithme simplifié de la prise en charge thérapeutique des cancers de la thyroïde de souche folliculaire est présenté sur la Figure 6.



**Figure 6 : Algorithme simplifié de la prise en charge thérapeutique des cancers de la thyroïde de souche folliculaire.**

*D'après Silverman PM et al., Oncologic Imaging, A multidisciplinary Approach*

### **3. La radiothérapie externe**

La radiothérapie externe est une modalité thérapeutique rarement utilisée dans le cadre de la prise en charge des cancers de la thyroïde de souche folliculaire. Elle peut être proposée en traitement adjuvant après résection chirurgicale afin de diminuer le risque de récurrence locorégionale, lors de la récurrence afin d'obtenir un meilleur contrôle locorégional, ainsi que dans les situations palliatives.

Aucun résultat d'études prospectives comparatives randomisées n'est disponible dans la littérature. Cela explique la difficulté rencontrée lors de la définition des indications de la radiothérapie externe au niveau cervical des cancers de la thyroïde de souche folliculaire. Ainsi, les recommandations internationales s'appuient sur les résultats d'études rétrospectives monocentriques (Tableau 6) ; une certaine hétérogénéité entre les différentes recommandations pouvant être observée (Tableau 7). Enfin, certaines études rétrospectives n'associaient pas de manière systématique le traitement de radiothérapie externe à une irathérapie, induisant un biais de confusion supplémentaire.

L'ensemble de ces éléments explique la difficulté rencontrée par les cliniciens, lorsque se pose l'éventuelle indication d'une RTE cervicale pour les patients atteints d'un cancer de la thyroïde de souche folliculaire (Figure 7).

Auteur, année (pays), référence	n	Période	Irathérapie	Indication de radiothérapie	Technique	Dose médiane totale (Gy), fraction	Critère d'évaluation du bénéfice de la radiothérapie	Suivi médian (années)	Survie à 5 ans (%)
Kim et al., 2010 (26Corée du Sud)	23	2004-2008	NP	T4 ou N1 : 23 (11 radiothérapie petits champs ou 12 radiothérapie grands champs)	3D et RCMI	Petits champs : 63, grands champs : 50 + boost 13	Contrôle locorégional à 5 ans Petits champs : grands champs : 40 % contre 89 % (p = 0,04), sans différence en toxicité	3,3	Survie, survie sans récidive, contrôle locorégional : 75 %, 57 %, 61 %
Sia et al., 2010 (Canada)	323	1958-1999	258	T3:169, T4: 149, R2: 40 Radiothérapie 208 contre sans radiothérapie 115	2D	NP	Survie spécifique et survie sans récidive locorégionale à 10 ans Radiothérapie : R2 48 % et 90 %, R0-1 92 % et 93 %	10,8	Survie spécifique 85 %, survie sans récidive locorégionale à 5ans 92%
Biermann et al., 2009 (Allemagne)	351	2000-2004	351	Radiothérapie 26, pas de radiothérapie 325	3D	R0 59, R1 66, pN0 50, pN1 : 54,1,8/1f	Survie sans récidive à 5 ans Radiothérapie contre pas de radiothérapie : 100 % contre 94 %	2,6	-
Schwartz et al., 2009 (États-Unis)	131	1996-2005	Irathérapie avant radiothérapie : 107 (82 %), après radiothérapie : 12	Stade III=2, IV=128, NP=1, R1=62, R2=15	3D (n = 74), 60	60	Toxicité tardive severe : RCMI contre 3D : 2% contre 12% Survie : RCMI = 3D	3,2	Survie sans récidive locorégionale, survie spécifique, survie : à 4 ans
Azrif et al., 2008 (Royaume-Uni)	49	1990-2000	49	R0-1: 29, R2: 19	2D	40-50/16 fractions	Contrôle locorégional à 5 ans : radiothérapie 89 % contre sans radiothérapie 69 % (p = 0,03)	5,4	Survie spécifique et contrôle locorégional : 76 % et 81 %
Keum et al., 2006 (Corée du Sud)	68	1986-1997	Radiothérapie : 25 (1 irathérapie), pas de radiothérapie : 43	68 (R0 : 12, R1 : 43, R2 : 13) Radiothérapie : 25 et sans radiothérapie : 43	2D	50-63	Récidive locorégionale et survie sans récidive locorégionale à 10 ans : radiothérapie 8 % contre sans radiothérapie 89 %	NA	Survie Radiothérapie 63 % contre 79% (p=0,98)
Brierley et al., 2005 (Canada)	729	1958-1998	±	Radiothérapie : 318 et pas de radiothérapie : 411 (70/729 patients > 60 ans et T4 dont 47 radiothérapie contre 23 sans radiothérapie)	2D	NP	Survie spécifique à 10 ans > 60 ans radiothérapie contre sans radiothérapie : 81 % contre 64 % (p = 0,04), survie sans	11,3	Survie spécifique 87 %, survie sans récidive locorégionale 85%
Chow et al., 2002 (Chine)	842	1960-1997	620	Radiothérapie : 105 et pas de radiothérapie : 737 R2 : 124 (radiothérapie : 69, sans radiothérapie : 55)	2D	55	Récidive locale à 10 ans R2 : radiothérapie contre pas de radiothérapie = 36 % et 71 % (p = 0,002)	9,2	Survie spécifique à 10 ans : stade I 100% II, 92%, III 77%, IV 37%
Tsang et al., 1998 (Canada)	382	1958-1985	215	Radiothérapie : 185 et pas de radiothérapie : 197	2D	45	Survie spécifique et survie sans récidive locorégionale à 10 ans Papillaires : radiothérapie contre pas de radiothérapie = 93 % et 91 %	10,8	Survie spécifique 93 %, survie 85%
Tubiana et al., 1985 (France)	539	1943-1976	±	R0/1, N1+R0, R2/ non opérable Radiothérapie : 180 et pas de radiothérapie : 336	2D	30 (avant 1956) ; 50 (après 1956) + boost 15 (si R2)	Récidive Pas de radiothérapie (70/336) = 21 % contre radiothérapie (25/180) = 14 % (p < 0,05)	8	Survie R0/1=94%, R2=78%

**Tableau 6 : Résultats thérapeutiques des principales séries de carcinomes de la thyroïde de souche folliculaire retrouvés dans la littérature.**

Abréviations: 2D : Radiothérapie conventionnelle ; 3D : radiothérapie tridimensionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; R0 : exérèse complète, R1 : exérèse microscopique incomplète, R2 : exérèse macroscopique incomplète, NP : non précisé.

### **Recommandations américaines**

Une indication de radiothérapie externe est proposée pour des patients de plus de 45 ans avec une extension extra-thyroïdienne T3/4 et avec une forte probabilité de maladie résiduelle microscopique ou des patients avec maladie résiduelle macroscopique chez qui une nouvelle intervention chirurgicale ou irathérapie serait probablement inefficace. La séquence d'irradiation externe et métabolique dépend du volume de la maladie résiduelle macroscopique et la probabilité de réponse de la tumeur à l'irathérapie.

### **Recommandations britanniques**

Une irradiation externe est proposée en cas de tumeur inopérable ne fixant pas l'iode ou en cas de preuve d'invasion tumorale locale après une chirurgie, macro ou microscopique, notamment si la maladie résiduelle ne capte pas l'iode significativement ou enfin en cas de maladie extensive pT4 chez les patients de plus de 60 ans avec une extension extra-ganglionnaire après une chirurgie optimale, même en l'absence de maladie résiduelle évidente.

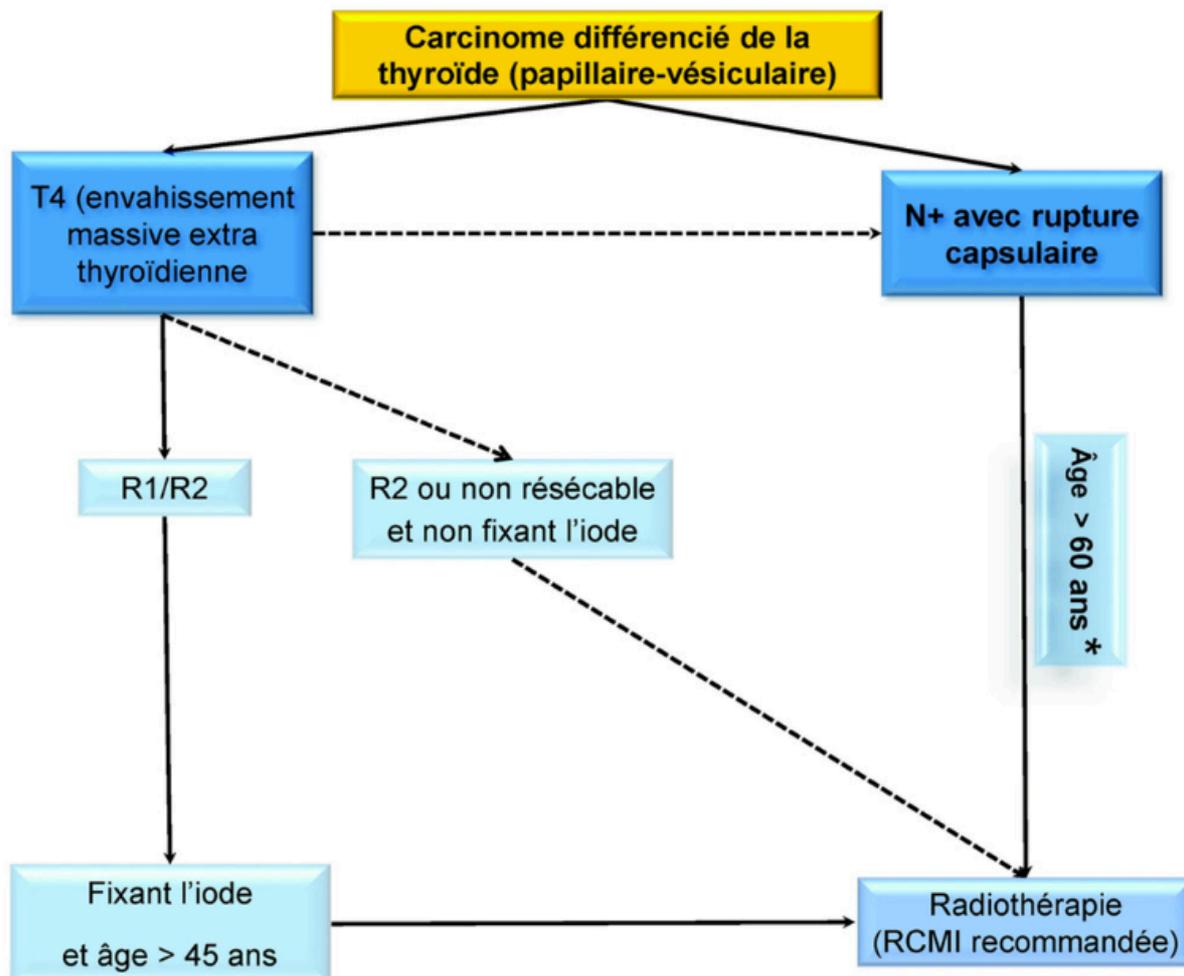
### **Consensus européen de la radiothérapie externe**

Une irradiation externe est indiquée comme traitement initial ou en cas de récurrences inopérables ou en cas d'envahissement local macro- ou microscopique résiduel ne fixant pas l'iode. Le guide Affections de Longue Durée des cancers de thyroïde ne propose pas de recommandation détaillée et renvoie à une proposition de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### **Recommandations National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Une irradiation externe est recommandée pour les patients ayant une maladie résiduelle évidente non résécable, ne fixant pas l'iode radioactif. Elle peut être envisagée chez les patients âgés de plus de 45 ans avec une maladie localement avancée non opérable (= T4) ne captant pas l'iode radioactif et sans maladie résiduelle évidente.

**Tableau 7 : Recommandations internationales d'indications de radiothérapie externe pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.**



**Figure 7 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde.**

*D'après Sun XS, et al. Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde. Cancer Radiother (2013)*

*Abréviations : R1 : résection microscopique incomplète ; R2 : résection macroscopique incomplète, N : ganglion lymphatique ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.*

\* Selon les recommandations britanniques

## 4. Le réseau Tuthyref

Tuthyref (TUmeurs de la THYroïde REFractaires) est un réseau national pour la prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde.

Il s'agit d'un réseau national de médecins spécialistes de la prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde, c'est-à-dire les cancers localement avancés ou métastatiques résistants à un traitement standard.

Il s'agit d'un réseau « Tumeurs rares » créé en 2009, qui bénéficie du soutien financier de l'INCa. Son objectif principal est d'harmoniser les modalités de prise en charge de ces patients et de favoriser l'accès aux innovations thérapeutiques.

Le réseau Tuthyref comprend un centre expert par région en France métropolitaine, un par groupe hospitalier universitaire en Ile de France et un par DOM-TOM, soit au total 28 centres. Le centre expert national est l'Institut Gustave Roussy : il anime le réseau et est responsable de l'atteinte des objectifs.

Chaque centre expert du réseau Tuthyref est composé par un endocrinologue, un chirurgien et un médecin nucléaire, auxquels se joignent un oncologue médical, un radiothérapeute, un radiologue, un anatomo-pathologiste et un biologiste. Naturellement, chaque discipline peut être représentée par plusieurs spécialistes. Dans les villes où existent plusieurs équipes qui prennent en charge les cancers de la thyroïde (par exemple un CHU et un CLCC), un seul responsable a été identifié.

Chaque centre expert régional a pour mission de prendre en charge les patients atteints de tumeurs réfractaires de la thyroïde à l'échelon de la région et de déclarer ces patients dans une base de données. Il organise cette prise en charge dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) qu'il a la responsabilité de mettre en place.

Les cas présentés à une RCP locale, et notamment les plus compliqués peuvent être présentés à une RCP nationale qui a lieu deux fois par mois sous la forme de web-conférences organisées par le centre expert national. Les RCP nationales sont composées des médecins des centres experts régionaux du réseau Tuthyref. Au cours de ces réunions, les centres experts régionaux présentent les dossiers médicaux des patients déjà présentés dans leur RCP régionale et discutent ensemble des modalités de prise en charge les plus adaptées (traitement, inclusion dans un essai thérapeutique, suivi, prise en charge palliative...). L'objectif de la RCP nationale est ainsi de standardiser les modalités de leur prise en charge au niveau des centres du réseau, et de favoriser l'accès des patients aux innovations thérapeutiques.

Le réseau Tuthyref est animé et géré au niveau national par le centre expert national qui coordonne l'ensemble des actions menées dans le cadre du réseau, à savoir :

- Contrôle de l'enregistrement des patients dans la base de données
- Définition des protocoles thérapeutiques et des arbres décisionnels et établissement de recommandations
- Proposition d'études prospectives à mener dans le cadre du réseau et coordination des projets
- Evaluation et suivi des résultats, en particulier évaluation des pratiques.
- Coordination des actions de formation, d'information et liens avec les associations de patients (Vivre Sans Thyroïde).

La réunion annuelle en présence de tous les acteurs du réseau permet l'information complète de tous ces acteurs, le choix et l'initiation des projets consensuels à l'intérieur du réseau.

L'ensemble de notre travail a été réalisé en collaboration avec le réseau Tuthyref, notamment lors de la définition de l'objet des études, des objectifs, de la méthodologie utilisée, de la collecte des résultats et des conclusions résultantes.

Le travail de cette thèse s'est déroulé de décembre 2015 à septembre 2017.

L'ensemble de ce travail a été supervisé par le réseau français Tuthyref et s'articule autour de trois axes principaux :

- L'élaboration d'une revue systématique de la littérature.
- La réalisation d'un accord d'experts (16 experts provenant de 13 centres de référence français) afin de déterminer les indications consensuelles de RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.
- L'évaluation de la pertinence d'un score d'aide décisionnelle appliqué à une cohorte de 107 patients traités entre Janvier 2010 et Décembre 2016 par RTE cervicale dans le cadre d'une étude nationale multicentrique (11 centres).

### **1. Elaboration d'une revue systématique de la littérature**

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en accord avec les recommandations « Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses » (PRISMA). Une recherche a été effectuée à partir de la base de données Medline en utilisant les termes (Mesh) suivants : « differentiated thyroid carcinoma, papillary carcinoma, follicular carcinoma, external beam radiotherapy, radiotherapy ». La recherche finale a été réalisée le 7 Août 2017.

### **2. Réalisation d'un accord d'experts**

Un panel d'experts composé de 16 membres appartenant à 13 centres différents a été sélectionné afin de répondre à un questionnaire. Celui-ci proposait les principales indications possibles de la RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire (Annexe 1, Tableau 3). Un niveau de consensus supérieur à 80% pour chaque situation clinique était considéré comme nécessaire afin de définir une indication consensuelle.

### **3. Etude rétrospective multicentrique nationale**

Une étude rétrospective multicentrique nationale a été conduite afin d'évaluer les caractéristiques cliniques des patients traités par RTE cervicale pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire entre Janvier 2010 et Décembre 2016.

Les centres participants étaient :

- le centre de lutte contre le cancer (CLCC) Léon Bernard à Lyon
- l'Hôpital Saint Louis à Paris
- l'Institut régional du cancer de Montpellier
- le Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes
- le Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand
- le centre Antoine Lacassagne de Nice
- le centre Paul Strauss de Strasbourg
- l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT Oncopole)
- le Centre hospitalier régional Universitaire de Lille
- l'hôpital Institut Curie de Paris
- l'Institut Bergonié de Bordeaux.

Les caractéristiques cliniques des patients traités par RTE ont été recueillies (âge, sexe, type histologique, classification TNM, qualité de la résection chirurgicale, caractère récidivant, nombre de récidives, résécabilité chirurgicale, avidité à l'iode, caractère hypermétabolique à 18-FDG-TEP, nombre de ganglions envahis et nombre de ganglions prélevés au curage, nombre de ganglions en rupture capsulaire, dose de radiothérapie, fractionnement et étalement).

Le recueil des caractéristiques cliniques des patients traités a permis de calculer les résultats d'un score d'aide décisionnelle jamais évalué jusqu'alors, à notre connaissance. Un score  $\geq 6$  correspondrait à une indication de RTE ; alors qu'un résultat  $< 4$  ne devrait pas justifier l'utilisation de la RTE. Un score de 4 ou 5 devrait faire discuter l'indication de RTE. L'obtention d'un score  $\geq 6$  pour  $> 80\%$  des patients de la cohorte était considérée comme nécessaire pour valider la pertinence du score d'aide décisionnelle.

La méthodologie des études réalisées est décrite de manière détaillée dans les chapitres « Matériels et Méthodes » des annexes 1 et 2.

## RESULTATS

Les résultats des travaux réalisés sont dichotomisés en deux parties distinctes, présentées en annexes :

1. - Les résultats de la revue systématique de la littérature portant sur les résultats cliniques disponibles en termes de contrôle locorégional, de survie spécifique, de survie globale, de toxicité, ainsi que l'évaluation de l'impact de la dose et des volumes de la radiothérapie externe (Annexe 1).  
  
- Les résultats du consensus national, établi par un panel d'expert appartenant au réseau Tuthyref, déterminant les indications de la radiothérapie externe pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire sont aussi présentés en annexe 1.

Ces travaux feront l'objet d'une soumission pour publication dans la revue *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (*Impact factor 2015/2016: 5,98*).

2. Les résultats de l'étude multicentrique nationale évaluant les caractéristiques cliniques des patients traités par radiothérapie externe cervicale pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire (Annexe 2).

Cette étude fera l'objet d'une soumission pour publication dans la revue *Cancer Radiothérapie* (*Impact factor 2016/2017 : 0,93*).

## DISCUSSION

Les indications de la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire sont sujettes à controverses, du fait de l'hétérogénéité des résultats des études rétrospectives disponibles dans la littérature. Celles-ci mettent en évidence un bénéfice en termes de contrôle locorégional sans avantage démontré sur la survie. Aucun résultat d'étude prospective randomisée n'est disponible ; les précédentes tentatives ayant échouées, du fait des difficultés rencontrées lors de l'inclusion des patients.

De ce fait, la réalisation d'un accord d'experts, en vue de déterminer les indications de la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire, est une approche permettant de définir des indications consensuelles visant à homogénéiser les pratiques cliniques.

Néanmoins, cette démarche pourrait ne pas prendre en considération certaines situations cliniques complexes relevant potentiellement d'une indication de RTE. Dès lors, utiliser un score d'aide décisionnelle lors de situations cliniques délicates apparaît être une solution originale, susceptible d'apporter une aide à la pratique clinique. Ce score intègre la complexité des nombreux paramètres cliniques utilisés lors de la décision thérapeutique, en les pondérant selon leurs impacts pronostiques respectifs. L'excellente corrélation retrouvée entre les résultats du score et les caractéristiques cliniques des patients traités par RTE dans notre cohorte nationale, confirme la pertinence de l'utilisation de celui-ci y compris pour les situations cliniques les plus discutées.

La méthodologie utilisée dans le cadre de ces études présente certaines limites. La réalisation d'un accord d'experts permet de définir des indications consensuelles mais n'aboutit aucunement à une amélioration du niveau de preuve. En outre, le suivi de la cohorte multicentrique n'est pas suffisant afin d'apprécier l'éventuel bénéfice de la RTE en termes de résultats cliniques. L'impact clinique du score d'aide décisionnelle n'a pas été évalué dans le cadre de ce travail. De surcroît, l'évaluation des résultats du score sur une cohorte de patients n'ayant pas été traités par RTE, serait une démarche intéressante pour confirmer l'efficacité de cet outil lorsque la RTE ne semble pas requise. Enfin, comme toute démarche rétrospective, les résultats de notre étude pourraient potentiellement souffrir de biais méthodologiques inhérents à ce type d'approche.

Les résultats de chaque article sont discutés de manière spécifique dans les chapitres « Discussion » des Annexes 1 et 2.

## CONCLUSION

La RTE cervicale est une modalité thérapeutique rarement utilisée dans la prise en charge des cancers de la thyroïde de souche folliculaire. La revue systématique de la littérature a établi un bénéfice en termes de contrôle locorégional. Cependant, l'utilisation de la RTE cervicale est parfois associée à des toxicités potentiellement graves. Ainsi, il apparaît indispensable d'évaluer le rapport bénéfices/risques de cette thérapeutique ; déterminer précisément les indications de la RTE cervicale pouvant, *in fine*, potentiellement permettre une amélioration de l'index thérapeutique.

L'accord d'experts a permis de définir de manière consensuelle les indications de RTE cervicale :

- Le traitement adjuvant de tumeurs peu ou pas avides à l'iode radioactif, classées pT4 avec résection chirurgicale macroscopiquement incomplète (R2).
- Le traitement des récurrences locorégionales peu ou pas avides à l'iode radioactif et non résécables chirurgicalement.
- La prise en charge des situations palliatives notamment en cas de compression des voies aérodigestives supérieures.

En cas de situation clinique complexe, l'utilisation d'un score d'aide décisionnelle pourrait constituer une aide profitable en pratique clinique lors de la détermination de la stratégie thérapeutique. Le score d'aide décisionnelle apparaît pertinent au vu des résultats de la cohorte multicentrique. Un algorithme décisionnel, s'appuyant sur l'ensemble des résultats obtenus, est finalement proposé.

# **Annexe 1**

**-Revue systématique de la littérature**

**-Accord d'experts du réseau Tuthyref**

# Indications for external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a Tuthyref network group consensus

## Authors:

E. Blais<sup>1</sup>, P. Lagarde<sup>1</sup>, B. Henriques de Figueiredo<sup>1</sup>, G. Kantor<sup>1</sup>, B. Nicolescu-Catargi<sup>2</sup>, O. Schneegans<sup>3</sup>, A. Kelly<sup>4</sup>, C. Do Cao<sup>5</sup>, G. Lion<sup>6</sup>, D. Benisvy<sup>7</sup>, S. Zerdoud<sup>8</sup>, S. Bardet<sup>9</sup>, C. Chougnat<sup>10</sup>, D. Drui<sup>11</sup>, C. De La Fouchardiere<sup>12</sup>, C. Nascimiento<sup>13</sup>, S. Leboulleux<sup>14</sup>, I. Troussier<sup>15</sup>, J. Thariat<sup>16</sup>, M. Ozsahin<sup>17</sup>, Y. Godbert<sup>18</sup>

## Author's affiliation:

1. Radiotherapy Department, Bergonie Institute, Bordeaux, France
2. Endocrinology Department, CHU Bordeaux, France
3. Nuclear Medicine Department, Paul Strauss Centre, Strasbourg, France
4. Nuclear Medicine Department, Jean Perrin Centre, Clermont-Ferrand, France
5. Endocrinology Department, CHRU Lille, France
6. Nuclear Medicine Department, CHRU Lille, France
7. Nuclear Medicine Department, Antoine Lacassagne Centre, Nice, France
8. Nuclear Medicine Department, IUCT Oncopole, Toulouse, France
9. Nuclear Medicine Department, François Baclesse Centre, Caen, France
10. Endocrinology Department, Saint Louis Hospital, Paris, France
11. Endocrinology Department, CHU Nantes, France
12. Oncology Department, Leon Bernard Centre, Lyon, France
13. Nuclear Medicine Department, Curie Institute, Saint-Cloud, France
14. Nuclear Medicine Department, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France
15. Radiotherapy Department, Salpetriere Hospital, Paris France
16. Radiotherapy Department, François Baclesse Centre, Caen, France
17. Radiotherapy Department, CHUV, Laussane, Switzerland
18. Nuclear Medicine Department, Bergonie Institute, Bordeaux, France

## Contents:

1. Introduction
2. Materials and methods
  - 2.1 General methodology strategy
  - 2.2 Systematic review of literature
    - 2.2.1 Search strategy
    - 2.2.2 Eligibility criteria
    - 2.2.3 Quality and risk of bias appraisal
  - 2.3 Consensual agreement
    - 2.3.1 Identification of the clinical situations potentially relevant to EBRT
    - 2.3.2 Expert panel
    - 2.3.3 Measurement of inter-rater reliability
3. Results
  - 3.1 Systematic review of literature
    - 3.1.1 Search results and study selection
    - 3.1.2 Characteristics of included studies
    - 3.1.3. Outcomes for loco-regional control
    - 3.1.4 Outcomes for survival
    - 3.1.5 Subset of patients who benefit from EBRT
    - 3.1.6 Adverse effects

3.1.7 Dose

3.1.8 Volume of treatment for EBRT

3.2 Indications resulting from the expert panel agreement

4. Discussion

5. Conclusion

## **Abstract**

*Background:* The role of external beam radiotherapy (EBRT) in differentiated thyroid cancer (DTC) is inaccurately defined in current guidelines. We assumed that this issue might be responsible of a high heterogeneity in the use of EBRT for DTC depending on clinicians and/or centres and requires a consensual expert's agreement. The Tuthyref network group (the French Thyroid working group) aimed to better define the indications for EBRT in DTC.

*Materials and methods:* Firstly, based on published series, we performed a systematic review of literature to determine the available evidence of the role of EBRT for DTC. Finally, we only considered the comparative studies in which radioactive iodine (RAI) was routinely administered in order to interpret the results in accordance with the most recent therapeutic care. In a second part, an expert panel composed of 16 members originating from 13 different French centres evaluated the potential indications of EBRT for DTC. A substantial agreement (> 80%) was mandatory to establish the indications.

*Results:* No randomized control trial was available. Comparative retrospective studies showed an improved loco-regional control with the addition of EBRT for DTC without any beneficial effect on survival. As the results differ between series, subgroup analyses failed to determine the subset of patients where EBRT would provide a benefit.

A consensus agreement was reached to define relevant indications for EBRT in DTC.

The resulting indications from the expert panel consensus were: (1) in the adjuvant setting, pT4 tumours with grossly positive margin (R2) and low/no radioiodine uptake, (2) for surgically unresectable loco-regional recurrences with low/no radioiodine uptake and (3) in the palliative setting, in case of aero-digestive compression.

*Conclusion:* To our knowledge, this is the first substantial agreement about indications of EBRT for DTC, obtained from an expert panel. We hope our consensus statement will help clinicians in the multidisciplinary treatment management for patients with DTC.

## **Keywords**

Indications, Radiotherapy, External beam radiotherapy, Intensity-modulated radiotherapy, Differentiated thyroid carcinoma, Papillary thyroid carcinoma, Follicular thyroid carcinoma, Thyroid neoplasm.

## **1. Introduction**

The incidence of thyroid cancers is approximately 1% of all new cancers each year, that is 3,500 cases in France. The mortality is in France of 300 deaths per year, and 80,000 patients are undergoing surveillance for that condition [1]. In the United States, approximately 63,000 new cases of thyroid cancer were diagnosed in 2014 compared with 37,200 in 2009. The yearly incidence has nearly tripled from 4.9 per 100,000 in 1975 to 14.3 per 100,000 in 2009 [2, 3].

Differentiated thyroid carcinomas (DTC) includes papillary (PTC), follicular (FTC), and Hürtle carcinomas, which represent respectively about 80%, 11%, and 3% of all thyroid carcinomas, and have a 10-year survival rates of 93%, 85% and 76% [4]. The management of DTC consists of a combination of surgery, thyroid stimulating hormone suppression, and radioactive iodine (RAI).

DTC are classified according to the American Joint Committee in Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) staging and the 2009 American Thyroid Association (ATA) Initial Risk Stratification depending on the disease mortality and disease recurrence rates to guide the therapeutic management (Figure 1). Low-risk DTC are managed by surgery +/- low dose RAI while intermediate and high-risk DTC are treated by surgery followed by high-dose RAI.

The role of external beam radiotherapy (EBRT) in the management of DTC is limited and remains controversial as recommendations are based on retrospective and single-institution studies. The British Thyroid Association considers EBRT in the adjuvant setting for patients with high risk of recurrence and for palliative care whereas ATA guidelines limits EBRT to the context of loco-regionally recurrent disease. For local recurrences, the National Comprehensive Cancer Network proposes to prefer surgery to EBRT when possible, and EBRT is considered only in case of remaining disease not amenable for further surgery with low RAI uptake on imaging scans [5-7].

The aforementioned guidelines highlight the poorly defined role of EBRT for the treatment of DTC. Hence, clinicians may encounter difficulties to accurately choose the patients who may benefit from EBRT. We assumed that this issue might be responsible for a high heterogeneity in the use of EBRT for DTC depending on clinicians and/or centres revealing the need of consensual agreement.

Based on a systematic review of the literature and a consensus among a panel of experts selected by the Tuthyref Network group, the aim of the present study is to determine the indications of EBRT for the treatment of DTC. The role of EBRT for distant metastasis of DTC will not be discussed in this study.

## **2. Materials and methods**

### **2.1 General methodology strategy**

As this topic remains controversial, the Tuthyref network group agreed on the need to determine the relevant indications of EBRT for DTC. The methodological strategy, which could permit a consensual agreement, was discussed during its annual meeting on January 2016. The whole group agreed on a two-step strategy: firstly, the implementation of a systematic review of literature in order to determine the available evidence of the role of EBRT for DTC based on published studies; secondly, the definition of the indications of EBRT for DTC based on a consensual agreement among an expert panel.

## **2.2 Systematic review of literature**

### **2.2.1 Search strategy**

We performed a systematic review in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Comprehensive searches were carried out independently by two reviewers (E.B and Y.G.) using Medline database. A search of the literature from was performed using the following MESH terms: differentiated thyroid carcinoma, papillary carcinoma, follicular carcinoma, external beam radiotherapy and radiotherapy. No time frame or language restrictions were applied. We automatically ignored non-human studies, screened titles and abstracts for relevance and identified related studies for assessment. To increase the number of relevant articles we performed a manual search. Among overlapping studies originating from the same team or similar centers with the same objective, the more recent publication was selected.

A first round of the systematic review was carried out on December 2016 and its preliminary results were presented during the annual Tuthyref network meeting by Y.G. The final search was performed on August 7th, 2017.

### **2.2.2 Eligibility criteria**

All full articles relating to the EBRT use in DTC were considered. Only studies that included information on patient and tumour characteristics, treatment, and outcomes (survival or loco-regional control) were included. Besides, the impact of dose and volume of external radiotherapy was analysed, when available. Studies consisting of <10 subjects, or including patients with lymphoma, anaplastic carcinoma, or medullary carcinoma were excluded. Review articles and full texts using non-English language were also excluded. We included only studies, which compared outcomes of patients treated by EBRT with patients not treated by EBRT, for the analyses about survival and loco-regional control rates. As regards the latter, to avoid additional bias due to treatment's heterogeneities and to interpret the results in accordance with the most recent therapeutic care, only studies where radioactive iodine (RAI) was routinely administered were considered. All decisions to exclude studies were taken jointly by both reviewers.

### **2.2.3 Quality and risk of bias appraisal**

All studies were assessed for quality and risk of bias by both reviewers, according to a modification of the system described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 [8]. Because of the large number of retrospective, nonrandomized, non-blinded studies on the subject, more interest was placed on descriptions of interventions and reporting of outcomes.

## **2.3 Consensual agreement**

### **2.3.1 Identification of the clinical situations potentially relevant to EBRT**

Based on the results of the systematic review of literature, four members (Y.G., E.B, B.H, and P.L.) selected the potential indications of EBRT for DTC depending on the clinical situations (e.g. adjuvant setting, loco-regional recurrence, or palliative situation), age (< or ≥ 45 years), tumour extension T according to the 2015 World Health Organization (WHO) classification (T3 or T4), quality of resection (R0, or R1, or R2), radioiodine uptake,

lymphatic spread, and extra nodal extension (ENE). These “to-be-evaluated” indications corresponded to 29 items containing most of clinical situations where the use of EBRT should be considered. The list of these items was sent by e-mail and explained by phone to the chairman of the 2017 annual Tuthyref meeting and submitted to agreement before presentation to the entire Tuthyref network group. All the members agreed on the use of the 29 items as a questionnaire “to-be-assessed” by the expert panel during the annual meeting on January 2017.

### 2.3.2 Expert panel

The expert panel was composed of 16 members from 13 different French centres representing 4 different medical specialities (9 nuclear physicians, 4 endocrinologists, 2 radiation oncologists and 1 medical oncologist). The experts were selected based on their clinical experience and their (inter)-nationally recognized expertise in DTC treatment. All the members of the expert panel have been unanimously approved during the Tuthyref annual conference. The members of the expert panel were secondary contacted by e-mail for acceptance and all of them accepted to participate to our study. The validated questionnaire was sent to the expert panel on May 2017. The participants were asked to choose the clinical situations (ir-) or to EBRT with the possibility of abstention. None of experts had access to other respondents’ answers before the completion of the questionnaire.

### 2.3.3 Measurement of inter-rater reliability

We decided to set up beforehand a minimum response rate threshold of 80% for a clinical situation to be eligible for interpretation. The percentage of agreements among raters was calculated for each selected item. For each selected item, a previously agreed rate of concurring responses of 80 to 100% was necessary to achieve a substantial agreement for indication of EBRT. Secondarily, the Cohen’s kappa coefficients were calculated to test the inter-rater reliability. As previously described by Landis and Koch, a value of kappa coefficient comprised between 0.60 and 0.80 was also considered as a substantial agreement and between 0.81 and 1.00 as almost perfect [9].

## 3. Results

### 3.1 Systematic review of literature

#### 3.1.1 Search results and study selection

The search strategy yielded a total of 2.005 articles. By screening the titles alone, 1919 articles were directly excluded, as they were either review articles, obviously not relating to the use of EBRT in DTC, or obviously not eligible for inclusion. Among the 86 latter articles, 54 were eliminated by both reviewers following abstracts analyses. Thirty-two full articles were then selected for detailed assessment. Of these, 14 were excluded for a variety of reasons, including failure to meet eligibility criteria, high risk of bias, poor study design, insufficient outcome data, or absence of outcomes comparison with patients not treated by EBRT. Thus, 18 articles were appropriate for inclusion in the final analyses. Figure 2 shows the PRISMA flowchart.

### 3.1.2 Characteristics of included studies

The 18 studies selected for inclusion were published between 1993 and 2017 and originated from 9 different countries [10-27]. A study, designed as a randomized controlled trial, was subsequently downgraded to a prospective cohort study, because of the low numbers of patients consenting to randomization [15]. Based on the National Cancer Data Base (NCDB), another study examined survival outcomes in patients with T4 stage disease while all the other studies were only single-institution retrospective series. The overall population issue from the 18 included studies represented a total of 16,210 subjects. The average number of patients per study was 901 (range 23-11,832). Papillary thyroid carcinomas (PTC) represented 90% of all histological types of tumours.

### 3.1.3. Outcomes for loco-regional control

Three studies were included in the final analyses as they evaluated the effect of EBRT on local recurrence rates involving patients treated routinely by RAI ablative therapy. Farahati et al. analysed the outcome of 169 patients with pT4 non-metastatic PTC or FTC treated with total thyroidectomy, thyroid stimulating hormone suppressive therapy and RAI between 1979 and 1992 at the University Hospital in Essen, Germany [10]. After the ablative dose of RAI, 99 patients additionally received adjuvant EBRT to the neck to a dose of 50–60 Gy, which was delivered. The standard practice of adjuvant EBRT at this institution was for ‘high-risk patients’ (not further defined) with pT4, but an unspecified number of patients declined or were non-compliant. For the overall population and after matching the groups of patients with and without EBRT for baseline characteristics and multivariate analysis, the EBRT was a predictive factor for improvement in terms of time to loco-regional recurrence ( $p = 0.004$ ) and to distant failure ( $p = 0.0003$ ).

Chow et al. reported a retrospective series of 1,057 patients diagnosed with DTC (79.7% PTC and 20.3% FTC) and treated in the Department of Clinical Oncology, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong between 1960 and 1997 [11]. Only 39.4% and 33.3% of patients had a T4 stage disease or a lymph node involvement, respectively. A majority of patients underwent surgery (total thyroidectomy or near total thyroidectomy in 90.4%, and lobectomy in 7%), which was followed by RAI in patients with any of the following characteristics: primary tumor size greater than 1 cm, lymph node metastasis, age older than 40, presence of ETE, gross disease in the neck, and/or presence of distant metastasis. EBRT was delivered to a median dose of 60 Gy in 30 fractions over 6 weeks. One-hundred-and-five received EBRT and the loco-regional relapse rate was reduced with a relative risk of 0.35 in multivariate analyses ( $P < 0.001$ ). Of note, 26% of patients in this entire series did not receive RAI and this was predictive of inferior survival and loco-regional control ( $p = 0.001$  and  $<0.001$ , respectively). However, there was no mention of whether these patients received EBRT or not.

Finally, Kim et al. reported the outcome of 91 patients with locally advanced (pT4 or pN1) PTC treated at the Korea University Hospital from 1981 to 1997 [12]. All patients underwent surgery (total thyroidectomy in 66%, subtotal thyroidectomy in 23% and lobectomy in 11%), which was followed by RAI in 75% of patients. EBRT was delivered to 23 patients (25%), 11 of whom did not receive RAI. EBRT consisted of to a total dose of 50–70 Gy (median tumour dose 61.2 Gy) with conventional fractionation and provide a significant benefit in terms of loco-regional control ( $p = 0.0408$ ) despite the fact only half of those receiving EBRT also received RAI compared with 100% of those in the no EBRT group.

In conclusion, these published series advocate for intensifying the loco-regional

therapy with the addition of EBRT to surgery and RAI for patients treated for a DTC at high risk of local recurrence in order to improve the loco-regional control. The benefit from EBRT in analysed studies is summarized in Table 1.

### 3.1.4 Outcomes for survival

Survival outcomes were reported variably among the available studies. The follow-up was probably not long enough to demonstrate any survival impact. In our final analyses, only two studies reported a statistically significant improvement in survival in favour of EBRT [11, 13]. However, this significance was only reported in subgroup or multivariate analysis but not for the overall population. Tsang et al. reported an improved Cause-Specific-Survival (CSS) in a subgroup of patients with PTC and postoperative microscopic residual disease (100% 10-year CSS *versus* 95% without EBRT;  $p = 0.038$ ) [13]. Chow et al. demonstrated an improved 10-year CSS (from 49.7% to 74.1%;  $p = 0.01$ ) in patients with gross loco-regional residual disease from their cohort study of 1297 patients [11].

Controversy, Yang et al. reported significantly higher 5- and 10-year hazards of death in patients who received EBRT for DTC with gross ETE who underwent primary surgical treatment between 2002 and 2012 in a retrospective cohort study data collected from the National Cancer Data Base (NCDB) including 11,832 patients [27]. The 10-year Hazard Ratio for EBRT was 2.12 [confidence interval (CI) 1.79–2.52] for T4b DTC in patients older than 55 years. Nevertheless, confounding variables may influence these results and explain these contradictory results.

In summary and unlike loco-regional control, there was no available data supporting an improved survival associated with EBRT for DTC for overall population analysed in published studies. Notwithstanding, we must keep in mind that patients treated by EBRT in these retrospective series had probably worse prognosis factors, which could induced a negative bias to demonstrate a positive effect of EBRT for survival. These results point out that clinicians should aim for better loco-regional control instead of survival when considering EBRT for DTC. Thus, it remains challenging to establish any definitive conclusion on the survival effect of EBRT in DTC.

### 3.1.5 Subset of patients who benefit from EBRT

Subset analyses of retrospective series provided information about the patients for whom the addition of EBRT would be profitable. Farahati et al. found a beneficial effect on free-failure survival in patients with PTC ( $p=0.0001$ ) *versus* FTC ( $p=0.38$ ), especially in patients with PTC and lymph node involvement ( $p = 0.002$ ) *versus* without lymph node involvement ( $p = 0.27$ ) [10]. As no event was observed during the follow-up for patients  $\leq 40$  years old, the results were reassessed in patients  $> 40$  years. The effect of EBRT was confirmed in this subgroup ( $p = 0.0009$ ) and again in the subgroup of patients  $>40$  years with PTC and lymph node positive ( $p = 0.01$ ). Similarly, Kim et al. showed that EBRT improved significantly the loco-regional (LR) control rates at 5 years for pT4 or pN1 PTC (95.2% EBRT group *versus* 67.5% no-EBRT group;  $p = 0.0408$ ). [12] Chow et al. reported a better 10-year-LR in the subgroup of patients with gross residual disease when adding EBRT (56.2% vs. 24%;  $p = 0.0019$ ) whereas other authors found out better LR control rates (93% vs. 78%,  $p = 0.01$ ) in a subgroup of 155 patients with papillary histology and microscopic residuum treated by EBRT [12].

Finally, EBRT provided a benefit in LR control rates in various subsets of patients as PTC with extra thyroidal extension, or extra capsular tumour extension, or lymph node involvement, or gross residual disease, or microscopic residual disease. Thus, to define the

accurate indications of EBRT for DTC remains intricate on the basis of heterogeneous subgroup analyses. Moreover, one should interpret subgroup analyses with cautious as alpha risk inflation and existence of potential bias may lead to erroneous interpretations.

### 3.1.6 Adverse effects

Remaining concerns about the toxicity associated with EBRT are among major reasons for avoiding this therapeutic modality in patients with DTC. The acute toxicities reported were mucositis, taste changes, xerostomia, pharyngitis, dysphagia, hoarseness, radiation dermatitis, weight loss and malnutrition. Although one series reported an acute and subacute percutaneous feeding tube rate of 29%, the addition of EBRT was usually associated with mild to moderate acute side effects for a majority of patients in the prospective German trial [15, 28].

Late complications reported were tracheal and oesophageal stenosis and fibrosis and atrophy of the skin, lung apices, and neck musculature. Although the most commonly reported severe late complication appears to be oesophageal stenosis. Yet, late severe dysphagia requiring a permanent feeding tube is uncommon. Neither Farahati et al. nor Tsang et al. reported any RTOG grade IV late toxicity in differentiated thyroid cancer [10, 13]. However Terezakis et al. reported 5 % of their patients requiring a percutaneous endoscopic gastrostomy tube for late oesophageal stenosis when using higher doses of radiation and larger volumes [28] whereas Schwartz et al. showed a decrease of severe late morbidity (2% versus 12%) when using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [16].

### 3.1.7 Dose

The dose–response interpretation remains unclear due to lack of randomised data and evolution of radiotherapy techniques over the past 40 years. Ford et al. analysed the dose-response effect on LR control for 41 patients treated with EBRT for DTC between 1988 and 2001 [17]. The delivered dose ranged from 37.5 to 66 Gy over 3–6.5 weeks and three subgroups (<50, 50–54 and >54 Gy) were evaluated. Despite a small study size, there was a significant improved LR control ( $p = 0.02$ ), but not 5-year survival ( $p = 0.09$ ) with increasing dose. In contrast, Terezakis et al. in a larger series of 76 patients with non-anaplastic carcinomas (including 12 medullary carcinomas) treated at the Memorial Slone-Kettering Cancer Center found no relationship between dose and local control [28]. However, the delivered median dose of radiotherapy was higher 63 Gy, with 15 out of the 76 patients with a dose  $\geq 70$  Gy to the thyroid bed. Dose escalation was allowed using IMRT in 63%, apart from late adverse toxicities of 5%. Fifteen of these patients received a dose  $\geq 70$  Gy to the thyroid bed. Therefore, the authors recommended a minimal dose of 50 to 60Gy. The dose escalation using IMRT requires longer follow-up and larger series to evaluate LR control and toxicities.

### 3.1.8 Volume of treatment for EBRT

Kim et al. analysed the effect of treatment volume on LR control for patients treated with EBRT for non-anaplastic thyroid carcinoma [18]. . Irradiation with limited fields including involved primary or recurrent tumour and positive lymph node area was associated with an increased risk of LR failures in comparison with patients treated with extended fields including elective nodal irradiation (55% versus 8% respectively). Azrif et al. showed also an increased risk of recurrences in superior mediastinal lymph nodes (level VII) when this area is not included in the treated volume [29]. Therefore, the authors advocate for comprehensive

irradiation including elective irradiations of cervical and upper mediastinal lymph node stations, when treating DTC with EBRT.

### **3.2 Indications resulting from the expert panel agreement**

All experts sent their answers to the questionnaire by June 2017 (Table 2). The mean response rate by item was 95.9 % (range 62.5 – 100%). Three items were not eligible for interpretation as they did not reach a response rate above 80%. Among the remaining 26 items of the questionnaire, 5 items managed to reach the aforementioned consensus criteria to suggest consensual indications of EBRT for DTC. The mean consensus agreement for the other items was 14.2 % (range 0 - 46.1 %). The suggested indications can be divided into 3 different clinical situations: adjuvant treatment, treatment of loco-regional recurrences and the palliation setting (Table 3).

Experts suggested the use of EBRT as adjuvant treatment for pT4 tumours with grossly positive margin (R2) and low/no radioiodine uptake (response rate = 100%, per cent of agreement = 81.3 %, and kappa coefficient = 0.63). Age (< or  $\geq$  45 y.o.) did not impact on the expert panel's decision in that situation.

In case of recurrence, the expert panel proposed EBRT for surgically unresectable disease with low/no radioiodine uptake. In that situation, the level of agreement was higher for patients  $\geq$  45 y.o. (response rate = 100%, level of agreement = 100 %, and kappa coefficient = 1) vs patients < 45 y.o. (response rate = 93.8 %, level of agreement = 87.7 %, and kappa coefficient = 0.73).

Finally, indication of EBRT reached a perfect agreement in the palliative setting, especially if aero-digestive compression (response rate = 100%, level of agreement = 100 %, and kappa coefficient = 1).

## **4. Discussion**

The role of EBRT in DTC is controversial. The indolent nature and low mortality rate require larger series and long follow-up to produce statistically significant results. The lack of randomized study leads to analyse the published retrospective studies on the use of EBRT in DTC, which are heterogeneous in their populations, methodologies, inclusion criteria, outcome measures and so make collection of evidence and application to clinical practice difficult. Indeed, EBRT is reserved for a relatively small subgroup of patients with significantly worse prognoses than the average patient with DTC. Furthermore with ever-evolving cancer treatments, this means that patients enrolled in previous trials may have received different treatment comparing to those enrolled more recently. The only way to determine, once and for all, the role of EBRT in DTC would be from a randomized controlled study. Unfortunately, previous attempts in North America to perform such a study have been unsuccessful. A European study based in Germany was started but closed because of poor accrual and therefore the study changed to a prospective cohort study [15]. The low accrual underscores a low acceptance of EBRT due to potential side effects and represents a major limitation to reach a high level of evidence about the role of external radiotherapy for DTC.

Nevertheless, the systematic review of literature provides some evidence to define the role of EBRT for DTC based on comparative retrospective studies. These data supports the use of EBRT for PTC at "high risk" of recurrence (e.g. extra thyroid extension with gross residual tumour, extensive nodal recurrences with ENE) in order to improve the LR control. No strong data were found to demonstrate an improved survival associated to EBRT. Hence, clinicians should first consider radiotherapy as a local treatment in order to provide LR benefits. No benefit of EBRT was found with FTC but as this histologic subtypes was less

represented in the available studies, some statistical reasons may explain these outcomes. The FTC's propensity rather to a hematologic than lymphatic dissemination may be another explanation of the absence of loco-regional control benefits provided by EBRT.

The multivariate subgroup analyses could have helped clinicians to discern the subset of patients who benefit from the addition of EBRT. Unfortunately, the subset of patient who benefited from EBRT differed between studies. Therefore, defining the relevant indications for EBRT remains challenging. Besides, little data are available regarding some clinical situations – as palliation - to show the impact of EBRT on clinical outcomes. Because of this, the current recommendations are facing difficulties to clearly define the relevant indications for EBRT in DTC and they can sometimes appear heterogeneous. Again, the results of a randomized control trial would probably solve this issue and provide a high level of evidence. Unfortunately, previous attempts to perform such a study failed because of low accrual due to low acceptance of EBRT owing to potential side effects. This is the reason why the Tuthyref network group decided to perform a consensus agreement based on expert panel's opinions.

Interestingly, a high level of agreement was reached for 5 clinical situations where the other therapeutic strategies (e.g. surgical resection and RAI) are unfeasible or provide insufficient efficiency. In these situations, the use of EBRT appears justified as it is, with systemic treatments, the only potentially effective therapeutic strategy. Indeed, clinicians should expect a high therapeutic index, when considering EBRT for DTC as no strong evidence supports improved survival. Especially, when besides deterioration in quality of life due to side effects of external radiotherapy was described [30]. Once again, the suggested indications for EBRT corresponded to very specific cases making the use of this therapeutic modality like a niche treatment for DTC. To our knowledge we performed the first study using substantial agreement in an expert panel to propose indications for EBRT in DTC. We strongly believe that our strategy may provide more explicitness in this field and we expect to homogenise clinical practices thanks to these resulting consensual indications. Consequently, we expect to homogenise clinical practices with resulting consensual indications.

Likewise, no randomized control trial evaluated the minimal dose of external radiotherapy to provide satisfactory efficiency, even if some authors advocate for a minimal dose of 50 to 60 Gy based on comparative retrospective data. Moreover, heterogeneous tissue densities next to the planned target volume (PTV) - due to adjacent location of vertebra and trachea - make the interpretation of these data intriguing in view of recently developed techniques such as IMRT. Indeed, IMRT may allow (1) better homogenization of doses to a large concave volume like extended field including prophylactic nodal irradiation, (2) dose escalation to involved field with (3) respect of dose constraints to organs at risk for acceptable toxicity [31].

Finally, treatment of loco-regional recurrences of thyroid carcinomas with stereotactic radiation therapy is now feasible, especially in case of re-irradiation and may provide encouraging outcomes in terms of local control [32, 33].

## **5. Conclusion**

Data collected in this systematic review of literature demonstrate the expected benefits associated with addition of EBRT in the therapeutic strategy for DTC. No results from randomized control trial were available. Several retrospective studies showed better outcomes - in terms of loco-regional control - with EBRT for DTC at 'high risk' (e.g. extra thyroid extension with gross residual tumour, extensive nodal recurrences with ENE) even though no strong evidence demonstrated any benefit on survival. The subgroup analyses failed to depict

the subset of patients who benefit from EBRT, as the results were heterogeneous in the analysed studies. Consequently, defining the accurate role of EBRT in the treatment of DTC on the basis of published data remained challenging. Therefore, the Tuthyref network group decided to opt for implementation of a consensus statement and proposed indications for EBRT in DTC based on expert panel agreements. The suggested indications were implementation of EBRT: (1) in the adjuvant setting for pT4 tumours with grossly positive margin (R2) and low/no radioiodine uptake (2) for surgically unresectable loco-regional recurrences with low/no radioiodine uptake and (3) in the palliative setting especially in case of aero-digestive compression. To our knowledge, this is the first substantial agreement about indications of EBRT for DTC, obtained from an expert panel. This consensus statement is proposed to the clinicians, in charge of treatment of patients with DTC, as part of a multidisciplinary management.

### Definition of Primary Tumour (T)

T Category	T Criteria
Tx	Primary Tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumour ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumour > 1 cm and ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumour > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T3	Tumour > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T3a	Tumour > 4 cm limited to the thyroid
T3b	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumour of any size
T4	Include gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumour of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumour of any size

*Note:* All categories may be subdivided: (s) solitary tumour and (m) multifocal tumour (the largest tumour determines the classification)

### Definition of Regional Lymph Node (N)

N Category	N Criteria
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N0a	One or more cytological or histologically confirmed benign lymph node
N0b	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1	Metastasis to regional nodes
N1a	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease.
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (Levels I, II, III, IV or V) or retropharyngeal lymph nodes

### Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

**FIGURE 1: 8<sup>th</sup> edition (2015) definitions for primary tumour, lymph node status (N) and distant metastasis (M) according to AJCC/TNM Staging system for DTC.**

## PRISMA 2009 Flow Diagram

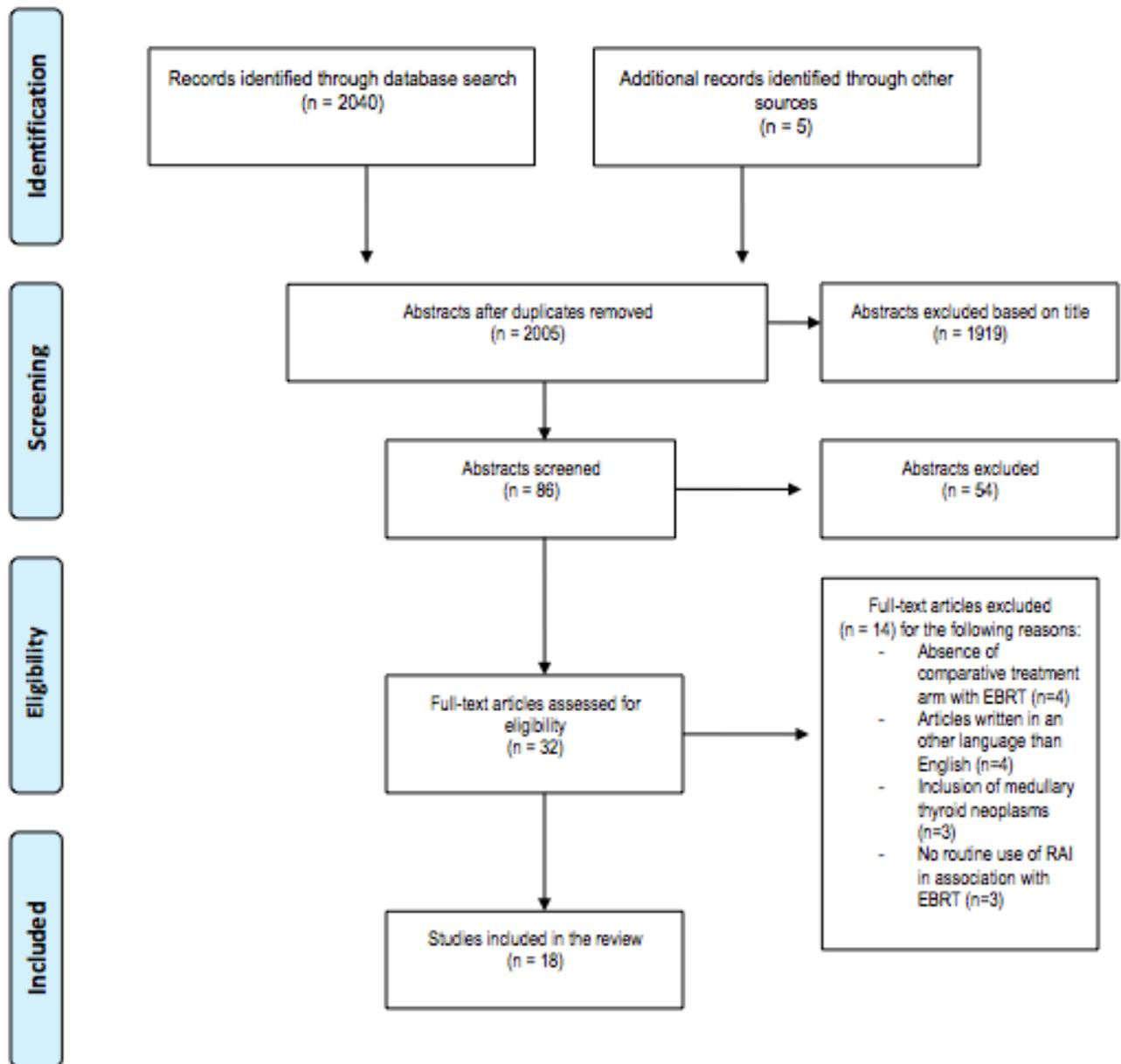


FIGURE 2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2009 flow diagram

References	Year	Series size	EBRT (n)	Group of patients who benefits from EBRT	Benefit ( $p < 0.05$ )
Farahati et al. [10]	1996	169	99	PTC PTC and pN1	LRC DF
Chow et al. [11]	2002	842	105	R2 (10 y- LRC 24 vs 56%)	LRC
Kim et al. [12]	2003	91	23	pT4 or pN1	LRC

**Table 1. Retrospective series showing a benefit from EBRT in patients with DTC in whom RAI was routinely administered.**

*Abbreviations:* EBRT: external beam radiotherapy, LRC: locoregional control, DF: distant failure, PTC: Papillary carcinoma, pN1: positive pathological lymph node involvement, R2: postoperative macroscopic disease.

Potential clinical situation	Indication for EBRT: Yes (%)	Indication for EBRT: No (%)	Response rate (%)	Kappa coefficient
<b>Age &lt; 45 y.o in adjuvant setting for the following cases:</b>	-	-	-	-
- pT3 RO without radioiodine uptake	6.3	93.7	100	0.88
- pT3 R1 with radioiodine uptake	0	100	93.8	1
-pT3 R1 without radioiodine uptake	14.3	85.7	87.5	0.71
-pT4 R0 without radioiodine uptake	0	100	93.8	1
-pT4 R1 with radioiodine uptake	6.3	93.7	100	0.88
-pT4 R1 without radioiodine uptake	33.3	66.7	93.8	0.33
-pT4 R2 with radioiodine uptake	40	60	87.5	0.2
pT4 R2 without radioiodine uptake	81.3	18.7	100	0.63
Positive nodal involvement with ENE and radioiodine uptake	0	100	87.5	1
Positive nodal involvement with ENE and without radioiodine uptake	14.3	85.7	87.5	0.71
<b>Age ≥ 45 y.o in adjuvant setting for the following cases:</b>	-	-	-	-
pT3 RO without radioiodine uptake	0	100	100	1
pT3 R1 with radioiodine uptake	0	100	93.8	1
pT3 R1 without radioiodine uptake	20	80	93.8	0.6
pT4 R0 without radioiodine uptake	7.1	92.9	87.5	0.86
pT4 R1 with radioiodine uptake	7.1	92.9	87.5	0.86
pT4 R1 without radioiodine uptake	46.1	53.9	81.3	0.08
pT4 R2 with radioiodine uptake	27.3	72.7	62.5	0.45
pT4 R2 without radioiodine uptake	81.3	18.7	100	0.63
Positive nodal involvement with ENE and	7.7	92.3	81.3	0.85

radioiodine uptake				
Positive nodal involvement with ENE and radioiodine uptake	27.3	72.7	62.5	0.45
<b>For resectable recurrent disease with the following characteristics:</b>				
Age < 45 y.o. and positive nodal involvement with ENE and radioiodine uptake	0	100	93.8	1
Age ≥ 45 y.o. and positive nodal involvement with ENE and radioiodine uptake	6.3	93.7	100	0.88
Age < 45 y.o. and positive nodal involvement with ENE and no radioiodine uptake	16.7	83.3	75	0.67
Age ≥ 45 y.o. and positive nodal involvement with ENE and no radioiodine uptake	38.5	61.5	81.3	0.23
<b>For surgically unresectable recurrent disease with the following characteristics:</b>				
Age < 45 y.o. and radioiodine uptake	23.1	76.9	81.3	0.54
Age < 45 y.o. and no radioiodine uptake	87.7	13.3	93.8	0.73
Age ≥ 45 y.o. and radioiodine uptake	28.6	71.4	87.5	0.43
Age ≥ 45 y.o. and no radioiodine uptake	100	0	100	1
<b>For palliation, especially if aero-digestive compression</b>	100	0	100	1

**Table 2. Questionnaire addressed to the expert panel. Each item corresponds to a clinical situation**

Abbreviations:

- EBRT: extra beam radiotherapy
- pT: pathological tumour stage according to the 2015 AJCC classification
- R0: microscopically negative margin
- R1: grossly complete resection with

- 1) pT4 tumours with grossly positive margin (R2) and low/no radioiodine uptake as adjuvant therapy
- 2) Surgically unresectable loco-regional recurrences with low/no radioiodine uptake
- 3) Palliation especially if aero-digestive compression

**Table 3. Suggested indications for EBRT in DTC according to the Tuthyref expert panel's consensus**

Abbreviations: EBRT: External beam radiotherapy, DTC: Differentiated thyroid carcinoma

## References

1. Schlumberger M. [Papillary and follicular thyroid carcinoma]. *Ann Endocrinol (Paris)*. juin 2007;68(2-3):120-8.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. févr 2014;64(1):9-29.
3. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. avr 2014;140(4):317-22.
4. Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, et al. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2013;86(1):52-68.
5. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 2014;81 Suppl 1:1-122.
6. 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*. janv 2016;26(1):1-133.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma Version 2.2017. Available at: <https://www.nccn.org>. Assessed May 17, 2017
8. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Accessed October 1, 2014.
9. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. Mars 1977;33(1):159-74.
10. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer*. 1 janv 1996;77(1):172-80.
11. Chow S-M, Law SC., Mendenhall WM, Au S-K, Chan PT., Leung T-W, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. March 2002;52(3):784-95.
12. Kim T-H, Yang D-S, Jung K-Y, Kim C-Y, Choi M-S. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2003;55(4):1006-12.
13. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 15 janv 1998;82(2):375-88.
14. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Früuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. oct 1993;19(5):399-404.
15. Biermann M, Pixberg MK, Schuck A, Heinecke A, Köpcke W, Schmid KW, et al.

- Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. *Nuklearmedizin*. déc 2003;42(6):244-50.
16. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Morbidity With Conformal Treatment. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. juill 2009;74(4):1083-91.
  17. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. sept 2003;15(6):337-41.
  18. Kim T, Chung K-W, Lee Y, Park C, Lee E, Kim T, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiation Oncology*. 2010;5(1):69.
  19. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology*. oct 2005;63(4):418-27.
  20. Chen PV, Osborne R, Ahn E, Avitia S, Juillard G. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well-differentiated thyroid cancer. *Ear Nose Throat J*. juill 2009;88(7):E01.
  21. Kwon J, Wu H-G, Youn Y-K, Lee KE, Kim KH, Park DJ. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2013;31(3):162.
  22. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. août 1997;27(4):244-7.
  23. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *American Journal of Otolaryngology*. janv 2006;27(1):24-8.
  24. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer*. 1994;30A(6):733-9.
  25. So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized?: Radiotherapy use in thyroid cancer. *ANZ Journal of Surgery*. sept 2016;86(9):696-700.
  26. Wu Y, Yi J, Luo D, Yang H, Li D, Liang Q. [Analysis of the effectiveness of radiotherapy in postoperative residual tumors in patients with thyroid papillary carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. oct 2015;37(10):776-9.
  27. Yang Z, Flores J, Katz S, Nathan C-A, Mehta V. Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. juill 2017;27(7):944-52.
  28. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of External Beam Radiotherapy in Patients With Advanced or Recurrent Nonanaplastic Thyroid Cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. mars 2009;73(3):795-801.
  29. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume

- delineation. *Radiother Oncol.* oct 2008;89(1):105-13.
30. Gal TJ, Streeter M, Burris J, Kudrimoti M, Ain KB, Valentino J. Quality of Life Impact of External Beam Radiotherapy for Advanced Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* janv 2013;23(1):64-9.
  31. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiotherapy and Oncology.* août 2001;60(2):173-80.
  32. Kim JH, Kim M-S, Yoo SY, Lim SM, Lee GH, Yi KH. Stereotactic body radiotherapy for refractory cervical lymph node recurrence of nonanaplastic thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* mars 2010;142(3):338-43.
  33. Kawabe J, Higashiyama S, Sougawa M, Yoshida A, Kotani K, Shiomi S. Usefulness of Stereotactic Radiotherapy Using CyberKnife for Recurrent Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *Case Rep*

## **Annexe 2**

**Evaluation de la validité d'un score d'aide décisionnelle à partir d'une cohorte multicentrique de 107 patients.**

## **Indications de la radiothérapie cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire : évaluation de la validité d'un score d'aide décisionnelle à partir d'une cohorte multicentrique nationale de 107 patients.**

**Auteurs :** E. Blais<sup>1</sup>, P. Lagarde<sup>1</sup>, J. Thariat<sup>2</sup>, G. Kantor<sup>1</sup>, B. Henriques de Figueiredo<sup>1</sup>, B. Nicolescu-Catargi<sup>3</sup>, O. Schneegans<sup>4</sup>, A. Kelly<sup>5</sup>, C. Do Cao<sup>6</sup>, D. Benisvy<sup>7</sup>, S. Zerdoud<sup>8</sup>, S. Bardet<sup>9</sup>, C. Chougnet<sup>10</sup>, D. Drui<sup>11</sup>, C. De La Fouchardiere<sup>12</sup>, C. Nasciminto<sup>13</sup>, N. Wiazzane<sup>14</sup>, I. Troussier<sup>15</sup>, M. Ozsahin<sup>16</sup>, Y. Godbert<sup>17</sup>

### **Affiliation :**

1. Service de radiothérapie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Service de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen, France
3. Service d'endocrinologie, CHU Bordeaux, France
4. Service de médecine nucléaire, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France
5. Service de médecine nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
6. Service d'endocrinologie, CHRU Lille, France
7. Service de médecine nucléaire, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France
8. Service de médecine nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse, France
9. Service de médecine nucléaire, Centre François Baclesse, Caen, France
10. Service d'endocrinologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France
11. Service d'endocrinologie, CHU Nantes, France
12. Service d'oncologie médicale, Centre Leon Bernard, Lyon, France
13. Service de médecine nucléaire, Institut Curie, Saint-Cloud, France
14. Service de radiothérapie, ICO Site René Gauducheau, Saint Herblain, France
15. Service de radiothérapie, Hôpital de La Salpêtrière, Paris France
16. Service de radiothérapie, CHUV, Laussane, Suisse
17. Service de médecine nucléaire, Institut Bergonié, Bordeaux, France

### **Résumé**

#### *Introduction :*

Les indications de la radiothérapie externe (RTE) cervicale dans la prise en charge thérapeutique des cancers de la thyroïde de souche folliculaire sont limitées et sujettes à controverse.

#### *Objectifs :*

Evaluation des caractéristiques cliniques des patients traités par RTE cervicale pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire et de la pertinence d'un score d'aide à la prise décisionnelle.

#### *Matériels et méthodes :*

Les caractéristiques cliniques de patients adultes atteints de cancer de la thyroïde de souche folliculaire (non médullaire, non anaplasique) et traités par RTE cervicale entre 2010 et 2016 ont été analysées dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique (11 centres) coordonnée par le réseau Tuthyref. Un score d'aide à la prise décisionnelle a été calculé afin de valider sa pertinence dans notre cohorte. Les résultats du score d'aide décisionnelle étaient calculés pour chaque patient de la cohorte. Une indication de RTE retenue par le score pour > 80% des patients de la cohorte était utilisée comme critère de validation.

*Résultats :*

- Les principaux facteurs pronostiques retrouvés sur l'ensemble de la population traitée par RTE cervicale étaient l'âge  $\geq 45$  ans (96,3%) et l'extension extra-thyroïdienne (82,2%).
- La corrélation entre les caractéristiques cliniques des patients et le score d'aide à la prise décisionnelle était excellente (indication de RTE retenue chez 91,6 % des patients).

*Conclusion :*

- Les résultats de cette étude confirment la pertinence de l'utilisation du score d'aide décisionnelle pour la détermination des indications de la RTE.
- Un algorithme décisionnel est proposé :
  - La RTE est indiquée si les critères Tuthyref sont respectés
  - Dans les situations discutables, le score d'aide décisionnelle pourrait aider à guider l'indication de la RTE.

**Mots-clés :** Indication, indication thérapeutique, décision thérapeutique, radiothérapie, radiothérapie externe, radiothérapie cervicale, cancer de la thyroïde, cancer de la thyroïde de souche folliculaire, cancers différenciés de la thyroïde, carcinome papillaire, carcinome folliculaire

## **Abstract**

### *Introduction:*

The role of external beam radiotherapy (EBRT) for the treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) is poorly defined. Current recommendations about the indications of EBRT for DTC are heterogeneous.

### *Aims:*

- To evaluate the clinical characteristics of patients treated by EBRT for DTC.
- To analyse whether a guide-for-decision scoring system was accurate.

### *Material and methods*

We performed a retrospective trial in 11 centres in France between January 2010 and December 2016. Data about 107 patients treated by cervical EBRT for DTC (non-medullary, non-anaplastic carcinoma) were collected to determine the main prognosis factors associated with the decision for EBRT. The evaluated scoring system was assessed for each patient in order to check its accuracy.

### *Results:*

In this cohort, the main prognosis factors associated with the decision for EBRT were: age  $\geq$  45 years (96.3%), and extra thyroidal extension (82.2%). The scoring system's accuracy was excellent: EBRT would have been recommended (91.6%) or optional (8.4%) for the entire cohort.

### *Conclusion:*

The relevance of the use of a scoring system to help the decision for EBRT in DTC was confirmed by this study. The Tuthyref network proposed a decision tree chart in order to guide clinicians when considering indication of EBRT in DTC.

**Keywords:** Indication, therapeutic decision, external beam radiotherapy, radiotherapy, thyroid neoplasm, thyroid carcinoma, differentiated thyroid carcinoma, papillary carcinoma, follicular carcinoma

## 1. Introduction

Les cancers de la thyroïde représentent environ 1 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués chaque année soit environ 3500 nouveaux cas par an en France. Le nombre de patients suivis pour un cancer de la thyroïde est estimé à 80 000 actuellement en France ; 300 décès étant dénombrés chaque année. La majorité des cancers de la thyroïde sont de souche folliculaire. Les cancers papillaires, folliculaires et les carcinomes à cellules de Hürtle représentent respectivement 80 %, 11 % et 3 % de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens avec une survie à 10 ans estimée à 93 %, 85 % et 76 % [1].

Le traitement des cancers de la thyroïde de souche folliculaire s'intègre dans une prise en charge multimodale et multidisciplinaire comprenant le plus souvent la chirurgie et l'irathérapie. La stratification du risque de récurrence proposée par l'*American Thyroid Association* en 2016 permet de guider la prise en charge thérapeutique : les cancers à faible risque de récurrence sont pris en charge par chirurgie +/- irathérapie à faible dose alors que les cancers à haut risque relèvent d'une thyroïdectomie totale suivie par une irathérapie à haute dose [2].

Le rôle de la radiothérapie externe (RTE) cervicale demeure limité et est sujet à controverse. Ce traitement est proposé aux patients présentant un haut risque de récurrence afin d'améliorer le contrôle locorégional et lors de la récurrence notamment en cas d'échec des autres modalités thérapeutiques (maladies non résécables chirurgicalement, absence d'avidité à l'iode 131). Les recommandations internationales proposent de définir la place de la RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire. Néanmoins, ces recommandations souffrent d'une hétérogénéité importante entre elles rendant la prise décisionnelle des cliniciens d'autant plus complexe (Tableau 1). Notre équipe a récemment proposé des indications françaises consensuelles basées sur un accord d'experts au sein du réseau Tuthyref (Tableau 2) [3]. Néanmoins, les indications consensuelles proposées pourraient omettre certaines situations cliniques. Ainsi, les cliniciens pourraient rencontrer des difficultés importantes pour définir les indications de la RTE cervicale lors des situations cliniques complexes.

Un score d'aide à la prise décisionnelle avait été proposé précédemment par une équipe française [4]. Ce score présente l'intérêt d'une prise en considération des principaux facteurs pronostiques habituellement utilisés afin d'évaluer l'indication d'une RTE cervicale dans ce contexte (Tableau 3). Toutefois, la pertinence de ce score et son applicabilité en pratique clinique n'a jamais été évaluée à notre connaissance.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer les caractéristiques cliniques des patients traités par RTE cervicale pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire et la validité du score d'aide à la prise décisionnelle. Onze centres français, pour un total de 107 patients, se sont associés à cette démarche coordonnée par le réseau national Tuthyref.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1 Méthodologie générale

La problématique du rôle de la RTE cervicale dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des cancers de la thyroïde de souches folliculaires a été soulevée lors de la rencontre annuelle du réseau Tuthyref en Janvier 2016. Une stratégie en deux étapes a alors été définie entre les différents experts :

- la détermination d'indications consensuelles basées sur un accord d'experts.
- l'évaluation des caractéristiques cliniques des patients traités récemment par RTE cervicale afin de valider la pertinence d'un score d'aide décisionnelle non encore évalué. L'obtention d'un score  $\geq 6$  pour  $> 80\%$  des patients de la cohorte était considérée comme nécessaire pour valider la pertinence du score d'aide décisionnelle.

Les indications consensuelles du réseau Tuthyref ont été publiées récemment par notre équipe. Ce travail traitera la deuxième partie du travail et s'intègre à la méthodologie globale de détermination des indications de la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souches folliculaires.

### 2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de cette étude étaient un traitement par RTE cervicale pour un cancer de la thyroïde de souches folliculaires. Les cancers médullaires et les cancers anaplasiques de la thyroïde étaient exclus. Les données des patients traités pour une métastase au niveau cervical n'étaient pas recueillies. Seuls les patients âgés de plus de 18 ans pouvaient être inclus dans l'étude. Afin d'obtenir des résultats compatibles avec les stratégies thérapeutiques récentes, seuls les patients traités par RTE après le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 étaient analysés. Le recueil de données a été poursuivi jusqu'en décembre 2016.

### 2.3 Recueil de données

Les données recueillies sur les patients inclus dans notre cohorte étaient l'âge lors de la réalisation de la RTE, le sexe, le type histologique de la néoplasie thyroïdienne, la présence d'une extension extra-thyroïdienne, la réalisation d'un curage ganglionnaire et sa topographie, le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions en rupture capsulaire, le caractère métastatique à distance, le nombre de récurrence(s) avant réalisation de la RTE, la résecabilité chirurgicale, l'avidité à l'iode radioactif, le caractère hyper métabolique au TEP-FDG, la dose totale et le fractionnement de la RTE, ainsi que la classification TNM de la maladie thyroïdienne selon la 7<sup>ème</sup> édition de *l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 2009 [5]. Le choix du recueil de la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'AJCC était justifié par le fait que le score d'aide à la prise décisionnelle utilisait cette classification. Les types histologiques dits « à risque » étaient ceux présentés dans le score d'aide décisionnelle. Les données ont été recueillies dans chaque centre sous la coordination d'un médecin expert dans la prise en charge des néoplasies thyroïdiennes. Les données portant sur l'identité du patient étaient anonymisées avant intégration dans le recueil de données.

## 2.4 Évaluation du score d'aide décisionnelle

Le score d'aide décisionnelle, précédemment proposées par Sun *et al.*, a été calculé de manière indépendante par deux médecins (un médecin nucléaire et un radiothérapeute) spécialisés dans la prise en charge des néoplasies thyroïdiennes, à partir des données cliniques recueillies (Tableau 3) [4]. En cas de discordance, les deux experts se réunissaient afin de déterminer le résultat finalement retenu du score. Au vu des résultats du score, les patients étaient classés selon trois catégories : indication retenue (score  $\geq 6$ ), indication discutable (score = 4 ou 5), indications non retenues (score  $< 4$ ).

## 2.5 Analyse des résultats et détermination d'un algorithme décisionnel

Les caractéristiques cliniques des patients traités par RTE ont été analysés pour l'ensemble de la cohorte, ainsi que par sous-groupes correspondant à trois principales situations rencontrées en pratique clinique : la prise en charge adjuvante, le traitement de la récurrence, la situation palliative. Les résultats du score d'aide décisionnelle ont été analysés entre experts. Un algorithme décisionnel, intégrant le récent accord d'experts du réseau Tuthyref, est proposé (Figure 1).

## 3. Résultats

### 3.1 Population générale de la cohorte

Onze centres de référence français ont participé à cette étude. La cohorte était composée de 107 patients traités par RTE cervicale entre janvier 2010 et décembre 2016 pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire (non médullaire, non anaplasique). L'âge médian des patients lors de la réalisation de la RTE cervicale était de 65,5 ans. La cohorte comprenait 56 femmes (52,4 %) pour 51 hommes (47,6 %). Les patients étaient en majorité âgés de plus de 45 ans lors de la réalisation de la RTE (96,3 % soit 103 patients).

### 3.2 Traitement par RTE cervicale lors de la prise en charge adjuvante

Trente-six patients de la cohorte dont 20 de sexe masculin (55,6 %) ont été traités par RTE cervicale dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique adjuvante. Trente-cinq patients (97,2 %) étaient âgés de plus de 45 ans lors de la réalisation de la RTE dont 32 de plus de 60 ans (88,9 %). La grande majorité des patients présentaient une extension extra-thyroïdienne sur la pièce opératoire (97,1 %) considérées comme macroscopique dans 50 % d'entre eux. La résection chirurgicale était considérée comme incomplète dans 69,7 % des cas (36,4 % R1 et 33,3 % R2). Une atteinte ganglionnaire initiale était retrouvée à l'examen anatomo-pathologique chez 86,2 % des patients ; une rupture capsulaire étant retrouvée chez 56% d'entre eux. Le ratio moyen du nombre de ganglions positifs/nombre de ganglions prélevés était de 0,23. Un type histologique à risque était retrouvé dans 41,7 % des cas. L'absence d'avidité à l'iode radioactif était présente chez 28,1 % des patients. Une TEP-FDG avait été réalisée initialement chez 23 patients : un hypermétabolisme de la lésion était alors retrouvé systématiquement.

La moyenne obtenue après calcul du score d'aide décisionnelle était de 8,19 (4 à 16). Trente patients avaient un score  $\geq 6$  (indication retenue). Six patients avaient un score compris entre 4 et 5 (indication discutable).

La moyenne de la dose totale de radiothérapie était de 57,4 Gy (50 – 70 Gy) pour les traitements normo-fractionnés (1,8 – 2,5 Gy/fraction). Deux patients ont été traités selon un

schéma hypo-fractionné (4 x 5 Gy et 10 x 3 Gy), un patient a été traité par radiothérapie stéréotaxique (SBRT) à la dose de 3 x 18 Gy.

### 3.3 Traitement par RTE cervicale lors de la récurrence

Cinquante-huit patients de la cohorte dont 27 de sexe masculin (46,6 %) ont été traités par RTE cervicale après chirurgie de rattrapage pour une récurrence locorégionale. Le nombre médian de récurrence avant le traitement par RTE était de 2 (1 à 6). La majorité des patients présentaient une lésion récidivante réfractaire à l'iode radioactif (77,6 %). Une atteinte ganglionnaire était retrouvée à l'examen anatomo-pathologique chez 87,5 % des patients, une rupture capsulaire étant retrouvée chez 46,7 % d'entre eux. Le ratio moyen du nombre de ganglions positifs/nombre de ganglions prélevés était de 0,27. Un type histologique à risque était retrouvé dans 41,7% des cas. L'absence d'avidité à l'iode radioactif était présente chez 35,1 % des patients. A noter, 24,6 % des patients présentaient une atteinte métastatique à distance lors du traitement par RTE cervicale.

La moyenne obtenue après calcul du score d'aide décisionnelle était de 10,34 (4 à 16). Cinquante-cinq patients avaient un score  $\geq 6$  (indication retenue). Trois patients avaient un score compris entre 4 et 5 (indication discutable).

La moyenne de la dose totale de radiothérapie était de 59,9 Gy (45 – 70 Gy) pour les traitements normo-fractionnés (1,8 – 2,5 Gy/fraction). Six patients ont été traités selon un schéma hypo-fractionné (4 x 9 Gy, 10 x 3 Gy, 12 x 3,5 Gy, 15 x 3 Gy).

### 3.4 Traitement par RTE cervicale dans un contexte palliatif

Treize patients ont été pris en charge par RTE cervicale dans le cadre d'une prise en charge palliative. L'âge médian des patients été de 84,7 ans. La lésion était réfractaire à l'iode était retrouvé dans 54,5 % des cas et un hypermétabolisme chez 9 patients sur 10 ayant un TEP-FDG disponible. Une atteinte métastatique à distance était présente chez 46,1 % des patients.

La moyenne obtenue après calcul du score d'aide décisionnelle était de 12,23 (6 à 20). Les 13 patients avaient un score  $\geq 6$  (indication retenue).

La moyenne de la dose totale de radiothérapie était de 32,6 Gy (20 – 45 Gy), tous les patients ayant reçu un schéma hypofractionné (3 – 4 Gy/ fraction). Les différents schémas de fractionnement utilisés étaient 4 x 5 Gy, 10 x 3 Gy, 12 x 3,5 Gy, 13 x 3 Gy et 15 x 3 Gy.

## 4. Discussion

Définir précisément la place de la RTE cervicale dans la prise en charge thérapeutique des cancers de la thyroïde de souche folliculaire nécessiterait la mise en place d'études prospectives randomisées. Malheureusement, aucun essai de phase III portant sur cette thématique n'est disponible dans la littérature. En effet, les précédentes tentatives nord américaines et allemandes visant à procéder à cette démarche se sont soldées par un échec du fait des difficultés rencontrées pour inclure un nombre suffisant de patients. Les difficultés d'inclusion de patients révèlent la faible acceptabilité de la RTE cervicale étant données la morbidité associée et la longue espérance de vie de ces patients (6). Ces éléments soulignent les limites d'une démarche comparative prospective pour élucider cette problématique.

Les résultats disponibles dans la littérature s'appuient donc sur les données d'études rétrospectives monocentriques mettant en évidence le bénéfice de la RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire à haut risque en termes de contrôle locorégional (7-10). L'impact de la RTE sur la survie spécifique et globale est débattu; la majorité des

études n'ayant pas retrouvé de bénéfice en termes de survie (11). En outre, les bénéfices retrouvés en termes de contrôle locorégional s'appuient sur des analyses en sous-groupes et les caractéristiques cliniques des patients bénéficiant de la RTE diffèrent entre les différentes études publiées. Par ailleurs, de nombreuses études évaluant la RTE pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire n'associaient pas de manière systématique un traitement par irathérapie, ce qui est susceptible d'induire des biais de confusion [12-20]. Enfin, la RTE cervicale peut être proposée dans de nombreux cas (prise en charge adjuvante, traitement de la récurrence, situation palliative) et la variété des situations rencontrées en pratique clinique est mal prise en considération dans l'ensemble des études publiées.

L'ensemble de ses limites met en exergue la pertinence de l'élaboration de nouvelles démarches afin d'aider les cliniciens à définir les indications de la RTE cervicale pour ce type de néoplasies. Le réseau Tuthyref a récemment proposé des indications consensuelles basées sur un accord d'experts, démarche susceptible de permettre potentiellement une homogénéisation des pratiques [3]. Cependant, l'utilisation de cet accord d'experts pourrait s'avérer restreinte aux situations cliniques les moins discutables. En effet, un vaste nombre de données cliniques telles que l'âge du patient, le sexe, la taille de la tumeur, le type histologique, l'extension extra-thyroïdienne, la qualité de la résection chirurgicale, l'atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire, la résecabilité chirurgicale, l'avidité à l'iode radioactif et le caractère récidivant ou non sont susceptibles de moduler les indications de la RTE. A ce titre, l'ensemble des situations cliniques résultantes ne pourraient être intégrées dans un accord d'experts et la prise en considération d'un faisceau d'arguments demeure le fondement de la décision thérapeutique en faveur d'un traitement par RTE. Ainsi, l'utilisation d'un score d'aide à la prise décisionnelle, intégrant les nombreux paramètres pronostiques utilisés en pratique clinique, serait complémentaire et permettrait de guider les cliniciens lors des situations cliniques complexes.

Dans cette étude multicentrique nationale, la corrélation entre les indications retenues en pratique clinique et le score d'aide à la prise décisionnelle était excellente. Sur un total de 107 patients, l'ensemble de la population relevait d'une indication potentielle de RTE selon les résultats du score : la RTE était recommandée pour 91,6 % des patients et devait être discutée pour les 8,4 % restants. Au demeurant, la corrélation du score avec les indications retenues demeurerait valable quelle que soit le contexte clinique. À notre connaissance, il s'agit de la première étude validant la pertinence du score d'aide à la prise décisionnelle pour les indications de la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire. Notre étude présente comme limites son caractère rétrospectif avec de possibles biais de recueil de données. Le suivi clinique était insuffisant pour analyser des résultats en termes de contrôle locorégional et de survie. Le score d'aide décisionnelle a été uniquement évalué chez des patients traités par RTE et non évalué chez des patients n'ayant pas été traités par RTE.

L'indication de RTE cervicale avait été retenue chez des patients présentant une maladie métastatique à distance chez 24,6 % des patients traités lors de la récurrence et chez 46,1 % des patients pris en charge pour une situation palliative. Ces résultats soulignent que la RTE avait été utilisée afin de permettre un meilleur contrôle locorégional plutôt qu'une amélioration de la survie. Cette notion est en accord avec les données de la littérature confirmant le bénéfice de la RTE en termes de contrôle locorégionale mais pas en termes de survie ou de survie spécifique.

Enfin, la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire soulève certaines problématiques débattues telles que la technique de radiothérapie à utiliser, la dose totale de traitement, le traitement d'un volume ganglionnaire à visée prophylactique ou la place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué la dose totale minimale permettant l'obtention d'un contrôle locorégional satisfaisant. Néanmoins, certains auteurs préconisent une dose totale minimale de radiothérapie de 50 à 60

Gy selon un schéma normo-fractionné en se basant sur les résultats d'étude rétrospective [21]. Dans notre série, les patients traités en adjuvant selon un schéma normo-fractionné avait reçu une dose moyenne de 57,4 Gy (50 – 70 Gy). Ces résultats corroborent les données disponibles dans la littérature. Une série américaine avait comparé les résultats en termes de toxicités de la radiothérapie conformationnelle (3D) à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) [22]. Une nette diminution des toxicités sévères avait été mise en évidence avec l'utilisation de la RCMI (toxicité grade  $\geq 3$  : 2% avec la RCMI *versus* 12% avec la radiothérapie 3D). Ces résultats confirment l'intérêt d'un traitement par RCMI afin de diminuer le risque de toxicité sévère. Deux études rétrospectives ont analysé l'impact d'un volume de traitement ganglionnaire à visée prophylactique sur le contrôle locorégional [23-24]. Le traitement des aires ganglionnaires jugulo-carotidiennes bilatérales (aires II, III et IV selon la classification de Robbins), ainsi que des aires ganglionnaires médiastinales supérieures permettait une diminution du risque de récurrence locorégionale [25]. Enfin, des séries récentes retrouvent des résultats en termes de contrôle locorégional encourageants suite à un traitement par radiothérapie en condition stéréotaxique [26-27]. Les résultats d'études prospectives seront nécessaires, afin de mieux déterminer la place des technologies innovantes dans ce contexte. De plus, le volume, la dose et la technique de RTE devraient dépendre des objectifs de la radiothérapie : à but curatif (contrôle locorégional) ou dans une situation palliative (à visée symptomatique).

## 5. Conclusion

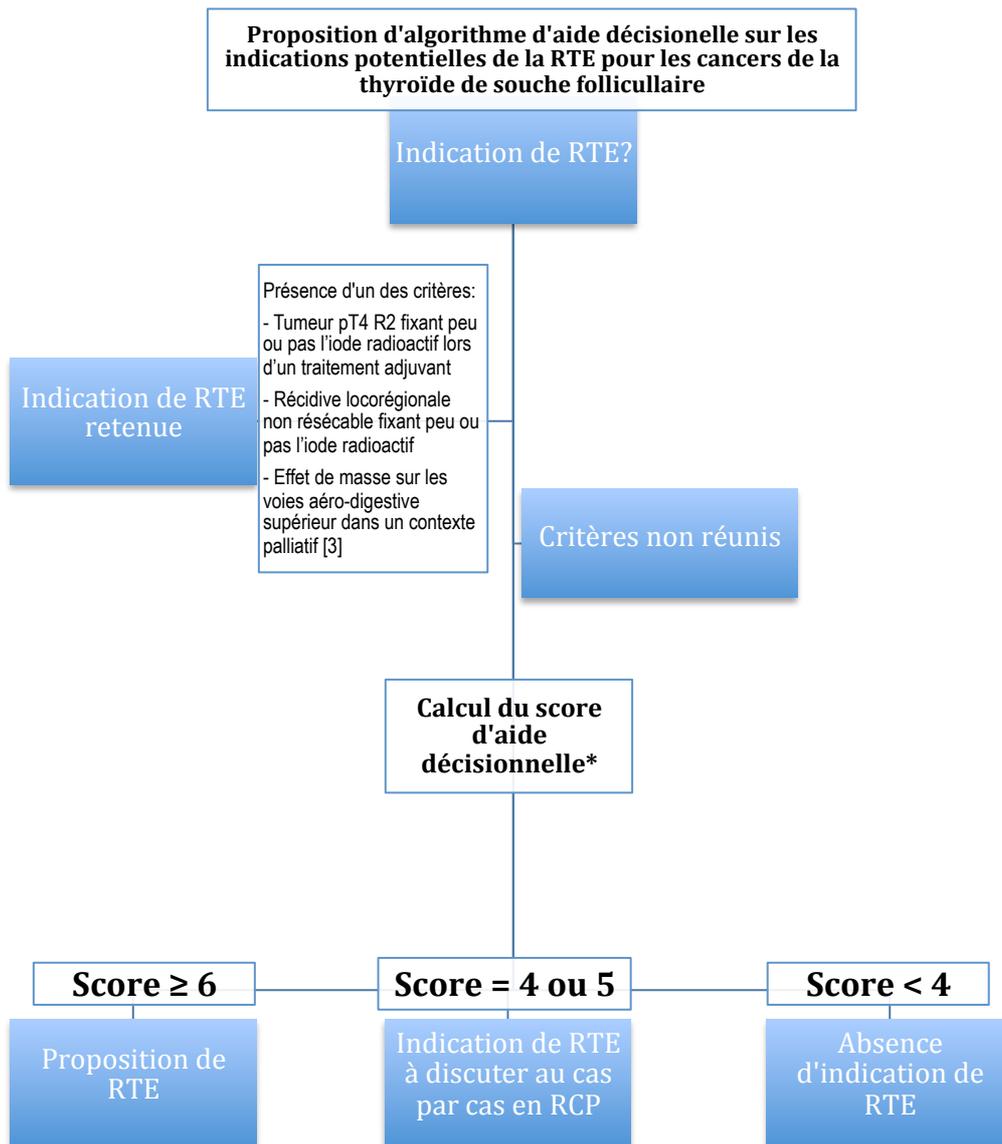
Le traitement par RTE des cancers de la thyroïde de souche folliculaire correspond à des situations cliniques très rares ; les autres modalités thérapeutiques disponibles étant à privilégier en première intention.

Trois principales situations cliniques susceptibles de relever d'une indication de radiothérapie ont été identifiées : la prise en charge adjuvante, le traitement de la récurrence et le contexte palliatif. Les principales caractéristiques cliniques retrouvées sur l'ensemble de la population traitée par RTE cervicale étaient l'âge  $\geq 45$  ans et l'extension extra-thyroïdienne. Les autres caractéristiques retrouvées sont la résection chirurgicale incomplète (R1 ou R2), l'absence d'avidité à l'iode et l'hypermétabolisme au TEP-FDG, le caractère récidivant, l'atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire, les types histologiques considérés à risque et un ratio ganglions atteints/ganglions prélevés  $> 0,2$ .

La corrélation entre les caractéristiques cliniques des patients et le score d'aide à la prise décisionnelle était excellente : sur un total de 107 patients, la radiothérapie externe était recommandée par le score pour 91,6 % des patients et devait être discutée pour les 8,4 % restants. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation du score d'aide à la prise décisionnelle, en complément des indications formelles précédemment définies. Ce travail a permis l'élaboration d'une proposition d'algorithme décisionnel définissant les indications de la RTE cervicale des cancers de la thyroïde de souches folliculaires.

### Conflit d'intérêt :

Les auteurs n'ont pas déclarés de conflit d'intérêt.



**Figure 1. Proposition d'algorithme décisionnel pour les indications de radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire**

\*les modalités de calcul du score d'aide décisionnelle sont précisées dans le Tableau 1  
 Abréviations : RTE : radiothérapie externe cervicale

<b>Critères cliniques</b>	<b>Sociétés savantes</b>				
	<b>ATA</b>	<b>NCCN</b>	<b>ESMO</b>	<b>HAS</b>	<b>BTA</b>
<b>Age</b>	≥ 45 ans	Pas de critère d'âge	Pas de critère d'âge	Pas de critère d'âge	Pas de critère d'âge
<b>Résection R1</b>	Absence d'indication	Absence d'indication	Absence d'indication	Indication possible si caractère réfractaire à l'I-131	Indication possible si caractère réfractaire à l'I-131
<b>Résection R2</b>	Indication possible si caractère réfractaire à l'I-131	Indication possible si caractère réfractaire à l'I-131	Indication retenue	Indication retenue	Indication retenue
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	Absence d'indication retenue	Indication retenue si N+R+ et caractère réfractaire à l'I-131	Absence d'indication retenue	Absence d'indication retenue	Absence d'indication retenue

**Tableau 1 : Critères de discordance dans les indications des sociétés savantes pour les indications de la radiothérapie cervicale dans les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.**

*Abréviations :* ATA : American Thyroid Association, NCCN : National Comprehensive Cancer Network, ESMO ; European Society for Medical Oncology, HAS : Haute Autorité de Santé, BTA : British Thyroid Association, N+R+ : atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire, I-131 : iode 131 radioactif.

- 1) Tumeur pT4 avec resection R2 et faible/absence d'avidité à l'iode radioactif
- 2) Récidive locorégionale non résécable chirurgicalement avec faible/absence d'avidité à l'iode radioactif
- 3) Situation palliative, notamment si compression des voies aéro-digestives

**Tableau 2. Proposition d'indications de la RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire par le réseau Tuthyref.**

*Abréviations :* pT4 : Tumeur classée T4 à l'anatomo-pathologie selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM de l'AJCC (2015), R2 : résection chirurgicale considérée comme macroscopiquement incomplète

	0 point	1 point	2 points	4 points
<b>Age</b>	< 45 ans	45 – 60 ans	> 60 ans	-
<b>Sexe</b>	Féminin	Masculin	-	-
<b>Résécabilité chirurgicale</b>	Maladie résécable	-	-	Maladie non résécable
<b>N+R+</b>	Non	-	Oui	-
<b>Extension extra thyroïdienne</b>	-	Microscopique	Macroscopique	-
<b>Qualité de la résection chirurgicale</b>	R0	-	R1	R2
<b>Type histologique à risque*</b>	Non	Oui	-	-
<b>Maladie récidivante</b>	Non	-	Oui	-
<b>Maladie fixant l'iode radioactif</b>	Oui	-	-	Non

**Tableau 3 : Proposition de score d'aide décisionnelle afin d'intégrer les principaux paramètres cliniques modulant les indications de la RTE pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire.**

*D'après Sun et al. Crit Rev Oncol Hematol (2013) []*

\*carcinome à cellules hautes, à cellules de Hürthle, à cellules en colonnes, sclérosant diffus ou à variante solide

*Abréviations : N+R+ : atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire, R0 : résection chirurgicale complète, R1 : résection chirurgicale microscopiquement incomplète, R2 : résection chirurgicale macroscopiquement incomplète.*

## Références :

1. Schlumberger M. [Papillary and follicular thyroid carcinoma]. *Ann Endocrinol (Paris)*. Juin 2007;68(2-3):120-8.
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*. janv 2016;26(1):1-133.
3. E. Blais et al. 2017 Indications for external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a Tuthyref network group consensus. *Crit. Review Onc Hem (soumission septembre 2017)*
4. Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, et al. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2013;86(1):52-68.
5. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid*. déc 2010;20(12):1341-9.
6. Biermann M, Pixberg MK, Schuck A, Heinecke A, Köpcke W, Schmid KW, et al. Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. *Nuklearmedizin*. déc 2003;42(6):244-50.
7. Chow S-M, Yau S, Kwan C-K, Poon PCM, Law SCK. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocrine Related Cancer*. 1 déc 2006;13(4):1159-72.
8. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer*. 1 janv 1996;77(1):172-80.
9. Kim T-H, Yang D-S, Jung K-Y, Kim C-Y, Choi M-S. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2003;55(4):1006-12.
10. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Früuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. oct 1993;19(5):399-404.
11. Yang Z, Flores J, Katz S, Nathan C-A, Mehta V. Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. juill 2017;27(7):944-52.
12. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology*. oct 2005;63(4):418-27.

13. Chen PV, Osborne R, Ahn E, Avitia S, Juillard G. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well-differentiated thyroid cancer. *Ear Nose Throat J.* juill 2009;88(7):E01.
14. Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* juin 2006;65(2):474-80.
15. Kwon J, Wu H-G, Youn Y-K, Lee KE, Kim KH, Park DJ. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. *Radiation Oncology Journal.* 2013;31(3):162.
16. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* août 1997;27(4):244-7.
17. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *American Journal of Otolaryngology.* janv 2006;27(1):24-8.
18. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):733-9.
19. So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized?: Radiotherapy use in thyroid cancer. *ANZ Journal of Surgery.* sept 2016;86(9):696-700.
20. Wu Y, Yi J, Luo D, Yang H, Li D, Liang Q. [Analysis of the effectiveness of radiotherapy in postoperative residual tumors in patients with thyroid papillary carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* oct 2015;37(10):776-9.
21. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* sept 2003;15(6):337-41.
22. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Morbidity With Conformal Treatment. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* juill 2009;74(4):1083-91.
23. Kim T, Chung K-W, Lee Y, Park C, Lee E, Kim T, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiation Oncology.* 2010;5(1):69.
24. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol.* oct 2008;89(1):105-13.
25. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 2002;128(7):751-8.
26. Kim JH, Kim M-S, Yoo SY, Lim SM, Lee GH, Yi KH. Stereotactic body radiotherapy for refractory cervical lymph node recurrence of nonanaplastic thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* mars 2010;142(3):338-43.
27. Kawabe J, Higashiyama S, Sougawa M, Yoshida A, Kotani K, Shiomi S. Usefulness of Stereotactic Radiotherapy Using CyberKnife for Recurrent

Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. Case Rep  
Endocrinol. 2017;2017:7956726.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leur conviction.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

(Serment réactualisé par le Pr. Bernard Hoerni, adopté par le conseil de l'Ordre en avril 1996)

## **RESUME en français :**

**Titre:** Indications de la radiothérapie externe cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire.

**Introduction :** Les indications de la radiothérapie externe (RTE) cervicale des cancers de la thyroïde de souche folliculaire sont sujettes à controverses. Les recommandations internationales définissant celles-ci souffrent d'une importante hétérogénéité. En effet, elles s'appuient sur des résultats disparates provenant d'études rétrospectives mono-centriques. Ainsi, définir explicitement les indications de la RTE cervicale dans ce contexte apparaît nécessaire afin de guider les cliniciens dans la décision thérapeutique.

**Méthodes :** Ce travail s'articule autour de trois axes principaux:

- L'élaboration d'une revue systématique de la littérature
- La réalisation d'un accord d'experts (16 experts provenant de 13 centres de référence français) afin de déterminer les indications consensuelles de RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire
- L'évaluation de la pertinence d'un score d'aide décisionnelle sur une cohorte de 107 patients traités entre Janvier 2010 et Décembre 2016 par RTE cervicale dans le cadre d'une étude nationale multicentrique (11 centres).

L'ensemble de ce travail a été supervisé par le réseau français Tuthyref.

**Résultats :** Les données disponibles dans la littérature suggèrent une amélioration en termes de contrôle locorégional, sans bénéfice sur la survie, avec la RTE cervicale lors de la prise en charge des carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire à haut risque de récurrence. Les sous-groupes de patients bénéficiant de la RTE diffèrent selon les études.

L'accord d'experts a permis la détermination d'indications consensuelles:

- Le traitement adjuvant de tumeurs peu ou pas avides à l'iode radioactif, classées pT4 avec une résection chirurgicale macroscopiquement incomplète (R2).
- Le traitement des récurrences locorégionales peu ou pas avides à l'iode radioactif et non résécables chirurgicalement.
- La prise en charge des situations palliatives, notamment en cas de compression des voies aérodigestives supérieures.

Le score d'aide décisionnelle était pertinent sur la cohorte étudiée : selon celui-ci 91,6% des patients traités par RTE cervicale relevaient d'une indication formelle.

**Conclusion :** Ce travail a permis la détermination d'indications consensuelles de RTE cervicale pour les cancers de la thyroïde de souche folliculaire. En cas de situations complexes, l'utilisation d'un score d'aide décisionnelle est proposée. A partir d'une synthèse des résultats obtenus, un algorithme décisionnel est suggéré.

**TITRE en anglais :** Indications of external beam radiation therapy in the neck for differentiated thyroid carcinomas.

**DISCIPLINE :** oncologie-radiothérapie

**MOTS-CLES :** Indication, Indication thérapeutique, décision thérapeutique, radiothérapie, radiothérapie externe, radiothérapie cervicale, cancer de la thyroïde, cancer de la thyroïde de souche folliculaire, cancers différenciés de la thyroïde, carcinome papillaire, carcinome folliculaire.

**UFR DES SCIENCES MEDICALES – UNIVERSITE DE BORDEAUX**