

EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE SAHLOUL SOUSSE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE A THYROGLOBULINE ELEVEE.

EXPERIENCE OF NUCLEAR MEDICINE DEPARTMENT SAHLOUL SOUSSE IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA WITH HIGH THYROGLOBULIN.

R. Sfar^{a,c}, N. Ammar^c, T. Kamoun^c, M. Nouria^{b,c}, H. Charfi^c, H. Regaieg^c, K. Chatti^{a,c}, M. Guezguez^{b,c}, H. Essabbah^{a,c}.

a- Faculté de médecine de Monastir, avenue Avicenne 5019 Monastir, Tunisie

b- Faculté de médecine de Sousse, rue Mohamed Karoui, 4002 Sousse, Tunisie

c- Service de médecine nucléaire, centre hospitalo-universitaire de Sahloul, route de Ceinture, Sahloul 4054 Sousse, Tunisie.

RESUME

But : L'objectif de notre travail est de présenter notre expérience dans la prise en charge des cancer différencié de la thyroïde (CDT) à Thyroglobuline (Tg) élevée, tout en identifiant les paramètres modifiant l'efficacité de l'irathérapie et la valeur seuil de la Tg permettant avec un balayage post thérapeutique négatif de conclure à une rémission.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 150 patients opérés pour CDT, suivis entre 1990 et 2006 et présentant une Tg > 2ng/ml.

Résultats : Il s'agit de 122 femmes et 28 hommes. L'âge moyen était de 52 ans. La Tg ne dépendait pas du type histologique mais il existait une relation statistiquement significative entre la Tg et la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'extension locorégionale, la présence de métastases et le stade TNM. La réponse thérapeutique des CDT avec une Tg élevée dépendait de l'âge des patients, des caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur et des valeurs de la Tg.

Conclusion : L'efficacité ablative est optimisée par des cures d'iode 131 qui doivent être prolongées tant que la Tg reste élevée. La surveillance à vie, au cours de la quelle on exige des seuils de Tg inférieurs à 2ng/ml, est nécessaire.

Mots clés : Cancers différenciés de la thyroïde, Thyroglobuline, Irathérapie, Pronostic, Surveillance.

SUMMARY

Purpose: The aim of our work is to present our experience in the management of differentiated thyroid cancer (DTC) with high thyroglobulin (Tg), to identify parameters changing iodine effectiveness and Tg threshold with negative post treatment scan conclude to remission.

Materials and Methods: This is a retrospective study of 150 patients undergoing CDT, followed between 1990 and 2006 and having a Tg > 2ng/ml.

Results: Our study concerns 122 women and 28 men. The average age was 52 years. Tg value does not depend on the histological type but there was a statistically significant relationship between Tg and tumor size, lymph node involvement, locoregional, metastasis and TNM stage. The therapeutic response of CDT with a high Tg was dependent on the age of patients, the pathological characteristics of the tumor and the Tg values of

Conclusion: The ablative efficiency is optimized by 131 cures iodine should be extended until the Tg remains high. Monitoring life is necessary and the thresholds Tg below 2ng/ml is required.

Keywords: Differentiated thyroid Cancers, Thyroglobulin, Iodine 131, Prediction, Monitoring.

INTRODUCTION

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) sont rares, ils représentent moins de 1% de tous les cancers. Ils se caractérisent par une évolution lente et donc de possibilité de rechutes et de métastases à distance tardives (1). Ces CDT se subdivisent en deux types: papillaire et vésiculaire et représentent 70% de l'ensemble des cancers de la thyroïde (2). La prise en charge thérapeutique des patients présentant CDT consiste à effectuer une thyroïdectomie totale suivie par l'administration d'une dose ablative d'iode 131 nécessaire pour détruire le tissu thyroïdien résiduel, récurrent ou métastatique. La thyroglobuline (Tg) représente le marqueur le plus fiable des CDT pour prédire une maladie persistante ou une récurrence tumorale (3). Les CDT sont caractérisés par un pronostic excellent après thyroïdectomie complétée par IRathérapie, cependant la réponse thérapeutique semble dépendre de plusieurs facteurs. Les principaux objectifs de notre travail seraient de présenter

les aspects épidémiologiques, cliniques et histologiques des CDT avec une Tg élevée > 2ng/ml, d'étudier la réponse thérapeutique, la survenue de récurrences locorégionales et de métastases à distance en fonction de certains facteurs pronostiques et d'établir un seuil de thyroglobuline permettant la détection d'une évolutivité afin d'ajuster la conduite à tenir thérapeutique.

MATERIELS ET METHODES

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 150 patients opérés pour CDT, suivis dans le service de Médecine Nucléaire du CHU Sahloul de Sousse entre janvier 1990 et décembre 2006 et présentant une Tg élevée > 2ng/ml. Nous avons recueilli les données épidémiologiques (âge, sexe, et l'origine géographique des patients), le type et l'étendue du geste chirurgical, les résultats de l'examen anatomopathologique (nature et taille de la tumeur, envahissement loco



régional, ganglionnaire et à distance), les paramètres du traitement par l'iode 131 (activité cumulées totales et l'activité cumulée jusqu'à disparition du reliquat), la surveillance du cancer : résultat des balayages corps entier à l'iode 131, par la thyroglobuline, l'échographie cervicale, la TDM cervico-thoracique, la poursuite évolutive : rémission complète ou partielle, la survenue de métastases à distance. Ces données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS 18.0 pour Windows.

Nous avons fixé une valeur «seuil» de 5% pour les associations significatives.

RESULTATS

Il s'agit de 122 femmes (81%) et 28 hommes (19%). Le sexe ratio était de 4,4.

L'âge moyen était de 52 ans avec des extrêmes de 18 et 94 ans. La tumeur était de nature papillaire dans 87% des cas. La taille du nodule était en moyenne de 3.18 cm avec des extrêmes de 0.3 et 12 cm. La taille tumorale dépassait 1 cm chez 137 patients (91,3%). La taille du nodule est plus importante dans les carcinomes vésiculaires que papillaires avec une différence significative ($p=0,023$) (Tableau I).

Taille de la Tumeur (cm)		<1	1-2	2,1-3	>3
Type histologique	Papillaire	13	50	32	35
	Vésiculaire	0	3	5	11

Type histologique	Moyenne (\pm Ecart type) en cm
Papillaire	2.93 \pm 2.08
Vésiculaire	4.81 \pm 2.89

Tableau I : Répartition de la taille de la tumeur en fonction du type histologique.

La capsule du nodule est envahie dans 48% des cas (72 patients). L'envahissement loco-régional est constaté dans 27% des cas (41 patients). L'envahissement des ganglions est retrouvé chez 64% des patients ayant eu une chirurgie ganglionnaire. L'extension métastatique ganglionnaire était retrouvée chez 64% des patients (89/137) ayant eu une chirurgie ganglionnaire. L'envahissement des ganglions était homolatérale (N1a) dans 21,1% des cas et bilatérale, controlatérale ou médiastinale (N1b) dans 43.6% des cas. Il était plus fréquent dans le type papillaire que vésiculaire avec une fréquence estimée à 67% dans les néoplasies de type papillaire par rapport à 44,8% pour les néoplasies de type vésiculaire mais sans différence significative ($p=0,06$). Les Métastases à distance sont retrouvées lors du bilan initial chez 5% des patients. La Tg post-opératoire variait de 2 à 843 ng/ml. La moyenne était de 99,03 ng/ml et la médiane était de 17,15 ng/ml. Quatre patients ont présenté des valeurs très élevées à 843, à 808, à 700 ng/ml et à 600 ng/ml. Les valeurs de la Tg retrouvée en post opératoire immédiat sont résumées dans le tableau II.

	TG (ng/ml)	Effectif	Pourcentage
Dosage initial de TG	2-10	53	36,3 %
	11-100	58	39,7 %
	>100	35	24 %

Tableau II : Répartition de la population par valeur de la Tg post-opératoire.

Nous avons trouvé que la moyenne de la Tg initiale est plus élevée chez les patients présentant un carcinome vésiculaire sans différence significative ($p=0.43$) (Tableau III).

Type histologique	Effectif	Moyenne Tg	Ecart-type	p
Papillaire	131	95,51	168,42	0.43
vésiculaire	19	138,23	230,44	

Tableau III : Etude de la moyenne de Tg initiale en fonction du type histologique.

Par contre, ce paramètre semble dépendre de la taille tumorale ($P=0.043$), de l'importance de l'atteinte ganglionnaire ($p=0$), l'extension locorégionale ($P=0,012$), la présence de métastases ($P=0$) et le stade TNM ($P=0,023$) (Tableau IV, V, VI).

Taille tumorale	Effectif	Moyenne de la Tg	Ecart-type
<1 cm	13	25,92	31,55
1-2 cm	52	60,24	118,99
2.1-3 cm	34	111,86	201,06
> 3 cm	46	153,68	219,97

Tableau IV : Moyenne de la Tg initiale en fonction de la taille tumorale.

	Effectif	Moyenne de Tg initiale (ng/ml)	Ecart Type	p
Envahissement Ganglionnaire	13	138.67	200.58	0
Pas d'envahissement Ganglionnaire	52	36.54	107.59	

Tableau V : Moyenne de la Tg initiale en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

	Effectif	Moyenne de Tg initiale (ng/ml)	Ecart Type	p
Envahissement Locorégional	40	158.61	199.93	0,012
Pas d'envahissement locorégional	106	76.54	162.77	

Tableau VI : Moyenne de la Tg initiale en fonction de l'envahissement locorégional.

La disparition du reliquat a été obtenue chez 106 des 150 patients. 56% des patients ont reçu une activité qui ne dépasse pas les 11,1GBq (300 mCi) pour faire disparaître le reliquat. L'activité ablative était inférieure à 11,1 GBq (300 mCi) pour les patients dont la Tg initiale était entre 2 et 10ng/ml, et était supérieure à 33,3 GBq (900 mCi) pour les patients dont la Tg initiale dépassait les 100 ng/ml.



La réponse thérapeutique dépend également de la valeur initiale et finale de la Tg ($p < 0,001$). Une Tg < 10 a été retrouvée chez 84.9 % de patients sans résidu tumoral et alors qu'elle était plus rare (15.1%) chez ceux qui avaient un reliquat cervical ou une métastase. Une Tg > 100 ng/ml était plus fréquemment retrouvée parmi les patients métastatiques (31.4%) que parmi ceux n'ayant qu'un reliquat (20%). Les patients ayant des métastases ganglionnaires ou à distance avaient des taux de Tg post opératoires nettement plus élevés que ceux qui avaient une cartographie blanche ou résidu cervical (Tableau VII).

Résultat BCE final	Moyenne de Tg initiale
Cartographie blanche	72.7
Fixation cervicale	106.4
Métastases pulmonaire (isolés)	254.2
Métastases médiastinales (10 cas isolés)	51.2
Métastases osseuses +pulmonaires (1 cas)	496

Tableau VII : Moyenne de la Tg initial en fonction du résultat final du balayage

La guérison est obtenue pour 25% des hommes et 40% des femmes sans différence significative. Les sujets âgés moins de 45 ans ont évolué vers la rémission dans 47,2% des cas alors que ceux ayant plus de 45 ans sont guéris dans 31,5% des cas avec une différence significative ($p=0,05$). Les sujets portant un cancer papillaire ont évolué vers la rémission dans 37,4% des cas alors que ceux portant d'un cancer vésiculaire sont guéris dans 36,8% sans différence significative ($p=0,96$). Les facteurs histologiques influençant la réponse au traitement sont : la taille tumorale ($p=0,001$), l'envahissement ganglionnaire ($p < 0,001$), l'envahissement locorégional ($p < 0,001$), et l'envahissement capsulaire ($p=0,047$), avec une différence statistique significative.

DISCUSSION

Le cancer de la thyroïde est relativement rare. Il représente environ 1,3% de tous les cancers. Son incidence est en augmentation considérable (6 à 10%). Par contre, les cas de mortalité par cancer de la thyroïde ne sont pas fréquents, allant de 0,31 à 1,63 cas/100 000/an (1-3), ceci reflète le pronostic relativement favorable des la majorité des néoplasies thyroïdiennes malignes.

L'âge moyen de découverte du cancer thyroïdien diffère d'une étude à une autre, allant de 45ans dans l'étude de Chabre (4), jusqu'à 52 ans dans une étude de cohorte faite par Colonna (5). Dans notre étude, l'âge de nos patients variait de 18 ans à 94 ans. L'âge moyen était de 52 ans.

Toutes les séries s'accordent sur le fait que les CDT touchent essentiellement la femme. Le sexe ratio varie d'une étude à une autre de 2 à 3.5 (5-7). Dans notre série, la prédominance était nettement féminine avec 81% de femmes contre 19% d'hommes. Le sex-ratio était de 4,4. Les cancers papillaires, représentent actuellement près de 90% des CDT. Les cancers vésiculaires ou folliculaires, ne représentent que 10% de ces cancers. L'envahissement ganglionnaire était plus fréquent dans le type papillaire dans notre série (67%) comme dans celle de littérature où il était retrouvé dans 50 à 60% des cas (8-9).

Nos malades avaient des carcinomes découverts à un stade avancé surtout que des métastases à distance initiales ont été rencontrées dans 16% des cas lors du premier balayage, alors elles étaient présentes dans 7,9% dans une série de 3088 patients (10) et dans 2 à 17% dans d'autres séries (11).

La thyroglobuline, protéine spécifique de la thyroïde, constitue un marqueur sensible et spécifique de la pathologie du tissu thyroïdien. Sa valeur varie de 0,5 à 2,5 ng/ml pour une thyroïde non pathologique en place. Le taux mesuré reflète principalement la masse du tissu thyroïdien normal, la différenciation du tissu tumoral, et le degré de stimulation des récepteurs de TSH. Après thyroïdectomie, son dosage est très intéressant avant et après la totalisation isotopique (12,13). En effet, après ablation du parenchyme thyroïdien, son taux sérique doit devenir en théorie nul (14), sauf s'il persiste du tissu thyroïdien normal ou cancéreux (ganglions, métastases à distances) ce qui est souvent le cas en post opératoire. Donc toute augmentation du taux de Tg :

- à proximité de la dose ablative signera l'efficacité du traitement en raison des dommages physiques sur les reliquats thyroïdiens ;

- à distance de l'acte chirurgical ou de la dose ablative signera la reprise évolutive du cancer. Il existe le plus souvent une bonne corrélation entre les niveaux de Tg et la masse de tissu thyroïdien différencié présente (12). En raison de la vitesse de croissance très lente de la majorité des cancers de la thyroïde, une augmentation du taux de Tg peut s'observer plusieurs années avant la mise en évidence clinique ou radiologique de métastases à distance, notamment lorsqu'elles sont incapables de concentrer l'¹³¹I (2).

Ainsi, la variation du taux de Tg constitue un élément décisionnel pour une ré-intervention chirurgicale ou l'administration d'une dose ablative supplémentaire. Le taux de Tg au-delà duquel l'administration d'une activité de 100 mCi d'iode est recommandée est actuellement de 5 ng/ml pendant le traitement par lévothyroxine et de 10 ng/ml pendant le sevrage (2). Dans la plupart des études, le taux de la Tg stimulée pré ablative est très souvent inférieure à 5ng/ml (12-15). L'ATA (the American Thyroid Association) suggère un seuil de Tg en stimulation de 2 ng/ml (15). Dans notre étude, on a sélectionné les patients dont la Tg post opératoire est supérieure à 2ng/ml, 36,3% des patients avaient un taux inférieur à 10 ng /ml et 63,7% supérieur à 10 ng/ml avec une moyenne de 99,03 ng/ml et un taux qui varie entre 2 à 843 ng/ml. Comme dans notre étude, certains auteurs ont trouvé que le carcinome de type vésiculaire secrète plus de Tg que le type papillaire (16), d'autres ont trouvé que le carcinome papillaire secrète plus de Tg que le vésiculaire (17). Bouars a constaté que la Tg initiale ne semble pas être influencée par le type de néoplasie (18). Dans cette étude, la Tg initiale n'est pas influencée par la taille tumorale (18) alors que dans notre étude et la série de Charfeddine (19), les taux de Tg étaient plus élevés pour les tumeurs ayant une taille supérieure à 3cm. Les études réalisées par Bouars (18) et Charfeddine (19) mettent en évidence une relation statistique significative entre le taux circulant de la thyroglobuline et l'efficacité du traitement ablative. Selon l'étude de Bouars (18), l'efficacité du traitement chez les patients présentant une thyroglobuline inférieure à 5ng ml est meilleure que chez les patients dont la thyroglobuline



est supérieure à 5 ng/ml, avec une différence significative ($P=0,04$). Dans l'étude de Charfedine (19), le nombre de cures moyen est proportionnel au taux de Tg initial, une Tg <10 ng/ml a nécessité 1,6 cures alors que une Tg > 30ng/ml a nécessité 6,1 cures avec une différence significative ($P=0,0001$). Dans notre étude, l'efficacité du traitement chez les patients présentant une thyroglobuline inférieure à 2 ng/ml était meilleure que chez les patients dont la thyroglobuline est supérieure à 2 ng/ml avec une différence significative ($P=0,001$).

En effet, le nombre de cures est proportionnel au taux de Tg initial, un taux de Tg qui varie entre 2 et 10 ng/ml a nécessité 3,26 cures alors que une Tg >100 a nécessité 9,09 cures avec une différence significative ($P<0,001$).

Dans l'étude de Ben Sallem (17), les taux de Tg étaient significativement plus élevés ($p=0,001$) chez les patients porteurs de métastases (204 ± 347) que chez ceux indemnes (16 ± 43) et même très élevées supérieures à 500 ng/ml

chez 25% d'entre eux. Dans notre étude, Les patients ayant des métastases ganglionnaires ou à distance avaient des taux de Tg post opératoires nettement plus élevés que ceux ayant une cartographie blanche ou résidu cervical.

Selon la littérature et selon notre étude, les facteurs prédictifs d'une rémission complète étaient l'âge inférieur à 45 ans, la taille de la tumeur inférieure à 3cm, l'absence d'envahissement ganglionnaire et locorégionale, l'absence de métastases et la faible valeur de Tg initiale et finale (20,23).

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des CDT conduit à une rémission complète dans la majorité des cas. Cependant, une surveillance reste nécessaire, au regard du risque de récurrence dont la survenue peut-être tardive. Au cours de ce suivi, on exige des seuils de Tg (en état de stimulation) inférieurs à 2ng/ml. Les cures d'iode 131 doivent être prolongées tant que la Tg reste élevée.

REFERENCES

- 1- Pacini F, Schlumberger M. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006 ; 154 (6) : 787-803.
- 2- Schlumberger M, Caillou B. Cancers de la thyroïde (à l'exclusion du cancer médullaire). *EMC endocrinologie* 10008A 50, 12-19.
- 3- Leenhardt L, Menegaux F, Franc B, Hoang C et al. Cancers de la thyroïde. *Cancer de la thyroïde. EMC endocrinologie* 2005 ; 2 (1) : 1-38.
- 4- Chabre O. Nodules et cancer thyroïdien. *Coll. Ens. d'Endocr. Nut. Méta* février 2005 (241b).
- 5- Colonna M; Grosclaude P; Remontet L et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by french cancer registries (1978-1997). *Eur. J.Cancer* 2002 ; 38 (13).
- 6- Fragu P. Nosologie du cancer thyroïdien différencié : rôle des outils diagnostiques et thérapeutiques (1800-1950). *Bull cancer* 2000 ; 87 : 145-154.
- 7- Delisle MJ, Scharvtz C, Theobald S et al. Les cancers de la thyroïde. Intérêt d'un registre de 627 patients diagnostiqués, traités et suivis par une équipe multidisciplinaire. *Ann Endocr (Paris)* 1996 ; 57 :41-9.
- 8-Berger N, Borda A, Bizollon MH. Le carcinome papillaire de la thyroïde et ses variantes. *Arch anat Cytol path* 1998 ; 46, 45-61.
- 9- Schlumberger M, Baudin E, Travagali JP. Cancers papillaire et vésiculaire de la thyroïde. *La presse médicale* 1998 ;27 : 1479-1481.
- 10- Petrich T, Ehrenheim C, Brunkhort T et al. Prognostic factors in patients with initial metastatic thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999 ; 26 :1013.
- 11- Ronga G, Filesi M, Ventroni G et al. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999 ; 26 : 1448-1452.
- 12- Bourrel F, Tafani M, Hoff M, Caron P. Apport de la biologie dans le traitement et le suivi des cancers thyroïdiens différenciés. *Revue de l'ACOMEN* 1998 ; 4 : 186-9.
- 13- Dherbomez M. Evaluation de la thyroglobuline sérique. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2000 ; 24 : 261-3.
- 14- Peix JL. Surveillance des cancers thyroïdiens opérés. *Lyon Chir* 1995 ; 91 : 133-5.
- 15- Clark OH, Hoelting T. Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radiiodine scans. *Thyroidology* 1994. 4 :501-505.
- 16- Filesi M, Signore A, Ventroni G, Fiore-Melacrinis F, Ronga G. Role of initial iodine 131 whole body scan and serum thyroglobuline in thyroid differentiated carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998 ; 39 : 1542-6.
- 17- Ben Sallem D. Cancer différenciés de la thyroïde : prise en charge des patients en médecine nucléaire : A propos de 106 cas. Thèse de doctorat en Médecine Tunis 2005.
- 18- Bouars A. Efficacité de l'Irathérapie dans l'ablation des reliquats thyroïdiens des cancers différenciés de la thyroïde, à propos de 302 cas. Thèse de Médecine Sousse 2008.
- 19- Charfedine S. La surveillance et le traitement des cancers différenciés de la thyroïde en médecine nucléaire à propos de 130 cas. Thèse de doctorat en Médecine Sfax 2000.
- 20- Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scan in the follow up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981, 71 : 806-14.
- 21- Baudin E, Schlumberger M. Métastases des cancers thyroïdiens différenciés. *Ann Endocr* 1997, 58 : 326-9.
- 22- Mazzaferri EI, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 :1433-41.
- 23- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 : 787-803.