

FACTEURS PRONOSTIQUES DES CARCINOMES DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE

PROGNOSTIC FACTORS OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS

I. ACHOUR^{1,4}, J. TRABELSI^{2,4}, B. HAMMAMI^{1,4}, S. AYADI^{1,4}, F. HAMZA^{3,4}, A. CHAKROUN^{1,4},
F. GUERMAZI^{3,4}, A. GHORBEL^{1,4}

1 : Service ORL et chirurgie cervico-faciale. CHU Habib Bourguiba, Sfax.

2 : Service de médecine communautaire et d'épidémiologie CHU Hédi Chaker Sfax.

3 : Service de médecine nucléaire. CHU Habib Bourguiba. Sfax

4 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Le cancer différencié de la thyroïde est fréquent. L'identification des facteurs pronostiques permet de sélectionner les carcinomes différenciés plus agressifs susceptibles d'évoluer vers la poursuite et les récurrences. Ces derniers nécessiteraient un traitement plus complet et une surveillance plus rapprochée. Nous avons mené une étude rétrospective incluant 115 patients afin d'identifier les facteurs pronostiques des carcinomes différenciés de la thyroïde épidémiologiques, anatomo-cliniques et thérapeutiques.

L'âge supérieur à 45 ans au moment de diagnostic ($p=0,008$), le sexe masculin ($p=0,012$), la présence de métastases à distance au moment de diagnostic ($p=0,05$), les stades III et IV (0,015) et l'envahissement ganglionnaire ($p=0,028$) ont été identifiés comme étant des facteurs de mauvais pronostic. Cependant, la taille tumorale supérieure à 4 cm (0,188), la multifocalité ($p=0,279$), l'invasion de la capsule tumorale ($p=0,411$) et l'invasion vasculaire ($p=0,5$) n'ont pas d'impact significatif sur la survie.

Le traitement des carcinomes différenciés de la thyroïde doit être modulé selon la présence de facteurs de mauvais pronostic. Leur présence nécessiterait une chirurgie complète, un complément par iode radioactif et une surveillance plus rapprochée.

Mots Clés : Cancer différencié, adénopathie, pronostic, survie, facteurs

Summary

Differentiated thyroid cancer is a common disease. The identification of prognostic factors is useful to select the differentiated carcinomas, which are more aggressive and likely to progress to the pursuit and recurrence. These cases require a more comprehensive and more frequent monitoring treatment. We conducted a retrospective study including 115 patients, to identify epidemiological, anatomical, clinical and therapeutic prognostic factors of differentiated carcinomas of the thyroid.

Age greater than 45 years ($p = 0.008$), male gender ($p = 0.012$), the presence of distant metastases at the time of diagnosis ($p = 0.05$), stage III and IV (0.015) and lymph node involvement ($p = 0.028$) were identified as poor prognostic factors. However, tumor size greater than 4 cm (0.188), multifocal ($p = 0.279$), the invasion of the tumor capsule ($p = 0.411$) and vascular invasion ($p = 0.5$) do not have significant impact on survival.

Treatment of differentiated thyroid carcinoma should be adjusted according to the presence of bad prognostic factors. Their presence would require a full surgery, additional radioiodine therapy and close monitoring.

Keywords: differentiated cancer, lymphadenopathy, prognosis, survival factors

ملخص

سرطان الغدة الدرقية المتباين شائع. تحديد عوامل النذير المستخدمة تمكن من تحديد سرطان متباين أكثر عدوانية من المحتمل أن يتكرر أو يتكرر و تحتاج هذه الحالات إلى معالجة أكثر شمولاً وأكثر تواتراً الرصد. أجرينا دراسة استيعابية من 115 مريض لتحديد عوامل النذير لسرطان الغدة الدرقية الوبائية و التشريحية والسريية والعلاجية

سن أكبر من 45 عاماً في وقت التشخيص ($ع = 0.008$)، الذكورة ($ع = 0.012$)، وجود نقائل بعيدة في وقت التشخيص ($ع = 0.05$)، المرحلة الثالثة والرابعة (وقد تم تحديد 0.015) وتورط العقدة اللمفاوية ($ع = 0.028$) هي عوامل النذير ذات الخطورة. ولكن حجم الورم أكبر من 4 سم (0.188)، تعدد البؤر ($ع = 0.279$)، وغزو كبسولة الورم ($ع = 0.411$) وغزو الأوعية الدموية ($ع = 0.5$) لا تملك تأثيراً كبيراً على طول الحياة.

يجب أن يكون علاج سرطان الغدة الدرقية وفقاً لوجود عوامل النذير التي يتطلب وجودها عملية جراحية كاملة، اليود المشع و مراقبة إضافية وأكثر تواتراً.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدة الدرقية المتباين، اعتلال عقد لمفية، التشخيص، عوامل البقاء على قيد الحياة

INTRODUCTION

Les carcinomes différenciés de la thyroïde regroupent les carcinomes papillaires et les carcinomes vésiculaires et représentent plus de 80% des cancers thyroïdiens. Les carcinomes papillaires sont nettement plus fréquents [1].

Leur pronostic est généralement bon. La survie à 10 ans est de 97% pour les carcinomes papillaires et de 75% pour les carcinomes vésiculaires [2]. Cependant, plus de 10 % des patients décèdent des suites de leur CDT et un plus grand nombre de patients font face à des récurrences. L'identification des facteurs pronostiques permet d'identifier les carcinomes différenciés plus agressifs susceptibles d'évoluer vers la poursuite et les récurrences. Ces derniers nécessiteraient un traitement plus complet et une surveillance plus rapprochée.

Le but de notre travail est d'identifier les facteurs épidémiologiques, anatomo-cliniques et thérapeutiques qui ont un impact pronostique afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 115 patients opérés de carcinome différencié de la thyroïde entre Janvier 1995 et Décembre 2006. Tous les patients ont eu une thyroïdectomie totale en un seul ou deux temps. Soixante-deux pourcent des patients ont eu un curage médiastino-récurrentiel uni ou bilatéral et Soixante-dix-sept pourcent des patients ont eu un curage ganglionnaire cervical type III modifié bilatéral. Tous les patients ont eu une irradiation postopératoire à dose suppressive. Le suivi moyen était de 104 mois.

Ces patients ont été suivis durant douze ans pour guetter d'éventuelles récurrences et / ou des métastases à distance. Les moyens de surveillance utilisés étaient le dosage de la thyroglobuline stimulée (Tg) couplé à un balayage corps entier à l'iode-131, l'échographie cervicale et dans certains cas la TDM.

L'analyse statistique pour la comparaison des taux de survie globale et sans récurrence chez les différents groupes a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 20 avec l'utilisation du test du chi carré de Pearson

RESULTATS

La médiane d'âge était de 40 ans avec des extrêmes de 13 et 83ans.

La prédominance féminine était nette dans notre population avec une sex-ratio de 5,38.

Quatre patients (3,5%) avaient des antécédents familiaux de cancer thyroïdien

Le nodule thyroïdien était le motif de consultation le plus fréquent : 92,2% [106/115].

Les autres circonstances ont été représentées par : adénopathies cervicales : 5 cas. Métastase d'emblée : 2 cas. Kyste de tractus de thyroglosse : 2 cas.

L'examen clinique avait révélé la présence d'une tuméfaction basicervicale antérieure mobile à la déglutition chez 92,2 % des patients (106/115). Cette tuméfaction était isolée chez 82 % (87/106). Elle était associée à des signes de compression dans 13,2 % des cas (14/106).

L'examen physique avait aussi révélé la présence des adénopathies cervicales dans 8,7% des cas (10/115). Ces dernières étaient localisées essentiellement au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne (6/10). Elles étaient bilatérales et multiples dans 2 cas. La taille des adénopathies était de 3 cm en moyenne (2 à 4,5 cm).

L'analyse anatomopathologique de toutes les pièces opératoires a conclu à la présence d'un carcinome papillaire dans 88,7 % des cas et à un carcinome vésiculaire dans 11,3 % des cas.

Tous nos patients ont eu une thyroïdectomie totale. La persistance d'un résidu macroscopique (R2) était observée dans 9,6 % des cas (11/115)

Un évidement ganglionnaire a été pratiqué dans 95,7 % des cas : évidement cervical fonctionnel (ECF) Bilatéral + évidement médiastino-récurrentiel (EMR) bilatéral dans 70.5%. ECF Bilatéral + EMR unilatéral 13%.

Presque la moitié de nos malades avaient des tumeurs classées pT3 essentiellement par envahissement capsulaire.

Tous nos patients ont eu la 1^{ère} dose ablative de 100 mCi fractionnée en deux prises à une semaine d'intervalle ou en une seule prise (si une hospitalisation en chambre individuelle était possible).

La radiothérapie externe a été indiquée pour 10 patients.

La survie globale à 5ans et à 10 ans était respectivement de 85,3% et de 78,4%.

Nous avons étudié les facteurs épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques pouvant influencer la survie à 10 ans chez nos patients (tableau I).

TABLEAU I : étude uni variée des facteurs influençant la survie à 10 ans sans maladie

<u>Facteur</u>	<u>Survie à 10 ans</u>		<u>P</u>
Sexe	Masculin	Féminin	0.013
	51.7%	82.1%	
Age	<45 ans	>45 ans	0.036
	86,5%	62.4%	
Type histologique	Papillaire	Vésiculaire	0.075
	81,1%	58,3%	
La taille tumorale	<4 cm	>4cm	0.006
	76,8%	85,9%	
Invasion de la capsule	Oui	Non	0.036
	67%	87,4%	
L'extension extra thyroïdienne	Oui	Non	0.013
	31,1%	83,3%	
La nécrose tumorale	Oui	Non	0.013
	42%	81,5%	
La multifocalité	Oui	Non	0.038
	68,6%	84,9%	
L'invasion vasculaire	Oui	Non	0.956
	76.8%	81.2%	
Atypie nucléaire	Oui	Non	0.811
	74,8 %	86,7 %	
P N+	Oui	Non	<0.001
	58,1%.	93,2%	
Localisation ganglionnaire	P N1a+	P N1b+	0.112
	85,7%	52%	
Adénopathies bilatérales	Oui	Non	0.069
	67,9%	52%	
Rupture capsulaire + adénopathie	Oui	Non	<0.001
	32,9 %	73,3%	
Classification pT	T1 T2	T3, T4	0.028
	89,9%	67,3%	
Stade tumorale	I-II	III-IV	< 0.001
	de 87,4%	42,8%	
qualité d'exérèse tumorale	R0/R1	R2	<0.001
	83,6%	34,1%	
Taux de tg	>7.25µg	<7.25µg	<0.001
	35.2%	82.6%	

Les facteurs épidémiologiques influençant péjorativement la survie sans maladie chez nos patients, étaient un âge supérieur à 45 ans et le sexe masculin.

Nous avons trouvé à l'examen physique qu'une taille tumorale supérieure à 4 cm était corrélée à des taux de survie à 10 ans moindre avec un p statistiquement significatif.

Les facteurs histologiques retenus comme influençant péjorativement la survie à 10 ans dans notre série, étaient, l'invasion et la rupture de la capsule tumorale, l'extension extra thyroïdienne, la présence d'une nécrose tumorale et la multifocalité. L'atteinte ganglionnaire était aussi étudiée.

Ainsi l'envahissement ganglionnaire avec un nombre de ganglions envahis supérieur à 5 étaient considérés comme un facteur influençant de manière péjorative la survie à 10 ans.

Les tumeurs classées T3 et T4 et les stades III et IV ainsi que l'exérèse tumorale macroscopiquement incomplète ont été retenus comme des facteurs péjoratifs sur la survie à 10 ans.

Un taux de tg supérieur à 7.25µg était statistiquement lié à des taux de survie à 10 ans moindre.

Un âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, l'envahissement ganglionnaire et un taux de Tg initial > 7,25 étaient les facteurs pronostiques influençant de manière péjorative la survie à 10 ans vérifiés en analyse multi variée (Tableau II).

Tableau II : Etude multi variée des facteurs influençant la survie à 10 ans sans maladie

Facteurs étudiés	p-valeur	Odd Ratio
Age > 45 ans	<0,001	1,048
Sexe masculin	0,24	3,103
Taille tumorale > 4 cm		
L'invasion de la capsule tumorale		
L'extension extra thyroïdienne		
La présence d'une nécrose tumorale		
La multifocalité		
L'envahissement ganglionnaire	0,14	4,236
La rupture capsulaire		
Nombre de ganglions envahis supérieur à 5		
Tumeurs classées T3 et T4		
Stade III et IV		
Exérèse tumorale incomplète		
Un taux de Tg initial > 7,25	0,001	35,133

DISCUSSION

Le cancer différencié de la thyroïde est réputé de bon pronostic après un traitement adéquat. La survie globale à 10 ans varie entre 80 % à 95 %. [2-8]. Plusieurs auteurs ont essayé d'identifier des critères pronostiques afin d'établir des scores prédictifs de survie et de récurrence et d'adapter ainsi le traitement. Ces facteurs pronostiques sont des facteurs épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques.

L'âge et le sexe constituent des facteurs pronostiques controversés, en effet, plusieurs auteurs ont montré que l'âge supérieur à 45 ans et le sexe masculin étaient des facteurs de mauvais pronostic [9-12]. Cependant, d'autres d'études n'ont pas montré une influence de ces facteurs sur la survie [10, 13, 14-17].

Concernant les caractéristiques de la tumeur thyroïdienne, plusieurs études ont montré que la taille tumorale, l'invasion capsulaire et l'extension extrathyroïdienne étaient des facteurs pronostiques indépendants [9,10, 12, 18-20].

Dans notre série, une taille tumorale supérieure à 4 cm et l'invasion capsulaire étaient corrélées à des taux de survie à 10 ans moindre

Le grade histologique défini classiquement par l'importance des atypies aurait aussi une influence pronostique. Askalen, dans une série de 128 patients opérés d'un carcinome papillaire de la thyroïde, a constaté que le grade histologique était un facteur pronostique indépendant [21].

La multifocalité tumorale est fréquente dans les CDT. Elle a une influence sur le pronostic par le risque de récurrence [12, 18]. Mazzaferri et al [12] a trouvé, dans une série de 1355 cas de CDT, que la présence de plus de trois foyers tumoraux intra thyroïdiens est associée à une augmentation de taux de mortalité.

L'envahissement ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis et la rupture ganglionnaire étaient retenus par la plupart des auteurs comme des facteurs pronostiques indiscutés [4]. Ils sont associés à une plus grande fréquence des récurrences locorégionales et un taux élevé de métastases à distance [9, 12, 18, 22-24].

Dans notre série, la survie sans maladie à 10 ans était de 93,2 % en cas de pNo alors qu'elle était de 58,1% en cas de pN1 avec une différence hautement significative en analyse univariée et multivariée.

Le « staging » tumoral a été identifié comme étant un facteur influençant la survie [17, 18, 20, 25, 26].

Une chirurgie complète est recommandée pour les tumeurs thyroïdiennes [27- 29]. En effet, une chirurgie avec R2 est associée à une réduction de la survie à long terme et de contrôle local comparée à celle des tumeurs limitées à la glande thyroïde [9, 10, 13].

Le traitement du CDT est discuté, la thyroïdectomie totale est la technique chirurgicale adoptée par la majorité des auteurs [28, 30]. Les métastases ganglionnaires occultes sont fréquentes dans les CDT [31]. Elles se voient dans 70 à 80 % des cas avec une prédilection pour le compartiment central. C'est pourquoi, plusieurs auteurs recommandent un évidement prophylactique du secteur central, il permettrait un meilleur contrôle locorégional et un meilleur taux de survie sans récurrence de la maladie [12, 28, 32].

Après une thyroïdectomie totale, plusieurs études ont montré que le taux de la thyroglobuline (Tg) initial était un excellent indicateur des modalités évolutives de la maladie en particulier les récurrences et les métastases à distance [18, 33]. Un taux de Tg postopératoire élevé était associé à un taux important d'échec d'irathérapie et par conséquent une augmentation de taux de récurrence et de métastases à distance [33, 34].

Dans notre étude, un taux de Tg supérieur à 7,25 ng/ml correspondait au seuil à partir duquel nous avons noté qu'il existait une chute significative de la survie par rapport au groupe de patients ayant un taux de Tg inférieur à ce seuil.

CONCLUSION

L'identification des facteurs de mauvais pronostic lors de la prise en charge initiale est indispensable afin de cerner les patients dont les tumeurs sont à fort risque de récurrences locorégionales et des métastases à distance et adapter au mieux la stratégie thérapeutique initiale.

REFERENCES

1. Leenhardt L, Grosclaude P. Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. *Ann Endocrinol.* 2011;72: 136-48.
2. Triponez F, Simon S, Robert J, Andereggen E, Ussel M, Bouchardy C et al. Thyroid Cancer: the Geneva experience. *Ann Chir.* 2001;10: 969-76.
3. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid.* 2011;21: 231-6.

4. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A Comparison of different staging systems: Predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*.1997;79: 2414-23.
5. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15: 1033-41.
6. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*.1988; 104: 947-53.
7. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boëlle PY, Ménégaux F, Mansour G. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 5362-8.
8. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338: 297-306.
9. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11: 571-9.
10. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11: 131-9.
11. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P et al. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138: 200-3.
12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97: 418-28.
13. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2005 ; 12 :273-80.
14. Soardo P, Lifante JC, Duclos A, Ruer V , Maggiore S, Peix JL. L'âge est-il réellement un facteur pronostique du cancer différencié de la thyroïde? E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.2008;7: 57-9.
15. Biliotti GC, Martini F, Vezzosi V, Seghi P, Tozzi F, Castagnoli A et al. Specific features of differentiated thyroid carcinoma in patients over 70 years of age. *J Surg Oncol*. 2006;93: 194-8.
16. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91: 313-9.
17. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martínez A, Cánovas Gaillemin B, Orradre Romero JL et al. Differentiated thyroid carcinoma: Survival and prognostic factors. *Endocrinol Nutr*. 2011;58: 157-62.
18. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol*. 2010;6: 395-404.
19. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*. 1992; 164: 658-61.
20. Lo CY1, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg*. 2005; 242: 708-15.
21. Askalen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 1902-8.
22. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135: 139-48.
23. Lang BH, Tang AH, Wong KP, Shek TW, Wan KY, Lo CY. Significance of size of lymph node metastasis on postsurgical stimulated thyroglobulin levels after prophylactic unilateral central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19: 3472-8.
24. Kitajiri S, Hiraumi H, Hirose T, Hosaka N. The presence of large lymph node metastasis as a prognostic factor of papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2003;30:169-74.
25. Steinmüller T, Klupp J, Rayes N, Ulrich F, Jonas S, Gräf KJ et al. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg*. 2000;166: 29-33.
26. Lin X, Chen X, Jiru Y, Du J, Zhao G, Wu Z. Evaluating the influence of prophylactic central neck dissection on TNM staging and the recurrence risk stratification of cN0 differentiated thyroid carcinoma. *Bull Cancer*. 2016;103:535-40.
27. Kowalski LP, Filho JG. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002;24: 340-4.
28. Pacini F1, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154: 787-803.
29. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg*.1994;18: 123-30.
30. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2002;113: 241-60.
31. Ji YB, Yoo HS, Song CM, Park CW, Lee CB, Tae K. Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43:79-83
32. Bozec A, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Sudaka A, Peyrottes I. Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 368 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 ;268:1205-12.
33. Verkooijen RB, Rietbergen D, Smit JW, Romijn JA, Stokkel MP. A new functional parameter measured at the time of ablation that can be used to predict differentiated thyroid cancer recurrence during follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2007;156: 41-7.
34. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2007;66:58-64.