

<u>TABLE DES FIGURES/IMAGES/ARBRES DECISIONNELS</u> .....	p6
<u>LISTE DES TABLEAUX</u> .....	p7
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u> .....	p8
<u>INTRODUCTION</u> .....	p9
<u>GENERALITES</u> .....	p11
<u>I EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE LA THYROIDE</u> .....	p12
1. Epidémiologie des cancers en France.....	p12
2. Epidémiologie des cancers de la thyroïde.....	p12
<u>II CLASSIFICATION DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE</u> .....	p15
1. Histologie des cancers différenciés de la thyroïde.....	p15
2. Classification TNM.....	p17
<u>III CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE ET ANOMALIES GENETIQUES</u> .....	p19
1. Les réarrangements RET/PTCs.....	p19
2. La mutation B-RAF.....	p19
3. La mutation RAS.....	p20
4. Les autres mutations et réarrangements PAX8/PPAR $\gamma$ .....	p20
5. Les implications cliniques et thérapeutiques des mutations B-RAF <sup>V600E</sup> , RAS et réarrangements RET/PTCs.....	p20
<u>IV ETIOLOGIES DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE</u> .....	p21
<u>V APPROCHE DIAGNOSTIC DES CANCERS DIFFERENCIES DES LA THYROIDE</u> .....	p21
1. Présentation clinique.....	p22
2. Echographie cervicale.....	p23
3. Ponction cytologique à l'aiguille fine.....	p23
4. Dosages hormonaux.....	p23
5. Scintigraphies par <sup>99m</sup> Tc ou <sup>123</sup> I.....	p23
6. Prise en charge des microcarcinomes papillaires (carcinomes de moins de 10 mm de diamètre (T1a)).....	p24
<u>VI TRAITEMENTS DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE</u> .....	p25
1. Traitement chirurgical.....	p25
2. Administration post-chirurgicale d'iode radioactif.....	p25
3. Traitement par la L-thyroxine (LT4).....	p26
<u>VII SUIVI DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROIDE</u> .....	p30
1. Marqueur tumoral : la thyroglobuline sérique.....	p28
2. La scintigraphie corps entier.....	p29
3. L'échographie cervicale.....	p29

4. Tomographie d'émission de positons (TEP) .....	p32
5. Les étapes de suivi.....	p32
<u>VIII TRAITEMENT DES RECHUTES</u> .....	p35
<u>OBJECTIFS DE L'ETUDE</u> .....	p36
<u>MATERIELS ET METHODES</u> .....	p38
<u>I PREMIER OBJECTIF : COMPARAISON DES VALEURS DE DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE APRES STIMULATION PAR LA TSH ENDOGENE ET LA TSH EXOGENE</u> ...	p39
1. Critères d'inclusion dans l'étude.....	p39
2. Critères d'exclusion de l'étude.....	p42
3. Profil des patients.....	p42
<u>II DEUXIEME OBJECTIF : COMPARAISON DES VALEURS SEUILS RETENUES POUR LE DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE STIMULEE</u> .....	p44
1. Critères d'inclusion dans l'étude.....	p44
2. Critères d'exclusion de l'étude.....	p44
3. Profil des patients.....	p44
<u>III TESTS STATISTIQUES UTILISES DANS LES ETUDES</u> .....	p46
<u>RESULTATS</u> .....	p47
<u>I COMPARASION DES VALEURS DE TSH SERIQUE LORS DES 2 TESTS DE STIMULATION DANS LA POPULATION</u> .....	p48
<u>II COMPARAISON DES VALEURS DE DOSAGE DE THYROGLOBULINE STIMULEE SOIT PAR rh-TSH SOIT PAR TSH ENDOGENE</u> .....	p48
1. Résultats.....	p48
2. Comparaison des valeurs de thyroglobuline stimulée dans la population.....	p50
<u>III COMPARAISON DES SCINTIGRAPHIES LORS DES 2 TESTS DE STIMULATION DANS LA POPULATION</u> .....	p52
<u>IV COMPARAISON DES VALEURS SEUILS UTLISEES DANS LE DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE STIMULEE</u> .....	p53
1. Résultats.....	p53
2. Répartition des patients pour une valeur seuil du dosage de la thyroglobuline sérique de 1 ng/mL.....	p54
3. Répartition des patients pour une valeur seuil du dosage sérique de la thyroglobuline sérique de 2 ng/mL.....	p55
4. Comparaison de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive négative et de la valeur prédictive positive des valeurs seuils du dosage sérique de la thyroglobuline stimulée....	p56

<u>DISCUSSION</u> .....	p60
I <u>ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE</u> .....	p61
II <u>DIFFICULTES TECHNIQUES DU DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE</u> .....	p61
1. Standardisation des techniques de dosage de la thyroglobuline sérique .....	p62
2. Interférence du dosage de la thyroglobuline avec les auto-anticorps anti thyroglobuline	p65
III <u>DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE STIMULEE : COMPARAISON DES 2 TECHNIQUES DE STIMULATION</u> .....	p65
1. Impact sur la qualité de vie.....	p65
2. Comparaison de la qualité de stimulation des 2 tests : valeur du dosage de la TSH sérique .....	p66
3. Comparaison des 2 tests de stimulation.....	p66
4. Utilité de l'association avec une scintigraphie corps entier.....	p67
IV <u>CHOIX DE LA VALEUR SEUIL</u> .....	p69
V <u>LIMITE DE L'ETUDE</u> .....	p69
<u>CONCLUSION</u> .....	p70
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	p72

## TABLE DES FIGURES/IMAGES/ARBRES DECISIONNELS

<u>Figure n°1</u> : coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type papillaire.....	p16
<u>Figure n°2</u> : coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type vésiculaire.....	p17
<u>Figure n°3</u> : voie de MAP kinases impliquée dans la tumorigénèse thyroïdienne.....	p20
<u>Figure n°4</u> : approche diagnostique des cancers différenciés de la thyroïde.....	p22
<u>Figure n°5</u> : clichés scintigraphiques de la glande thyroïdienne. Volumineux nodule « froid » du lobe droit (entouré).....	p24
<u>Figure n°6</u> : étapes de totalisation isotopique des reliquats thyroïdiens par l'iode radioactif après administration de rh-TSH.....	p28
<u>Figure n°7</u> : suivi des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et traités par thyroïdectomie totale et une dose ablative d'iode radioactive.....	p34
<u>Figure n°8</u> : protocole de prise en charge des patients retenus pour l'étude.....	p41
<u>Figure n°9</u> : étapes de sélection des patients de l'étude.....	p43
<u>Figure n°10</u> : répartition des patients en fonction des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée lors du premier test de stimulation par rh-TSH ou par arrêt du traitement hormonal thyroïdien.....	p45
<u>Figure n°11</u> : valeur de dosage de la thyroglobuline sérique (ng/mL) après injection de rh-TSH et après arrêt du traitement hormonal.....	p50
<u>Figure n°12</u> : courbe ROC des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée de la population à étudier lors du premier test de stimulation.....	p57
<u>Figure n°13</u> : diagramme de Youden : thyroglobuline.....	p63

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau n°1</u> : facteurs pronostics des cancers différenciés de la thyroïde.....	p14
<u>Tableau n°2</u> : classification pTNM (Sobin, L.H., C. Wittekind (editors). TNM classification of malignant tumors.6 ème edition. 2002) .....	p18
<u>Tableau n°3</u> : stades et classification pTNM (6 ème édition. 2002).....	p18
<u>Tableau n°4</u> : niveaux de risque et classification pTNM (6 ème édition. 2002).....	p19
<u>Tableau n°5</u> : comparaison des valeurs de dosage de la TSH lors des 2 tests de stimulation.....	p 48
<u>Tableau n°6</u> : description de la population de notre étude.....	p 49
<u>Tableau n°7</u> : lien entre les concentrations en thyroglobuline après stimulation par rh-TSH et après arrêt du traitement hormonal dans la population de l'étude.....	p51
<u>Tableau n°8</u> : répartition des patients en fonction des localisations de fixation anormale d' <sup>131</sup> I lors des 2 tests de stimulation.....	p52
<u>Tableau n°9</u> : répartition de la population en fonction des résultats de scintigraphie et des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 1 ng/mL.....	p54
<u>Tableau n°10</u> : répartition de la population en fonction des résultats de scintigraphie et des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 2 ng/mL.....	p55
<u>Tableau n°11</u> : sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive du dosage de la thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 1 ng/mL et pour une valeur seuil de 2 ng/mL dans la population de l'étude.....	p56
<u>Tableau n°12</u> : sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée dans notre étude.....	p58
<u>Tableau n°13</u> : principales caractéristiques des trousse de dosage de thyroglobuline.....	p64

## LISTE DES ABREVIATIONS

**DIT** : Di3-5 iodotyrosine

**18-FDG** : 18-F-FluoroDésoxyGlucose

**hCG** : Hormone ChorioGonadotrophique

**I**: iode

**IMA**: ImmunoMetric Assay

**IRMA**: ImmunoRadioMetric Assay

**MAP kinases**: Mitogen Activated Protein kinases

**MIT**: 3 iodotyrosine

**NIS**: Sodium Iodide Symporter

**PDGFβ**: Platelet-Derived Growth Factor Bêta

**RET-PTCs**: Rearranged in Transformation-Papillary Thyroid Carcinomas

**Rh-TSH**: Recombinant Human TSH

**RIA**: Radio Immuno Analyse

**ROC**: Receiver Operator Characteristic

**Tc**: Technetium

**T3L** : Triiodothyronine Libre

**T4L** : Thyroxine Libre

**Tg**: Thyroglobuline

**TPO**: Thyroperoxydase

**TSH**: Thyroid Stimulating Hormone = Thyrotropin

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VPN** : Valeur Prédictive Négative

**VPP** : Valeur Prédictive Positive

# INTRODUCTION

Le cancer différencié de la thyroïde est le cancer endocrinien le plus fréquent et concerne 5 % des nodules thyroïdiens. Depuis 3 décennies, on assiste à une augmentation importante de l'incidence des carcinomes papillaires de petites tailles en raison d'un dépistage actif conduisant à des découvertes plus précoces. Les rechutes sont fréquentes et peuvent survenir plusieurs années après le traitement initial.

Actuellement, les patients sont suivis à long terme par le dosage de la thyroglobuline après stimulation par la TSH. Le clinicien a le choix entre deux tests de stimulation par la TSH : le test de défreinage par arrêt transitoire du traitement par les hormones thyroïdiennes ou l'injection de TSH recombinante.

Ce travail a pour objectif principal de rechercher dans la population de l'étude s'il existe une différence significative des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée après augmentation de la TSH endogène et injection de TSH exogène. La réponse à cette question implique de rechercher si la stimulation est suffisante lors des 2 tests de suivi et d'évaluer si la scintigraphie associée apporte des informations complémentaires dans les 2 tests et enfin de mesurer l'impact d'une différence des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée dans le suivi des patients. Nous déterminerons également dans notre population, la meilleure valeur seuil du dosage de la thyroglobuline stimulée pour le dépistage des rechutes de cancer. Ce travail débute par une présentation des différents types de cancers différenciés de la thyroïde et les options de suivi et de traitement des patients avant l'étude des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée et la détermination de la valeur seuil dans notre population.

# GENERALITES

## I EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE LA THYROÏDE

### 1 Epidémiologie des cancers en France

L'incidence des cancers en France est en augmentation. Cette augmentation est due à l'accroissement de la population française depuis 1970, au vieillissement de la population et à l'introduction de méthodes diagnostiques ultrasensibles et peu traumatisantes découvrant des cancers précoces. 365 500 nouveaux cas de cancers ont été dépistés en France en 2011. Dans ces 365 500 nouveaux cas, 207 000 sont des hommes et 158 500 sont des femmes. Chez la femme, c'est le cancer du sein qui arrive en première position avec 53 000 cas. Le cancer de la thyroïde arrive chez la femme, en septième position avec 4 970 nouveaux cas décelés en 2011. Chez l'homme, c'est le cancer de la prostate qui arrive en première position avec 71 000 cas. Le cancer de la thyroïde arrive chez l'homme, en dix-huitième position avec 1630 nouveaux cas décelés en 2011. Toute localisation confondue, l'incidence des cancers en France a augmentée de 1,2 % chez l'homme et de 1,4 % chez la femme entre 1980 et 2005. Le cancer de la thyroïde est le cancer endocrinien le plus fréquent et représente 1 à 2 % des cancers toutes localisations confondues [1].

### 2 Epidémiologie des cancers de la thyroïde

#### 2.1 Prévalence des nodules de la thyroïde dans la population générale

La prévalence clinique des nodules de la thyroïde dans les pays normo iodés oscille entre 5,3 à 6,4 % pour les femmes et de 0,8 à 1,6 % pour les hommes. Ils sont donc 2 à 3 fois plus fréquents chez les femmes [2]. L'échographie permet de déceler des micronodules de moins de 5 mm de diamètre et la prévalence échographique est estimée en France à 55 % chez les hommes ou femmes de plus de 40 ans avec utilisation d'une sonde de 13 MHZ [3]. Dans 5 % des cas, les nodules sont des cancers de la thyroïde.

#### 2.2 Prévalence des cancers de la thyroïde

##### 2.2.1 Cancers différenciés de la thyroïde

Le nombre de nouveaux cas de cancers différenciés de la thyroïde découverts chaque année en France est estimé entre 4000 et 5000 [4]. Les cancers différenciés de la thyroïde de type papillaire représente 3 % de toutes les formes de cancers chez la femme contre 1 % pour l'homme. Les cancers différenciés thyroïdiens de type papillaires sont les formes les plus fréquentes et représentent 80 à 85 % des cancers différenciés de la thyroïde contre 15 à 20 % pour les formes folliculaires et 3 à 5 % pour les formes peu différenciées. Le nombre de décès par an en France suite à un cancer de la thyroïde est de 300 en 2007. L'augmentation de l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde observée depuis plusieurs décennies est liée à une meilleure détection par l'amélioration des pratiques [4], [5]. Le nombre croissant de cancer de la thyroïde découvert et le faible taux de mortalité entraîne un nombre important de personnes suivies pour un cancer de la thyroïde ; ce nombre est de 80 000 en France en 2007 [4].

##### 2.2.2 Cancers médullaires de la thyroïde

Les cancers médullaires sont des cancers rares qui représentent 5 à 10 % de tous les cancers de la thyroïde.

### 2.3 Pronostic de survie des cancers différenciés de la thyroïde

Le pronostic des cancers différenciés de la thyroïde est bon avec une survie globale à 10 ans de 80 à 95 % [6]. 10 à 20 % des patients présenteront une récurrence plus ou moins tardivement [7]. 5 à 20 % des rechutes sont locorégionales contre 10 % à distances. Une rémission peut être obtenue chez les 2/3 des patients avec une rechute cervicale et chez 1/3 de ceux avec des métastases à distance [8].

Les facteurs pronostiques sont répertoriés dans le tableau suivant (tableau n°1) :

*Tableau n° 1 : facteurs pronostiques des cancers différenciés de la thyroïde*

Facteurs pronostiques		Pronostic Bon (+) Mauvais (-)	Commentaires
Age	>18 ans et < 45 ans	+	
	>45 ans	-	
Sexe	Homme	-	
Histoire familiale	Antécédents de cancers de la thyroïde	-	Le risque de relatif de cancer différencié thyroïdien est 10 fois plus important dans la famille d'un patient atteint de cancer différencié de la thyroïde [5]
Taille de la tumeur	> 4cm	-	Une tumeur de plus de 4 cm serait associée à une augmentation des risques de récurrences et à une diminution de la survie [2]
Tumeur uni ou pluri focale	Multi focal	-	Le caractère multi focal est associé à un taux plus élevé de métastases ganglionnaires, de persistance de la maladie après le traitement initial, de rechute loco- régionale et de métastases à distance [2]
Métastases	Métastases ganglionnaires lors de la prise en charge thérapeutique	-	
	Métastases à distance	-	
Degré d'extension de la tumeur	Dépassement de la capsule thyroïdienne	-	
Type histologique	Cancer papillaire de type cylindrique, à cellules hautes ou insulaires	-	
	Cancer vésiculaire de forme invasive et faiblement différenciée	-	
Fixation de l' <sup>131</sup> I	Faible fixation par la tumeur [2]	-	
PET-scan	Fixation 18 FDG [2]	-	
Chirurgie initiale	Résection incomplète [2]	-	
Ablation par <sup>131</sup> I en post opératoire	Pas d'ablation par l' <sup>131</sup> I sur tumeur de plus de 1.5 cm [2]	-	
Délai de prise en charge	Long	-	
Suivi	Présence de signe de maladie 6 à 12 mois après traitement [81]	-	
	Freinage thyroïdienne insuffisant [8]	-	

## II CLASSIFICATION DES CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE

### 1 Histologie des cancers différenciés de la thyroïde

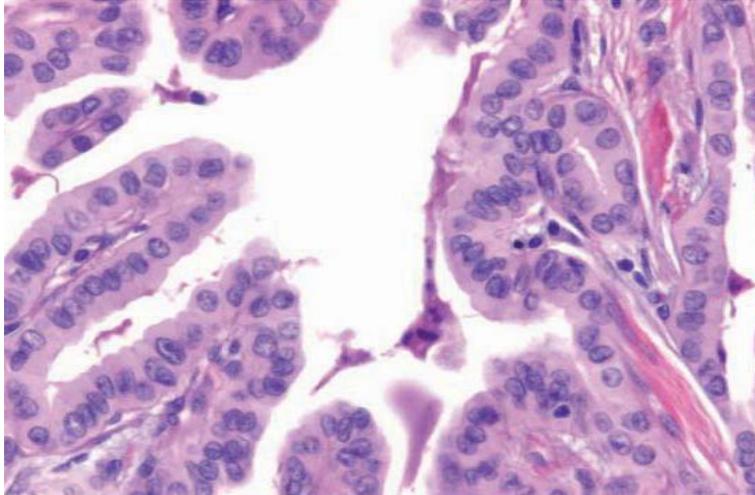
Ce sont des tumeurs malignes épithéliales de souche folliculaire. Les cellules cancéreuses ont gardé plusieurs caractéristiques morphologiques mais aussi fonctionnelles de ces cellules comme la sensibilité à la TSH, la capture de l'iode et la sécrétion de thyroglobuline. La principale anomalie est une diminution de la fixation et de la durée de séjour de l'iode. Cette anomalie est en rapport avec la diminution de l'expression du symporteur de l'iode (le NIS) et de la peroxydase thyroïdienne par les tissus cancéreux.

La classification anatomo-pathologique (Classification histologique OMS des carcinomes thyroïdiens) permet de distinguer les carcinomes papillaires et leurs variants (80 à 85 % des cancers de la thyroïde), les cancers vésiculaires (8 à 10 % des cancers de la thyroïde), les carcinomes peu différenciés (3 à 5 % des cancers thyroïdiens), les carcinomes anaplasiques ou indifférenciés (1 % des cancers thyroïdiens), les carcinomes médullaires (1 % des cancers thyroïdiens) et les carcinomes épidermoïdes (moins de 1% des cancers thyroïdiens) [9].

#### 1.1 Les Carcinomes papillaires

La tumeur est de souche vésiculaire, constituée de papilles et de vésicules en proportion variable. Les papilles sont des structures composées d'un axe conjonctivo-vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques. Le stroma fibreux est souvent abondant et les petites calcifications feuilletées stromales sont inconstantes. La forme classique est une tumeur multifocale, non encapsulée et bilatérale. La diffusion est surtout lymphatique et donc régionale avec des métastases ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Ces métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 % des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne. Les métastases à distance sont rares et siègent principalement au niveau pulmonaire. 20 % des cancers papillaires ne sont pas des formes histologiques classiques [9].

*Figure n°1 : coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type papillaire [9]*



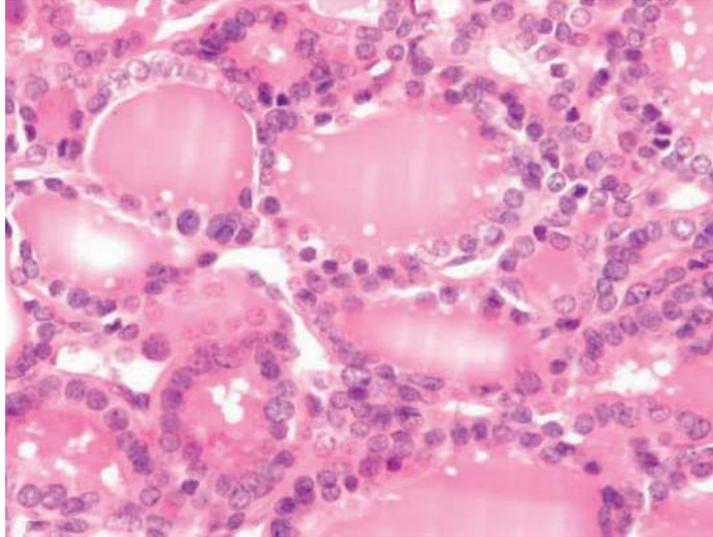
### 1.2 Les Carcinomes vésiculaires (ou folliculaires)

Ce sont, par définition, des tumeurs de souche folliculaire différenciée qui ne possèdent pas les caractéristiques nucléaires des cancers papillaires. L'organisation du tissu tumoral est souvent proche de celle du tissu thyroïdien sain. La malignité est affirmée par le caractère invasif vis à vis de la capsule et/ou des vaisseaux thyroïdiens. Le degré d'invasion permet de distinguer deux catégories de cancers folliculaires [4] :

- Les cancers à invasion minimale
- Les cancers invasifs

Le cancer folliculaire est souvent unifocal. La diffusion peut être lymphatique (formation de métastases ganglionnaires) mais elle est le plus souvent sanguine (formation de métastases osseuses ou pulmonaires) [4].

*Figure n° 2 : coupe histologique de cancer différencié thyroïdien de type vésiculaire [9]*



### 1.3 Les cancers peu différenciés

L'aspect histologique est polymorphe et contient fréquemment un contingent plus différencié. Par comparaison avec les cancers différenciés, ces formes de cancers thyroïdiens ont un pronostic plus sombre. En effet, ils sont plus souvent volumineux avec effraction de la capsule thyroïdienne et associés à des métastases ganglionnaires et à distance [4].

## 2 Classification TNM

La classification pTNM permet de classer les cancers différenciés de la thyroïde selon leur extension anatomique et de définir un score pronostique. C'est la classification la plus utilisée actuellement. Le préfixe « p » précise que le stade TNM a été déterminé par l'examen anatomo-pathologique.

*Tableau n°2: classification pTNM [2002]*

<b>Tumeur primitive T</b>	
Tx	Non évalué
T1	Tumeur de diamètre < ou = à 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T2	Tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T3	Tumeur de diamètre > à 4 cm ou dépassant la capsule thyroïdienne
T4	Tumeur dépassant la capsule thyroïdienne <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent</li> <li>• T4b : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux</li> </ul>
<b>Adénopathies régionales N</b>	
Nx	Non évalué
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1a	Adénopathies métastatiques régionales, cervicales homolatérales
N1b	Adénopathies métastatiques régionales, cervicales bilatérales ou contralatérales ou médiastinales
<b>Métastases M</b>	
Mx	Non évalué
M0	Absence de métastase
M1	Présence de métastases
<b>Résidu tumoral R</b>	
Rx	Résidu tumoral inconnu
R0	Pas de résidu tumoral
R1	Résidu tumoral microscopique
R2	Résidu tumoral macroscopique

*Tableau n°3: stades et classification pTNM [2002]*

<b>STADES</b>		
	Age < 45 ans	Age > 45 ans
<b>Stade I</b>	Tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
<b>Stade II</b>	Tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
<b>Stade III</b>	-	T3, N0, M0 ou tout T1-3, N1a, M0
<b>Stade IVa</b>	-	T1-3, N1b, M0 ou T4a, tout N, M0
<b>Stade IVb</b>	-	T4b, tout N, M0
<b>Stade IVc</b>	-	Tout T, tout N, M1

*Tableau n° 4 : niveaux de risque et Classification pTNM [2002]*

Niveau de risque		
Très faible	Faible	Elevé
pT1 (sous-groupe $\leq 1$ cm) unifocal, NO-Nx	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT1 (sous- groupe <math>&gt;1</math> cm et <math>&lt;2</math> cm)</li> <li>• pT2 NO-Nx</li> <li>• pT1(m) NO-Nx multifocal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tout pT3 et pT4 ou tout pT, N1, ou tout M1</li> <li>• Histologie agressive ou angioinvasion massive</li> <li>• Résection tumorale macroscopique incomplète</li> </ul>

### III CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Les principales anomalies génétiques somatiques retrouvées sont des réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase RET-PTCs (Rearranged in Transformation-Papillary Thyroid Carcinomas), des mutations ponctuelles d'un des 3 proto-oncogènes RAS et des mutations B-type Raf kinase (B-RAF). Toutes ces anomalies provoquent une activation permanente de la voie des MAP kinases qui conduit à des transformations néoplasiques des cellules folliculaires.

#### 1 Les réarrangements RET-PTCs

Le protooncogène RET est situé sur le chromosome 10 (10q11-2) et code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Il est largement exprimé par les cellules parafolliculaires C et faiblement exprimé par les cellules folliculaires. Cependant le gène RET peut être activé dans les cellules folliculaires par des réarrangements chromosomiques. La transcription de ce gène réarrangé conduit à la production de différentes formes du récepteur connues sous le nom de RET/PTCs. Plus de 11 formes ont été décrites à ce jour. Toutes les fusions contiennent le domaine tyrosine kinase intact de RET et permettent à la protéine chimérique RET/PTC d'activer la cascade RAS-RAF-MAPK, initiant la tumorigénèse. Les réarrangements RET-PTCs sont plus fréquents dans les cancers thyroïdiens de l'enfant et dans les formes radio-induites [4].

#### 2 La mutation B-RAF

La mutation survient le plus souvent sur le nucléotide 1799 du gène B-RAF. Cette mutation conduit au remplacement de la valine en acide glutamique en position 600 de la protéine B-RAF (B-RAF<sup>V600E</sup>) [10]. La mutation du gène B-RAF est l'évènement oncogénique le plus fréquent et le plus spécifique des cancers différenciés thyroïdiens de type papillaire de l'adulte et en particulier des formes étendues et à cellules hautes. Cette mutation a été observée dans 70 % des cancers papillaires.

### 3 La Mutation RAS

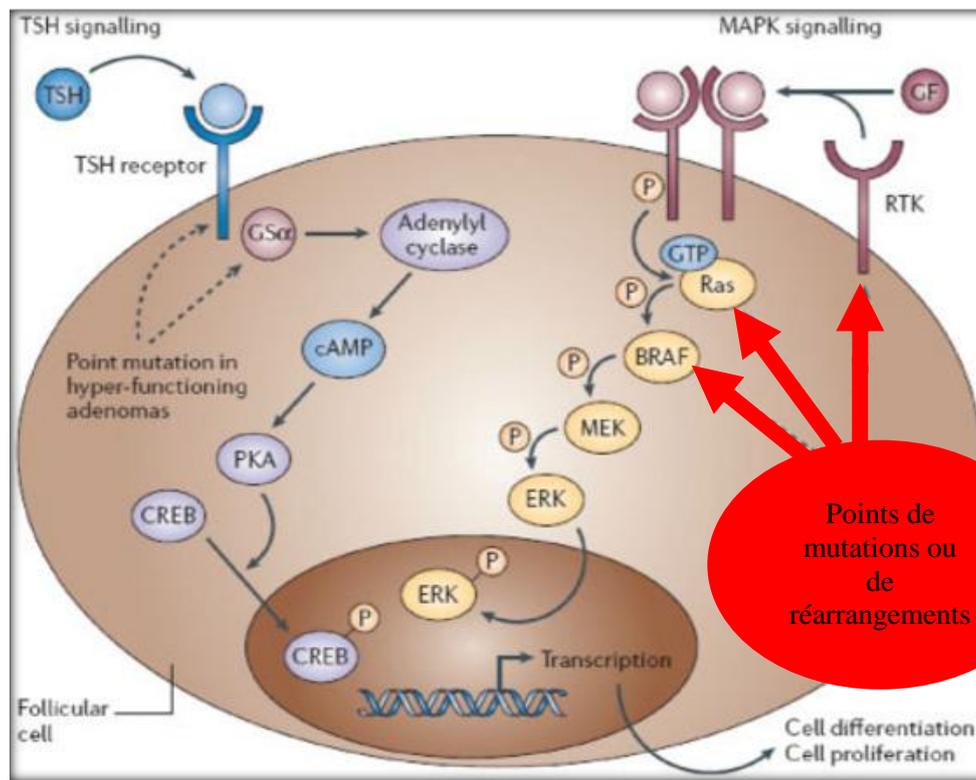
Les mutations ponctuelles du gène codant pour ces protéines augmentent l'affinité de la protéine RAS-GTP pour le GTP ou inactive sa fonction auto-catalytique ce qui conduit à une stimulation chronique de la voie des MAP kinases [10]. Les mutations ponctuelles du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur de la thyroïde et surviennent dans 10 à 20 % des carcinomes papillaires de la thyroïde, 40 à 50 % des carcinomes folliculaires et dans 20 à 30 % des adénomes folliculaires.

### 4 Les autres mutations et réarrangements PAX8/PPAR $\gamma$

Le réarrangement de PAX8/PPAR $\gamma$  conduit à une forte expression de la protéine PPAR $\gamma$ . Ce réarrangement est mis en évidence dans 30 à 40 % des formes histologiquement « classiques » des carcinomes folliculaires [11].

D'autres anomalies secondaires ont été caractérisées dans les cancers de la thyroïde comme la surexpression du VEGF et de ses récepteurs, et la surexpression du récepteur de l'EGF dans les cancers peu différenciés [4].

Figure n°3: voie de MAP Kinases impliquée dans la tumorigénèse thyroïdienne [12].



### 5 Les implications cliniques et thérapeutiques des mutations BRAF<sup>V600E</sup>, RAS et réarrangements RET/PTCs

Dans 10 à 40 % des nodules ponctionnés, le cytologiste ne peut affirmer avec certitude le diagnostic de bénignité ou de malignité. La grande majorité de ces patients subira une thyroïdectomie totale mais seulement 8 à 17 % des nodules se révéleront comme étant des tumeurs malignes [13]. La recherche de mutations ou de réarrangement dans l'ADN des échantillons nodulaires prélevés, permet de diagnostiquer des cancers

thyroïdiens. Cependant l'absence de mutation ou de réarrangement ne permet pas d'exclure un cancer de la thyroïde. C'est donc un examen hautement spécifique mais peu sensible. La grande majorité des publications explore l'intérêt diagnostique de la mutation B-RAF et montre que toutes les cytoponctions révélant la présence de la mutation B-RAF étaient des cancers papillaires de la thyroïde [14], [15], [16], [17]. Dans le futur, l'objectif est d'affiner les indications car l'analyse moléculaire est coûteuse et nécessite un personnel qualifié. La recherche de la mutation pourrait être intéressante chez les patients classés à faible risque par les classements actuels afin de déterminer les formes éventuellement agressives ou à fort risque de récurrence. Dans ces cas, les patients pourraient recevoir un traitement primitif plus intensif [10].

L'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase ou des inhibiteurs des protéines de la voie des MAP kinases en thérapie est encore prématurée à l'heure actuelle. Les résultats précliniques sont encourageants mais la progression et l'agressivité de la tumeur sont des processus complexes qui impliquent d'autres voies de signaux moléculaires [10].

Des études moléculaires tendent à associer la mutation B-RAF à l'apparition de la tumeur et à son degré d'agressivité. Cependant les études cliniques sur l'association de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> et l'agressivité de la tumeur ou un plus fort taux de récurrence ont montré des résultats contradictoires [18], [19], [20].

#### IV ETIOLOGIES DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE

Dans 95 % des cas, il n'est pas retrouvé d'étiologie. La seule cause est liée à des irradiations doses dépendantes pendant l'enfance. Parmi les tumeurs apparues chez les sujets irradiés 2/3 sont des adénomes (tumeurs bénignes) et 1/3 des cancers le plus souvent papillaires. L'incidence augmente à partir d'une dizaine d'années après l'exposition et passe par un maximum 20 ans après celle-ci. Le risque est significatif à partir d'une dose de 100 millisievert (mSv) et augmente avec la dose jusqu'à une dizaine de Sv puis diminue en raison du phénomène de mort cellulaire. Pour une dose donnée, le risque est maximal lorsque l'exposition a eu lieu pendant les premières années de la vie [21]. L'accident de Tchernobyl en 1986 a augmenté considérablement l'incidence des cancers de la thyroïde en Ukraine, en Biélorussie et en Russie. La majorité des enfants qui ont développé un cancer thyroïdien étaient âgés de moins de 10 ans au moment des faits.

Environ 5 % des sujets atteints de cancer papillaire ont également un parent atteint de ce même cancer ce qui suggère l'existence d'une prédisposition génétique chez certains patients. Les anomalies génétiques ne sont pas connues à ce jour.

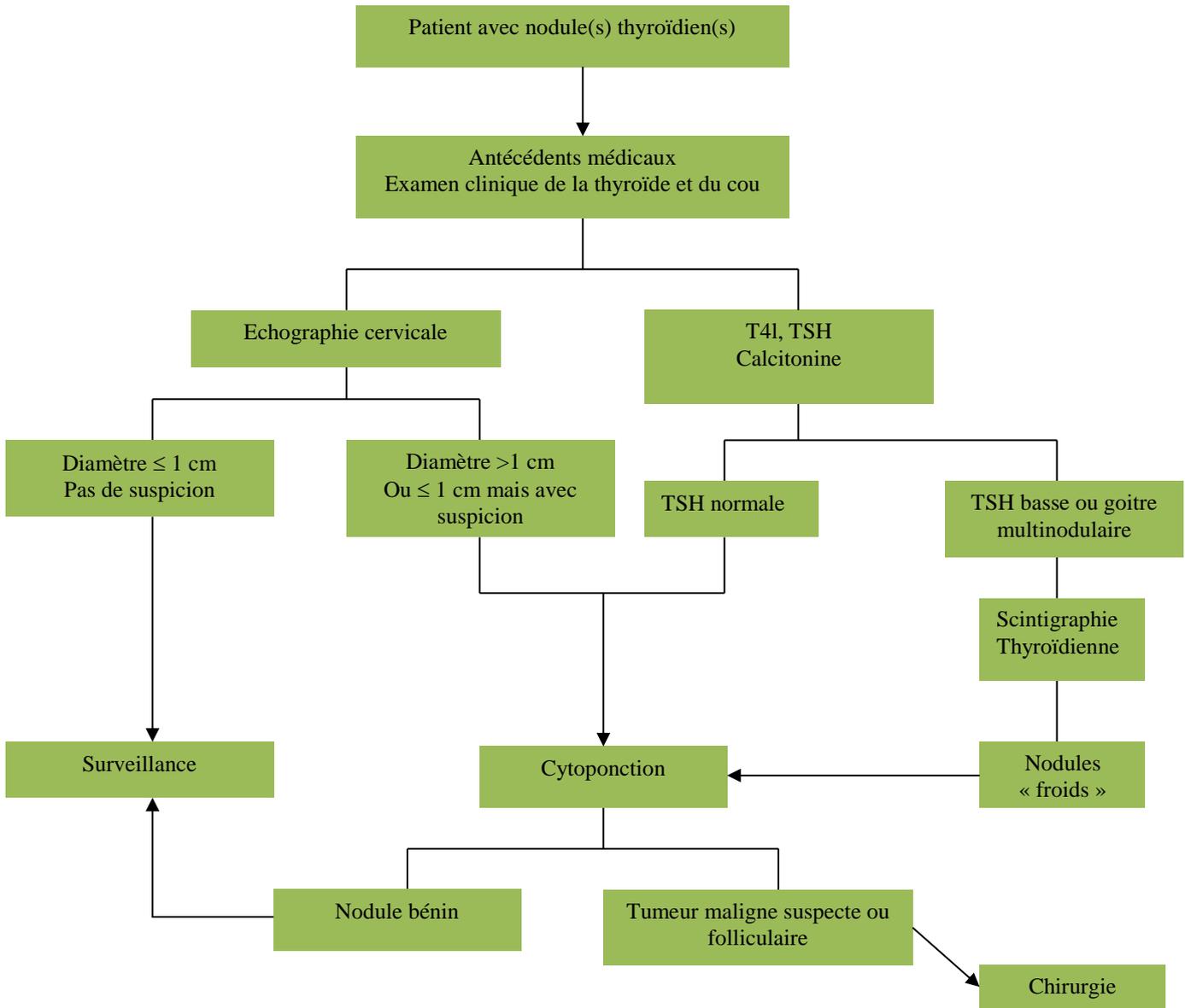
L'incidence des cancers papillaires est élevée en cas de polypose colique familiale et de maladie de Cowden [4].

#### V APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE

Le cancer de la thyroïde est habituellement révélé par la présence d'un ou plusieurs nodules thyroïdiens. L'approche diagnostique doit permettre de faire le diagnostic différentiel entre les nodules bénins et les nodules malins [22].

Plus rarement, le cancer thyroïdien est révélé par un goitre suspect, une adénopathie ou une métastase, une dysphagie ou une dysphonie.

*Figure n°4 : approche diagnostique des cancers différenciés de la thyroïde [23].*



### 1 Présentation clinique

La forme clinique la plus classiquement observée est un nodule thyroïdien. Il est la plupart du temps asymptomatique et souvent découvert de manière fortuite lors d'un examen clinique de routine. Dans certains cas, ce sont les métastases cervicales qui peuvent être révélatrices. Enfin, dans des cas plus rares l'analyse de biopsies de métastases pulmonaires ou osseuses révèle la présence de tissu thyroïdien.

L'examen clinique par palpation a pour but la recherche un nodule thyroïdien isolé, ferme et parfois dur, avec ascension à la déglutition. Il permet aussi la recherche d'adénopathies cervicales homo latérales. Il est utile de renouveler l'examen clinique pour suivre l'évolution du nodule ; la croissance rapide et les modifications de consistance sont des signes de malignité. La présence d'un goitre est rare. Les signes compressifs comme la dysphonie, la dysphagie, la toux ou la dyspnée témoignent le plus souvent d'une maladie étendue [4].

## 2 Echographie cervicale

Elle est obligatoire si la palpation révèle la présence d'un nodule. C'est la technique d'imagerie médicale la plus précise pour la détection des nodules thyroïdiens [24]. Cette technique détermine la localisation, le nombre et le diamètre des nodules ; elle permet de déceler des nodules de moins de 5 mm de diamètre. Malgré sa faible spécificité vis à vis des cancers différenciés de la thyroïde, elle apporte des critères de malignité du nodule dominant et des autres nodules non palpables. L'hypoéchogénéicité, les microcalcifications, l'absence de halo périphérique, des limites irrégulières, l'hyper vascularisation intra-nodulaire sont des critères péjoratifs [25]. Elle détecte les adénopathies cervicales suspectes de quelques mm de diamètre. La combinaison de ces caractères échographiques pourrait avoir une haute valeur prédictive de malignité. Les nodules de 1 cm ou moins, sans éléments de suspicion sont surveillés avec une évaluation 6 à 12 mois plus tard.

## 3 Ponction cytologique à l'aiguille fine

Cette technique est la méthode de référence pour le diagnostic différentiel des nodules thyroïdiens. Elle est réalisée à l'aide d'un échoguidage qui a prouvé son intérêt par une diminution du taux de ponctions faussement négatives par comparaison à un guidage par la palpation [24]. Tout nodule thyroïdien solitaire de plus de 1 cm doit être ponctionné sauf s'il est hyper fonctionnel, c'est à dire associé à un dosage sérique de la TSH bas ou indétectable. Cependant, c'est une technique qui nécessite un cytologiste expérimenté, un échantillon correctement prélevé et étalé sur lames. Les difficultés pratiques de ce test obligent fréquemment à répéter l'examen et 10 à 20 % des frottis sont ininterprétables [26].

## 4 Dosages hormonaux

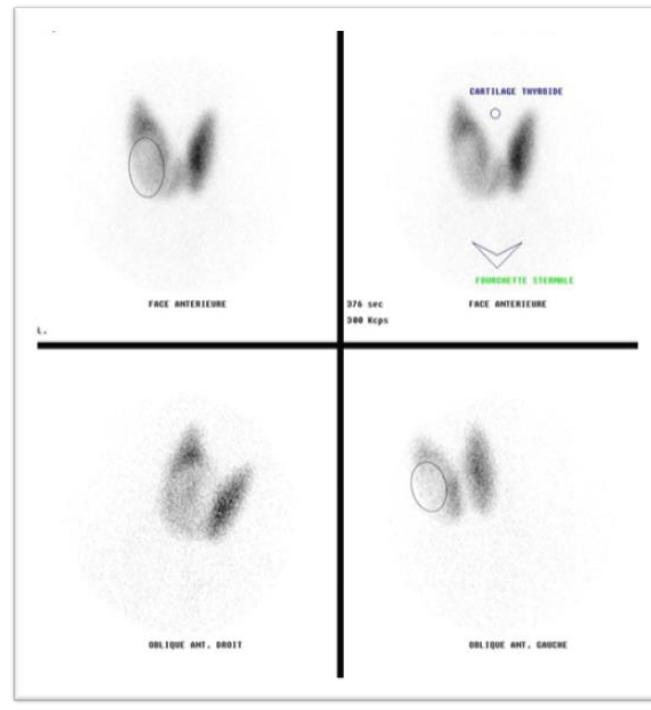
Les dosages sériques de la TSH, L-thyroxine sont nécessaires à la première visite pour éliminer une anomalie thyroïdienne sous-jacente (hypo ou hyperthyroïdie). La thyroglobuline est sécrétée par le tissu tumoral et le tissu sain thyroïdien et sa concentration sérique est corrélée à la taille du nodule ou de la glande thyroïdienne. Son dosage sérique n'a donc aucun intérêt dans l'évaluation diagnostique des nodules thyroïdiens [27].

Des études révèlent que le dosage de la calcitonine sérique permet la détection des cancers médullaires avec une meilleure sensibilité que la cytologie à l'aiguille fine [28]. De ce fait, le dosage sérique de la calcitonine est recommandé dans l'évaluation diagnostique des nodules thyroïdiens d'un patient [23].

## 5 Scintigraphies par $^{99m}\text{Tc}$ ou $^{123}\text{I}$

Son apport en diagnostic est limité depuis l'utilisation de l'échographie cervicale. Cette technique est alors peu utilisée en pratique. Elle reste utile pour confirmer la nature fonctionnelle d'un nodule lorsque la concentration de TSH est basse ou indétectable et chez les patients avec un goitre multinodulaire [23]. Les cancers différenciés apparaissent sous forme de nodules froids ou parfois isofixants pour les nodules de moins de 2 cm. Le traceur isotopique est capté par le tissu thyroïdien normal et permet la réalisation d'une image fonctionnelle de la glande. Les nodules qui ne captent pas le traceur sont décrits comme « froids » et peuvent correspondre à un cancer dans 10 à 20 % des cas. 40 % des cancers thyroïdiens peuvent néanmoins capter l'isotope jusqu'à un certain degré. La scintigraphie ne permet donc pas de poser le diagnostic du cancer mais permet d'établir un risque élevé en cas de nodule « froid » et moins élevé en cas de nodule « chaud ».

*Figure n°5: clichés scintigraphiques de la glande thyroïdienne. Volumineux nodule « froid » du lobe droit (entouré) [9].*



#### 6 Prise en charge des microcarcinomes papillaires (Carcinomes de moins de 10 mm de diamètre (T1a))

L'augmentation de la prévalence des cancers différenciés de la thyroïde de type papillaire dans le monde est due à une augmentation de la prévalence des microcarcinomes papillaires. La découverte de ces microcarcinomes est souvent fortuite lors d'opérations de tumeurs bénignes ou lors d'imagerie médicale de la zone cervicale [29], [5].

Les microcarcinomes sont d'excellents pronostics et le risque de mortalité est par conséquent faible [5]. Cependant, une minorité des microcarcinomes papillaires sont de phénotype plus agressif et sont accompagnés de métastases ganglionnaires ou à distance [30], [31]. Des facteurs de risques de phénotypes de mauvais pronostic sont décrits dans la littérature:

- Une histoire familiale de cancer de la thyroïde
- Des antécédents d'irradiation du cou ou de la tête
- Des tumeurs multifocales
- Un dépassement de la capsule thyroïdienne
- Des variants histologiques agressifs de cancer différencié thyroïdien de type papillaire [30], [31], [32].

La prise en charge fait débat depuis des décennies et les dernières recommandations sont les suivantes :

- Une découverte fortuite sur une pièce d'isthmolobectomie d'un foyer de micro carcinome papillaire à distance de la capsule thyroïdienne, sans embolus vasculaires ou d'atteinte ganglionnaire ne nécessite pas de totalisation chirurgicale. Le suivi du lobe restant est annuel par échographie cervicale pendant 10 ans. Le traitement par L-thyroxine doit maintenir la TSH sérique dans les valeurs normales basses.

- Une découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie totale d'un microcarcinome de plus de 5 mm nécessite une surveillance par échographie cervicale à 1, 3, 5, 7 et 10 ans. Le suivi repose en plus sur le dosage sérique de la thyroglobuline chaque année quel que soit la taille de la tumeur.
- Une découverte de microcarcinomes multiples ou bilatéraux nécessite une thyroïdectomie totale. Un curage ganglionnaire central est conseillé et l'ablation par  $^{131}\text{I}$  est préconisée pour les formes N1 et Nx.
- En cas de dépassement de la capsule thyroïdienne ou d'embolies lymphatiques et / ou vasculaires ou encore d'adénopathies révélatrices, le traitement est une thyroïdectomie totale, un curage ganglionnaire et une ablation par  $^{131}\text{I}$ .

## VI TRAITEMENTS DES CANCERS DIFFÉRENCIÉS DE LA THYROÏDE

Le traitement préconisé des cancers différenciés de la thyroïde est la thyroïdectomie totale suivie d'une ablation des tissus thyroïdiens résiduels par l'iode radioactif [23], [33], [34].

### 1 Traitement chirurgical

#### 1.1 La thyroïdectomie

Le traitement chirurgical standard est la thyroïdectomie totale. Une thyroïdectomie moins que totale peut être envisagée si le cancer est bien différencié, uni focal, de moins de 1 cm de diamètre sans évidence de métastases ganglionnaires ou à distance et sans antécédent d'irradiations cervicales.

La thyroïdectomie totale permet d'éradiquer les lésions présentes au niveau cervical, de diminuer le risque de rechute locale et de faciliter l'ablation post opératoire par  $^{131}\text{I}$  ainsi que la surveillance des patients. Cette chirurgie peut se compliquer d'une paralysie du nerf récurrent ou d'une hypoparathyroïdie avec une hypocalcémie (1/3 des cas). L'hypoparathyroïdie ne persiste plus de 3 mois que dans 2 % des cas [35].

La pièce chirurgicale est adressée intacte si possible à l'état frais. Dans le cas de goitres multinodulaires, les nodules principaux de chaque lobe et tout nodule d'aspect macroscopique inhabituel doivent être prélevés. Le compte-rendu anatomo-pathologique contient des éléments macroscopiques (la taille, le poids, la situation dans le lobe, la consistance, la teinte, les éventuels remaniements, l'aspect de la capsule, les calcifications éventuelles, la présence d'extensions à distance intra ou extrathyroïdienne, l'aspect du tissu thyroïdien à distance et le nombre de ganglions lymphatiques envahis) et des éléments microscopiques (le type histologique, l'existence ou non d'un contingent peu différencié, la présence ou non d'une capsule intacte ou franchie, des embolies).

Il est possible à ce stade de la prise en charge d'effectuer un examen anatomo-pathologique extemporané. C'est un examen macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé lors de l'intervention chirurgicale. Cet examen n'est justifié que s'il est susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical [36]. Le compte-rendu doit préciser la malignité (et si possible le type histologique) ou la bénignité de la lésion [37].

## 1.2 Le curage ganglionnaire

La microdissection des ganglions lymphatiques par compartiments est réalisée en cas de suspicion de métastases ganglionnaires en pré opératoire ou en per opératoire [38]. La microdissection des ganglions lymphatiques par compartiments augmente la survie des patients à haut risque et diminue les risques de rechutes des patients à faible risque [39].

## 2 Administration post-chirurgicale d'iode radioactif

### 2.1 Intérêts

L'administration d'iode radioactif permet de diminuer le pourcentage de rechute ou de persistance des cancers thyroïdiens différenciés en détruisant les résidus tumoraux ou les métastases ganglionnaires et à distance. Elle facilite la surveillance ultérieure par le dosage sérique de la thyroglobuline en augmentant la spécificité du dosage par destruction des reliquats thyroïdiens normaux. Enfin, Le traitement postopératoire par  $^{131}\text{I}$  permet d'effectuer 1 à 8 jours après une scintigraphie corps entier pour vérifier l'absence de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne. Cette scintigraphie corps entier est plus sensible après l'ablation des reliquats thyroïdiens par de fortes doses d'iode radioactive [23].

### 2.2 Indications

L'ablation par  $^{131}\text{I}$  est indiquée chez les patients à haut risque évolutif. Ce sont des patients qui présentent un ou plusieurs facteurs défavorables (thyroïdectomie incomplète, tumeur de diamètre de plus de 4 cm, histologie particulière de la tumeur, invasion vasculaire et ou lymphatique, présence de métastases à distance). L'administration de  $^{131}\text{I}$  est à discuter chez les patients de moins de 18 ans, lors de la présence de métastases ganglionnaires (nombre, siège, rupture capsulaire), dans un cancer multifocal, dans les formes familiales et lorsque la tumeur est de diamètre compris entre 1 et 4 cm sans métastase. Elle ne sera pas pratiquée lors d'une chirurgie complète d'un cancer différencié d'histologie favorable et de diamètre inférieur à 1 cm, unifocal et sans extension extra-thyroïdienne. Dans ce cas, le taux de rechute est faible (moins de 2 %) et le dosage sérique de la thyroglobuline peut être utilisé comme marqueur tumoral dans le suivi de ces patients [40].

### 2.3 Contre-indications

Les contre-indications absolues à l'utilisation de  $^{131}\text{I}$  sont la grossesse, l'allaitement, une saturation en iode. Les contre-indications relatives sont la dysphagie, la sténose œsophagienne, une gastrite, un ulcère gastroduodéal évolutif, une incontinence urinaire, une insuffisance rénale, une métastase cérébrale, une espérance de vie de moins de 6 mois, une perte d'autonomie.

### 2.4 Modalités de la totalisation isotopique : stimulation par la TSH

#### 2.4.1 Intérêt

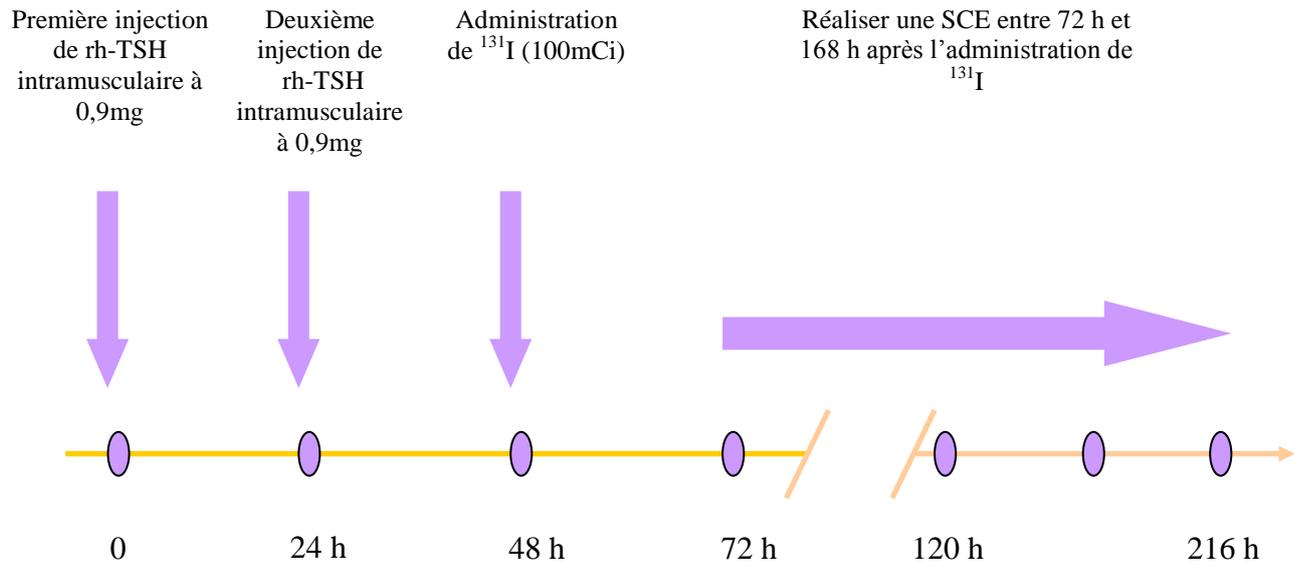
L'augmentation de la TSH circulante favorise la fixation de l'iode radioactive sur les cellules thyroïdiennes et cancéreuses résiduelles. L'ablation par  $^{131}\text{I}$  nécessite une stimulation adéquate par la TSH : la préparation doit assurer une valeur de TSH > 30 mUI/L.

#### 2.4.2 Méthodes de stimulation par la TSH

Il existe 2 possibilités pour augmenter la TSH circulante :

- Le sevrage en hormones thyroïdiennes pendant au moins 3 semaines ou 4 à 5 semaines avec possibilité de relais par la T3 et arrêt de la T3 2 semaines. Le traitement hormonal est réintroduit 2 à 4 jours après l'injection d'iode radioactif. Un prélèvement sanguin est réalisé avant l'administration de l'iode radioactif afin de doser la TSH sérique, la thyroglobuline et les anticorps anti-thyroglobuline sériques ainsi que le dosage de béta hCG sérique chez les patientes en âge de procréer. Le sevrage hormonal engendre chez le patient des signes d'hypothyroïdie qui sont difficiles à supporter sur le plan psychologique et sur le plan physique. Elle nécessite un arrêt des activités professionnelles des patients. Il est possible de réduire ces symptômes par remplacement de la T4 par la T3 pendant 3 semaines suivi de 2 semaines d'arrêt total du traitement hormonal substitutif.
- L'administration de TSH recombinante est autorisée depuis 2005 dans cette indication par l'European Medicine Agency. Le dosage de la TSH sérique est réalisé au moment de l'administration de l'iode radioactif. Le dosage sérique de la thyroglobuline est réalisé 3 jours après la seconde injection de rh-TSH. Une scintigraphie corps entier est réalisée 3 à 7 jours après l'administration de  $^{131}\text{I}$ . La préparation de l'ablation par  $^{131}\text{I}$  par rh-TSH offre une meilleure qualité de vie au patient ce qui permet au patient de maintenir ses activités durant cette période ce qui compense le coût de l'utilisation de cette TSH recombinante [41]. L'utilisation de la TSH recombinante pour préparer à la totalisation des reliquats thyroïdiens et cancéreux par  $^{131}\text{I}$ , permet de diminuer le délai entre la chirurgie et l'administration de l'iode radioactive [33]. Les étapes de totalisation isotopique par l'iode radioactif après administration d'iode radioactif sont reprises dans la figure suivante (Figure n°6).

*Figure n°6 : étapes de totalisation isotopique des reliquats thyroïdiens par l'iode radioactif après administration de rh-TSH*



Il n'a pas été démontré de différence dans le succès de l'ablation par 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  après arrêt du traitement par les hormones thyroïdiennes ou par administration de rh-TSH [28], [43], [23]. Le pourcentage de rechutes après ablation par  $^{131}\text{I}$  et stimulation par rh-TSH ou arrêt du traitement hormonal substitutif est identique à court et moyen terme (<5 ans) [28].

#### 2.4.3 Intérêt du dosage sérique de la thyroglobuline lors de l'ablation par $^{131}\text{I}$

Une valeur sérique indétectable de thyroglobuline à ce moment du suivi est un bon facteur prédictif de l'absence de foyer tumoral [44]. Par contre, une valeur détectable de la concentration sérique en thyroglobuline, peut être due à la persistance de la maladie ou à la production de thyroglobuline par les reliquats thyroïdiens opérés.

### 3 Traitement par L-thyroxine (LT4)

L'hormonothérapie freinatrice se fait par administration de L-thyroxine (Levothyrox®, L-thyroxine) le matin à jeûn à raison de 1,8 à 2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ .

Son intérêt est double :

- Il corrige l'hypothyroïdie liée à la chirurgie.
- Il inhibe la croissance TSH-dépendante des cellules cancéreuses résiduelles en diminuant la concentration sérique en TSH (objectif : TSH = 0,05 mUI/L) [45].

Lorsque le patient est en rémission complète (patient dont la concentration en thyroglobuline sérique reste indétectable après stimulation par rh-TSH et dont l'échographie cervicale ne montre pas d'anomalie à 6-12 mois de suivi), il n'y a plus lieu de maintenir des concentrations sériques faibles en TSH car le risque de rechute est inférieur à 1 %. La dose quotidienne de L-thyroxine administrée peut alors être diminuée pour obtenir une concentration sérique de TSH entre 0,1 et 0,5 mUI/L [46].

## VII SUIVI DES CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE

Le suivi des patients traités initialement pour un cancer différencié est long car les rechutes sont fréquentes et peuvent survenir plusieurs années après le traitement initial : plus de 20 % des rechutes surviennent dans les 10 ans après la prise en charge et entre 10 et 20 % des patients rechutent plus de 10 ans après [8]. L'objectif de cette surveillance est la découverte précoce de maladie résiduelle ou de rechutes afin d'apporter un traitement complémentaire efficace ou d'intensifier le suivi.

### 1 Marqueur tumoral : la thyroglobuline sérique

#### 1.1 Synthèse et structure de la thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la glande thyroïdienne, elle est le support de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et leur forme de stockage dans la glande. Le gène de la thyroglobuline se situe dans la partie distale du bras long du chromosome 8 en position 8 q242-243. Le gène comprend 42 exons, 8307 nucléotides qui codent pour 2748 acides aminés [47]. La thyroglobuline est une glycoprotéine homodimérique de poids moléculaire de 660 KDa. Elle est formée par l'association non covalente de deux sous-unités identiques de 330 KDa chacune. Les motifs hétéropolysaccharidiques représentent approximativement 8 à 10 % du poids moléculaire de la glycoprotéine. Ces motifs N-glucosidiques sont au nombre de 15 à 20. La thyroglobuline est stockée dans la lumière du follicule thyroïdien ou elle constitue 90 % des protéines de la colloïde [48]. L'iodation de la thyroglobuline sur les résidus tyrosyls (115 résidus) s'effectue au pôle apical de la cellule folliculaire ou dans la lumière du follicule. Elle est catalysée au niveau de la membrane apicale, par la thyroïde peroxydase (TPO). La fixation d'un atome d'iode sur un résidu tyrosyl conduit à la mono 3 iodotyrosine (MIT). Un second atome d'iode sur la MIT conduit à la di 3-5 iodotyrosine (DIT). L'iodation de la thyroglobuline est très rapide et est activée par la TSH. Le couplage d'une MIT et d'une DIT donne le 3-5-3' triiodotyrosine. Le couplage de 2 DIT donne la 3-5-3'-5' tétra-iodotyrosine ou thyroxine. La thyroglobuline iodée constitue la forme de mise en réserve des hormones thyroïdiennes. Elle est internalisée par la cellule thyroïdienne pour permettre la libération des hormones thyroïdiennes. Une infime partie de la glycoprotéine est libérée dans la circulation sanguine sous l'effet de la TSH en même temps que les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine et thyroxine). La forme circulante est presque toujours la forme dimérique de la glycoprotéine. La forme circulante est donc presque toujours homogène en masse mais elle présente une hétérogénéité de composition (contenu iodé et résidus glycosylés) qui retentit sur son immunoréactivité. Cette hétérogénéité de composition chimique est accrue dans les cancers différenciés de la thyroïde.

#### 1.2 Concentration sérique de la thyroglobuline

Les concentrations sériques de la thyroglobuline chez une personne avec une fonction thyroïdienne normale s'étendent de 1 à 50 ng/mL [23]. La concentration sérique de thyroglobuline ne connaît pas de variations nyctémérales ni saisonnières. La variation entre les sexes est minime. La demi-vie sérique de la thyroglobuline est en moyenne de 2,7 jours. La concentration sérique en thyroglobuline est augmentée par les œstrogènes (les valeurs sériques sont plus élevées chez la femme enceinte surtout en fin de grossesse) et par la ponction à l'aiguille fine. La concentration sérique en thyroglobuline augmente dans les jours qui suivent la naissance en

parallèle avec le pic de TSH, puis les concentrations en thyroglobuline chutent rapidement dans les jours suivant pour diminuer de manière plus progressive tout au long de l'enfance. La concentration de l'adulte est atteinte à la puberté.

### 1.3 Dosage de la thyroglobuline sérique

Le dosage de la thyroglobuline sérique est inutile dans le diagnostic des cancers différenciés de la thyroïde car cette glycoprotéine est produite à la fois par les thyrocytes et les cellules cancéreuses d'origine thyroïdienne. La thyroglobuline est, par contre, le marqueur tumoral essentiel dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde sous réserve d'avoir réalisé une thyroïdectomie totale associée ou non à l'administration d'iode radioactif à dose ablative. Il s'agit alors d'un marqueur spécifique dont le dosage peut présenter des contraintes et des problèmes préanalytiques.

#### 1.3.1 La sensibilité fonctionnelle

La sensibilité fonctionnelle doit être basse pour rendre la méthode la plus sensible possible afin de déceler au mieux les résidus thyroïdiens. Elle doit être inférieure à 1ng/mL pour être utilisable pour le suivi des patients et doit être établie sur une période de 6 mois au minimum: délais minimum entre 2 dosages de la thyroglobuline dans le suivi des patients traités [50]. En deçà de la sensibilité fonctionnelle, la précision du dosage est médiocre ( $CV > 20\%$ ). Le suivi des patients consiste à réaliser de façon successive des dosages sériques de la thyroglobuline; des variations de concentrations dues au seul manque de précision des dosages dans les très faibles valeurs pourraient être interprétées comme une évolution clinique du cancer.

#### 1.3.2 La prévalence des auto-anticorps anti-thyroglobuline :

La thyroglobuline est une protéine fortement antigénique ce qui explique la fréquence importante des auto-anticorps circulants anti-Thyroglobuline. La molécule exprime au moins 40 déterminants antigéniques. La prévalence des auto-anticorps anti-thyroglobuline est 3 fois plus importante chez les patients ayant un cancer différencié de la thyroïde que dans la population générale (25 % versus 10 %). L'utilisation d'anticorps monoclonaux pour le dosage de la thyroglobuline sérique a permis de diminuer sans l'exclure l'interférence des auto-anticorps anti-thyroglobuline. Le test de recouvrement peut être utilisé pour détecter une interférence des anticorps anti thyroglobuline. Ce test correspond à un dosage de la thyroglobuline d'un sérum surchargé par une quantité connue de thyroglobuline. Un taux de récupération normal doit se situer entre 80 et 120 %. Ce test n'a pas une fiabilité absolue et il a été démontré l'absence de corrélation entre la présence ou non d'auto-anticorps anti-thyroglobuline et les valeurs de pourcentage de récupération [51]. Aucune méthode de dosage sérique de la thyroglobuline ne peut prétendre à l'heure actuelle être sans interférence vis-à-vis des auto-anticorps anti thyroglobuline. Ainsi tous les dosages de la thyroglobuline sérique seront associés à un dosage des anticorps anti-thyroglobuline [52]. Lorsque la recherche d'anticorps anti-thyroglobuline est positive, le résultat du dosage sérique de la thyroglobuline, surtout s'il est inférieur à la valeur seuil est ininterprétable car les anticorps peuvent induire une sous-estimation des valeurs sériques de thyroglobuline et donner des valeurs faussement négatives de ce dosage [53], [52]. Une discordance entre les valeurs d'auto-anticorps et de la thyroglobuline doit toujours alerter le clinicien. La persistance d'anticorps en regard d'une thyroglobuline indétectable peut être considérée par certains endocrinologues comme indicateur de persistance de la maladie [52].

### 1.3.3 La standardisation

La standardisation par un standard européen de référence CRM 457 est possible depuis 1994 [54]. Il a permis de diminuer sans les supprimer les variabilités inter méthodes [55]. Ces variations sont dues également à la spécificité et à l'affinité de l'anticorps primaire pour la thyroglobuline et à la différence de matrice utilisée par les manufacturiers. Il est alors conseillé de réaliser le suivi des patients dans le même laboratoire.

### 1.3.4 Dosage de la thyroglobuline sérique après stimulation par la TSH

La stimulation par la TSH améliore la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage sérique de la thyroglobuline sans diminuer la spécificité du dosage [23]. L'objectif est d'obtenir une valeur de la TSH sérique de plus de 30 ng/mL afin d'optimiser la détection de rechute ou de persistance de tissu cancéreux par le dosage de la thyroglobuline ou la scintigraphie [56]. En effet, plus de 20 % des patients présentant une rechute du cancer ou du tissu cancéreux résiduels ont une valeur de thyroglobuline sérique indétectable sous L-thyroxine [57].

Une augmentation de TSH sérique peut être obtenue de 2 façons différentes ; 1) par arrêt du traitement hormonal substitutif pendant 3 à 5 semaines afin d'augmenter les concentrations sériques de TSH endogène par annulation du rétrocontrôle négatif. Ce test a pour inconvénient de provoquer des symptômes gênant d'hypothyroïdie chez les patients et 2) par injection intramusculaire de TSH recombinante à la concentration de 0,9 mg sur deux jours. Ce test est utilisable en France dans le suivi des patients thyroïdectomisés depuis 2000. Les effets indésirables sont rares et apparaissent sous formes de céphalées, nausées, fatigue [58].

## 2 La scintigraphie corps entier

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale fondée sur la capacité des cellules thyroïdiennes saines ou cancéreuses à capter l'iode radioactif et dont le rayonnement gamma est détecté par des  $\gamma$  caméras. La stimulation par rh-TSH ou l'arrêt du traitement hormonal par la thyroxine améliore la sensibilité de la technique.

### 2.1 La scintigraphie post-thérapeutique

La scintigraphie post-thérapeutique est réalisée 1 à 8 jours après l'ablation par 30 à 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ . Elle a pour objectif de déceler des reliquats cervicaux ou d'éventuelles métastases loco-régionales.

### 2.2 La scintigraphie dans le suivi

La scintigraphie diagnostique pratiquée dans le cadre du suivi de ces patients est réalisée avec une activité de 2 à 5 mCi de  $^{131}\text{I}$ .

## 3 L'échographie cervicale

C'est une technique plus sensible que la palpation pour la détection de maladie persistante ou de rechute au niveau cervical dans le suivi des patients après le traitement initial. Cependant c'est un examen opérateur dépendant qui nécessite une période d'apprentissage. Elle permet de détecter des ganglions de 2 ou 3 mm de diamètre. Si le ganglion a un diamètre de plus de 5 mm, il est utile de réaliser une cytoponction à l'aiguille fine. Si le ganglion a un diamètre de moins de 5 mm, il ne justifie qu'une description et un contrôle périodique par échographie.

L'association d'un dosage de la thyroglobuline après stimulation et d'une échographie du cou semble être la combinaison la plus sensible dans la détection de persistance ou de récurrence de la maladie [46].

#### 4 Tomographie d'émission de positons (TEP)

Les cancers différenciés de la thyroïde présentent une avidité moindre au 18F-FDG rendant leur exploration par cette technique moins sensible. Cependant, cette technique est reconnue comme intéressante dans les suspicions de récidives de cancers différenciés de la thyroïde en cas de scintigraphie à l'iode radioactif négative et d'élévation des marqueurs (Tg ou anticorps anti-thyroglobuline). L'objectif final est de guider une éventuelle reprise chirurgicale [59]. Le traceur utilisé est le 18-FDG, analogue du glucose marqué par un émetteur de positons, le fluor 18. La fixation n'est pas spécifique du cancer de la thyroïde et des lésions inflammatoires ou infectieuses ou des granulomatoses captent aussi le FDG de façon intense. Cette technique ne permet pas de visualiser des tumeurs de moins de 5 mm. La qualité de la détection dépend de l'avidité de la tumeur pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal délimitées fixent davantage que les tumeurs bien différenciées. L'intérêt de la TEP-FDG repose sur la mise en évidence de lésions cervicales ou extra-cervicales lorsqu'il existe une élévation de la thyroglobuline sérique et lorsque la scintigraphie après injection d'<sup>131</sup>I est négative. La sensibilité de la TEP-FDG peut être augmentée lorsqu'elle est pratiquée après stimulation par la rh-TSH [60], [61]. Elle est utilisée dans un but pronostique lorsque le cancer est révélé par des métastases ou au décours de la thyroïdectomie totale.

#### 5 Les étapes du suivi

##### 5.1 Patient ayant subi une lobectomie ou une thyroïdectomie totale sans ablation par <sup>131</sup>I

Le risque de rechute ou de persistance de la maladie est très faible (moins de 1 % à 10 ans). Le suivi consiste en un dosage sérique périodique de la thyroglobuline pendant le traitement par la L-thyroxine associé à une échographie cervicale ce qui permet de réduire le coût de suivi de ces patients [7].

##### 5.2 Suivi à 3 mois du traitement chirurgical et de l'ablation par <sup>131</sup>I

Il permet de vérifier l'équilibre hormonal sous traitement par la thyroxine. Le dosage de la thyroglobuline sérique ne doit pas être réalisé moins de 3 mois après le traitement initial car la thyroglobuline sérique peut rester détectable quelques mois après la chirurgie ou le traitement par l'iode radioactif. Le suivi à 3 mois comprend : les dosages sériques de la TSH et de L-thyroxine, un examen clinique et une échographie cervicale [62]. A ce stade un dosage de TSH < 0,1mUI/L et des concentrations de L-thyroxine normaux indiquent que le traitement est adapté [46].

##### 5.3 Suivi à 6 ou 12 mois du traitement chirurgical et de l'ablation par <sup>131</sup>I

Il permet de vérifier l'état de la maladie. Le consensus retenu pour le suivi des cancers différenciés de la thyroïde est la combinaison du dosage de la thyroglobuline après stimulation par TSH recombinante ou arrêt des hormones thyroïdiennes associé à l'échographie cervicale. Cette association possède la meilleure sensibilité pour détecter un résidu tumoral chez les patients à faible risque de rechute. La détection précoce de ces résidus de

thyroïde aussi bien cancéreux que tissus sains présume de l'évolution à long terme. La fréquence est discutée ; la sensibilité du test est augmentée par la répétition du test (1 fois par an semble être une bonne fréquence).

La surveillance à 12 mois comprend :

- Un dosage sérique de la thyroglobuline après stimulation par TSH recombinante

Le choix d'un seuil empirique de 2 ng/ml comme valeur sérique de thyroglobuline après stimulation est basé sur diverses études qui montrent un lien entre un reliquat de tissu cancéreux et la valeur sérique de thyroglobuline après stimulation [63].

- Une échographie cervicale. En effet, les rechutes des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et notamment de type papillaire, sont des métastases ganglionnaires cervicales [64].

#### 5.4 Suivi à long terme

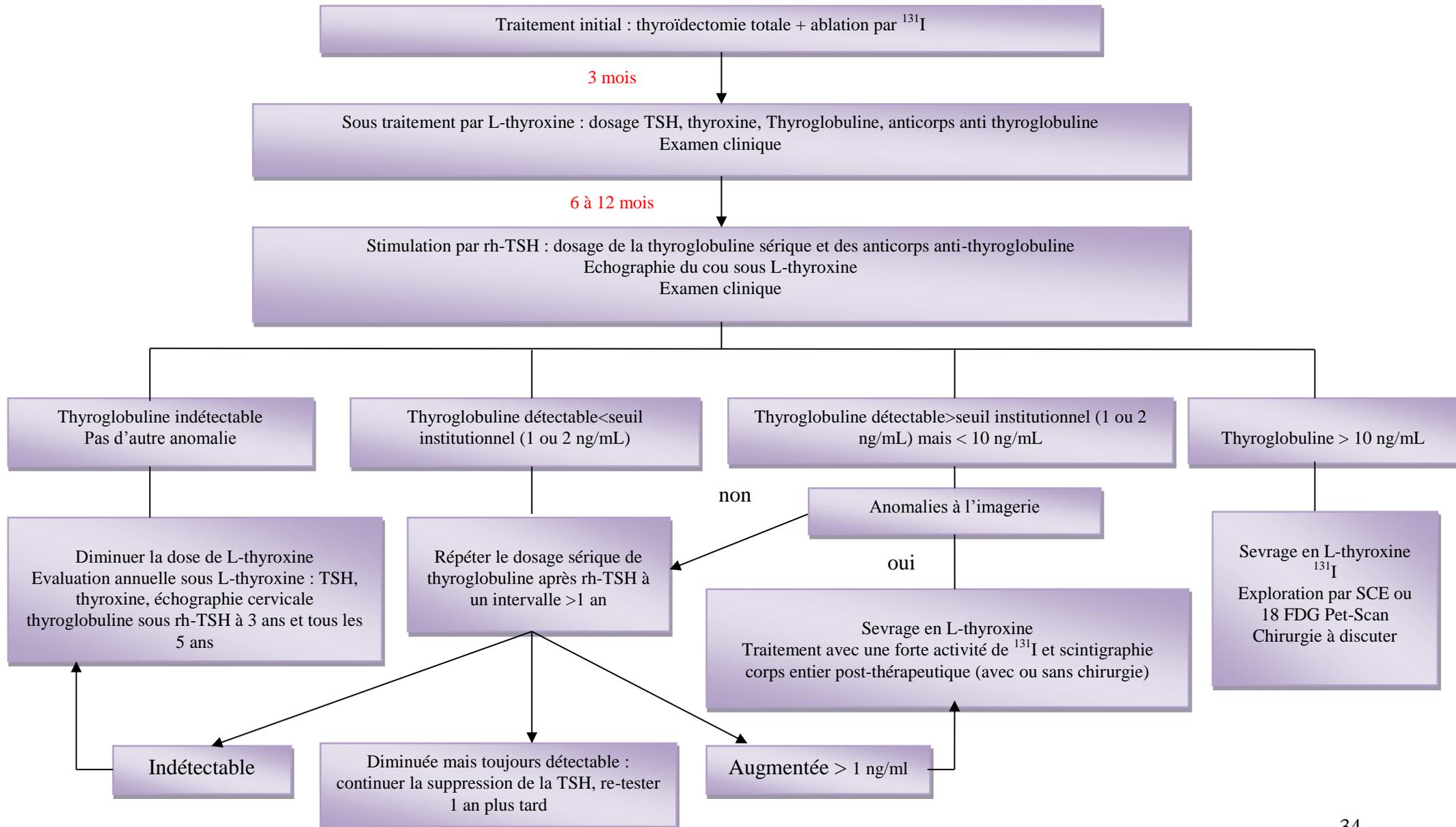
Le suivi à long terme dépend des résultats des examens effectués 6 à 12 mois après le traitement initial.

- Dosage sérique de la thyroglobuline stimulée indétectable et absence d'anomalie à l'échographie cervicale : le patient est considéré comme guéri. Le traitement par L-thyroxine peut être diminué et le suivi consiste en un dosage annuel sous L-thyroxine de la TSH, la thyroxine, la thyroglobuline, les anticorps anti thyroglobuline et une échographie cervicale par an.
- Dosage de la thyroglobuline après stimulation par la TSH inférieur au seuil de 1 ou 2 ng/mL : les patients sont considérés comme à faible risque de rechute. Ils peuvent alors être suivis par un dosage tous les 6 mois à 1 an de thyroglobuline après stimulation par la TSH [65], [7].
- Dosage sérique de la thyroglobuline supérieur à 1 ou 2 ng/mL 72 heures après la deuxième injection de TSH recombinante : en faveur d'un parenchyme thyroïdien résiduel ou tumoral. Il est nécessaire de renouveler le dosage de la thyroglobuline après stimulation par la TSH 6 mois après car l'augmentation des concentrations de la thyroglobuline a une meilleure valeur prédictive que la seule valeur de dosage de la thyroglobuline à 6-12 mois [66].
- Dosage supérieur à 10 ng/mL (valeur seuil pour le traitement des rechutes ou des résidus de cancer thyroïdien) [67]. Il est utile de réaliser une nouvelle dose de  $^{131}\text{I}$  à 100 mCi associée à une imagerie (scintigraphie corps entier) : en cas de présence de tissu thyroïdien résiduel ou de métastases, de nouvelles doses d'iode radioactive ou une reprise chirurgicale sont envisageables.

Le suivi des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et traités par thyroïdectomie totale et une dose ablative d'iode radioactive est repris dans l'arbre décisionnel suivant (Figure n°7).

# GENERALITES

Figure n° 7 : suivi des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et traités par thyroïdectomie totale et une dose ablative d'iode radioactif [23].



## VIII TRAITEMENT DES RECHUTES

Les récurrences peuvent être locorégionales ou à distance. Des rémissions complètes sont obtenues dans environ 60 % des cas de récurrences cervicales et 30 % des cas de métastases à distance. Le traitement initial et le suivi des patients sont essentiels car les chances de rémissions complètes sont augmentées lorsque la masse tumorale est de petite taille et donc décelée précocement.

Les récurrences locorégionales se situent plus précisément au niveau des chaînes ganglionnaires ou de la loge thyroïdienne. La localisation de la tumeur est réalisée le plus souvent par échographie. Le traitement de ces formes de récurrences est chirurgical après évaluation du risque de morbidité et du bénéfice attendu. Une dose thérapeutique de  $^{131}\text{I}$  est indiquée en cas de persistance de la fixation.

Les métastases pulmonaires se traitent par l'administration d'activités de  $^{131}\text{I}$  entre 100 et 200 mCi tous les 4 à 12 mois les 2 premières années puis à intervalle plus long par la suite. Il n'y a pas d'activité cumulée maximale recommandée.

Les métastases osseuses doivent être éradiquées ou réduites et consolidées par abord chirurgical. L'administration d'  $^{131}\text{I}$  sera effectuée si la métastase est fixante.

Les métastases cérébrales sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement est l'exérèse de la tumeur si cela est possible. Une administration de  $^{131}\text{I}$  peut suivre la chirurgie.

# OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le pronostic des cancers différenciés de la thyroïde est bon avec une survie à 10 ans de 80 à 95 % [6], [7]. Cependant les récidives ou les persistance de reliquats de tissus cancéreux après le traitement primaire sont fréquentes. Les patients sont donc suivis tout au long de leur vie à l'aide de techniques d'imagerie médicale et du dosage de la thyroglobuline sérique. Il est clairement démontré que la stimulation par la TSH augmente la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage de la thyroglobuline dans le suivi des patients thyroïdectomisés. Pour réaliser cette stimulation, l'endocrinologue peut avoir recours à l'injection de TSH recombinante ou imposer un arrêt dans le traitement hormonal substitutif du patient afin d'augmenter in vivo la TSH (défreinage).

Le principal objectif de cette étude est de comparer la stimulation de la sécrétion de thyroglobuline par le défreinage et par l'injection de TSH recombinante.

Dans la littérature, 2 valeurs seuils sont retenues pour le dosage de la thyroglobuline stimulées par la TSH endogène et exogène. La seconde partie de l'étude consiste à comparer la sensibilité et la spécificité de ces 2 valeurs seuils dans la détection des rechutes ou des persistance de tissus thyroïdiens cancéreux dans la population de patients traités et suivis au CHU de Nantes entre Janvier 2001 et Décembre 2008.

# MATERIEL ET METHODES

L'étude est réalisée à l'aide des données de patients ayant bénéficiés d'au moins un dosage de thyroglobuline sérique entre Janvier 2001 et Décembre 2008 au CHU de Nantes. Les patients ont été sélectionnés à partir de l'étude des dossiers cliniques, du service de médecine nucléaire du CHU de Nantes. L'étude est rétrospective.

### I PREMIER OBJECTIF : COMPARAISON DES VALEURS DE DOSAGE DE THYROGLOBULINE APRES STIMULATION PAR LA TSH ENDOGENE ET LA TSH EXOGENE

#### 1 Critères d'inclusion dans l'étude

Ce sont des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde de type histologique papillaire ou folliculaire traités par thyroïdectomie totale associée ou non à un curage ganglionnaire. L'acte chirurgical est suivi d'une totalisation isotopique de tissus thyroïdiens cancéreux et sains résiduels par 100 mCi d'<sup>131</sup>I. L'ablation est associée à une scintigraphie corps entier. Après le traitement initial, les patients sont suivis par le dosage de la thyroglobuline sérique après stimulation par injection de TSH recombinante. Ce dosage est associé à une scintigraphie corps entier afin de détecter des persistances de tissus thyroïdiens sains ou cancéreux ou la réapparition de tissu cancéreux (rechutes). En cas de valeur de thyroglobuline sérique stimulée élevée (>2 ng/mL) et/ou la présence d'anomalies lors de la scintigraphie après 4 à 5 mCi d'<sup>131</sup>I, le patient peut bénéficier d'une irathérapie, dans un but thérapeutique, par l'iode radioactif à la dose de 100 mCi. Les patients retenus pour cette étude sont les patients ayant bénéficiés dans l'ordre, d'un dosage de la thyroglobuline sérique et d'une scintigraphie à 4 ou 5 mCi après stimulation par la TSH exogène puis d'un dosage sérique de la thyroglobuline associée à une scintigraphie après arrêt du traitement hormonal par L-thyroxine avec une dose d'iode radioactif de 100 mCi.

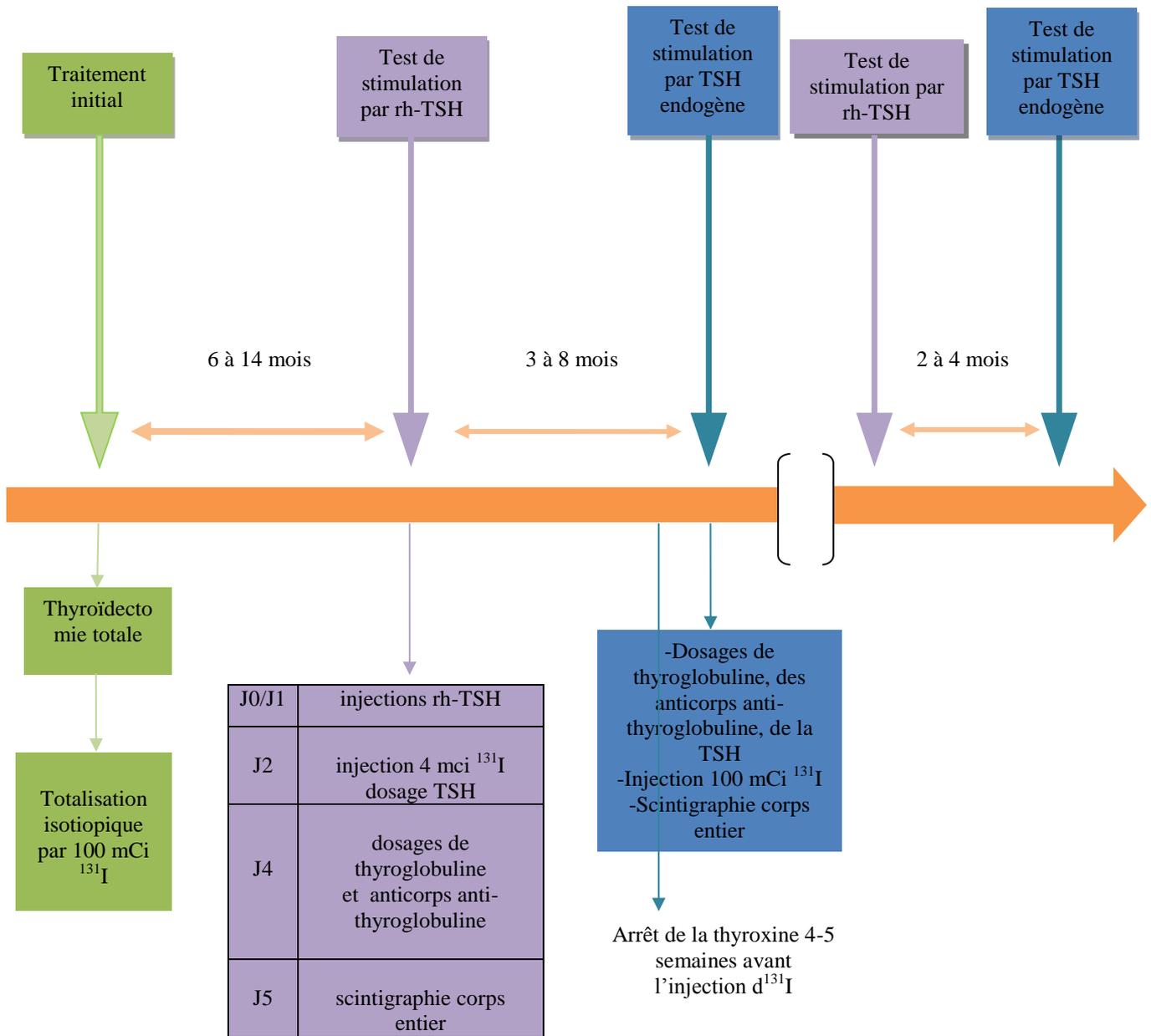
L'étude du dossier clinique a permis de recueillir les paramètres suivants :

- L'âge du patient au moment de la prise en charge chirurgicale de sa pathologie thyroïdienne.
- Le type de cancer différencié de la thyroïde.
- Le sexe du patient.
- La taille (en millimètre) de la tumeur principale lors de la prise en charge chirurgicale de la pathologie thyroïdienne.
- La réalisation ou non d'un curage ganglionnaire lors du traitement chirurgical initial.
- La présence de métastases loco-régionales lors du traitement initial.
- Les valeurs des dosages sériques de la thyroglobuline et de la TSH lors des tests de stimulation par la rh-TSH.
- Les valeurs des dosages sériques de la thyroglobuline et de la TSH lors des tests de stimulation après arrêt du traitement par les hormones thyroïdiennes
- Les valeurs des dosages sériques de la thyroglobuline et de la TSH lors des irradiations par 100 mCi d'<sup>131</sup>I.
- Le temps écoulé (en mois) entre une stimulation utilisant la rh-TSH et un défreinage. Dans le suivi des patients thyroïdectomisés, un contrôle par un test de stimulation par TSH (endogène ou exogène) est réalisé tous les 6 à 12 mois. Dans cette étude, seuls les patients ayant un

intervalle de moins de 1 an entre les 2 tests ont été retenus afin de pouvoir comparer les valeurs des dosages de la thyroglobuline sérique obtenues lors des 2 tests.

- Les résultats des scintigraphies corps entier à 4 ou 100 mCi respectivement effectuées au moment des tests de stimulation par la TSH exogène ou endogène et le(s) traitement(s) ablatif(s) par 100 mCi d'iode radioactif.
- Les valeurs des dosages sériques des anticorps anti-thyroglobuline ; dosages associés à tous les dosages sériques de la thyroglobuline.

Figure n°8: protocole de prise en charge des patients retenus pour l'étude



### 2 Critères d'exclusion de l'étude

Les patients non retenus pour cette étude sont :

- Les patients ayant subi une lobectomie thyroïdienne ou une thyroïdectomie subtotale. Le suivi des rechutes ou de la persistance de la pathologie cancéreuse par le dosage sérique de la thyroglobuline est alors difficile.
- Les patients non opérés de leurs nodules thyroïdiens.
- Les patients n'ayant pas subis d'ablation radioactive par 100 mCi de <sup>131</sup>I après le traitement chirurgical lors du traitement initial du cancer différencié de la thyroïde.
- Les patients sécrétant des anticorps anti-thyroglobuline rendant le dosage de la thyroglobuline ininterprétable [53].
- Les patients n'ayant pas bénéficié d'un dosage de thyroglobuline après stimulation par la TSH exogène suivi dans les douze mois d'un dosage de thyroglobuline stimulée par défreinage.
- Les patients ayant bénéficiés du traitement initial au CHU de Nantes mais non suivis par le service de médecine nucléaire du CHU de Nantes.

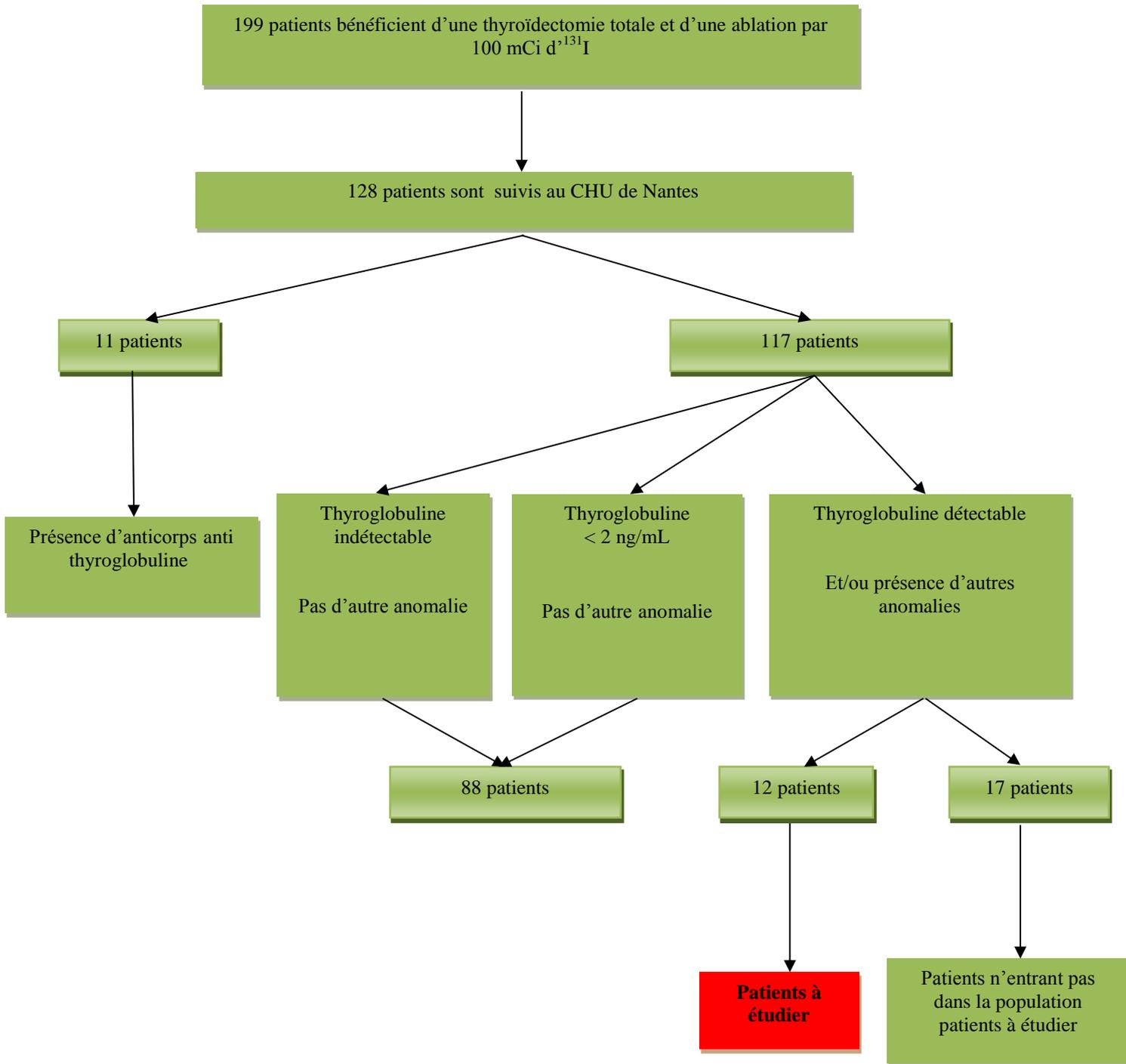
### 3 Profil des patients

199 patients ont bénéficié d'un traitement initial (thyroïdectomie et ablation par <sup>131</sup>I) de leur cancer différencié de la thyroïde entre Janvier 2001 et Décembre 2008 au CHU de Nantes. Sur ces 199 patients, 128 (64,3 %) patients sont suivis au CHU de Nantes après le traitement initial. Sur ces 128 patients, 11 (8,6 %) patients sécrètent des anticorps anti thyroglobuline, 88 (68,7 %) patients présentent dans leur premier test de suivi un dosage de thyroglobuline stimulée indétectable ou inférieur à 2 ng/mL et pas d'anomalie des examens d'imagerie médicale. Ces patients sont suivis par des dosages réguliers de thyroglobuline stimulée par injection de rh-TSH et sont exclus de l'étude. 29 (22,6 %) patients présentent lors de leur premier test de suivi, un dosage de thyroglobuline stimulée de plus de 2 ng/mL et/ou des anomalies des examens d'imagerie médicale :

- 17 de ces patients subissent de nouvelles ablations par 100 mCi de <sup>131</sup>I non précédées de test de stimulation par la rh-TSH.
- Les 12 patients restant constituent la population à étudier.

Douze patients ont été sélectionnés. Deux patients ont présenté deux épisodes analysables (figure n° 9)

Figure n°9: étapes de sélection des patients de l'étude.



### II DEUXIEME OBJECTIF : COMPARAISON DES VALEURS SEUILS RETENUES POUR LE DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE STIMULEE

#### 1 Critères d'inclusion dans l'étude

La population est constituée de patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde de type papillaire ou folliculaire. Ils ont tous été traités initialement entre Janvier 2001 et Décembre 2008, au CHU de Nantes, par une thyroïdectomie totale avec ou sans curage ganglionnaire suivie d'une dose ablative d'iode radioactif. Ils subissent en guise de contrôle un test de stimulation sous TSH exogène ou endogène dans les 2 ans qui suivent le traitement primaire. Cette stimulation est associée à une scintigraphie avec de l'iode radioactif à la dose de 4 mCi à 5 mCi.

#### 2 Critères d'exclusion de l'étude

Les patients exclus de cette étude ont subi une lobectomie, une thyroïdectomie subtotale ou n'ont pas été opérés de leurs nodules thyroïdiens. Ce sont également les patients qui ont subis une thyroïdectomie totale non suivis par une dose ablative par l'iode radioactif.

#### 3 Profil des patients

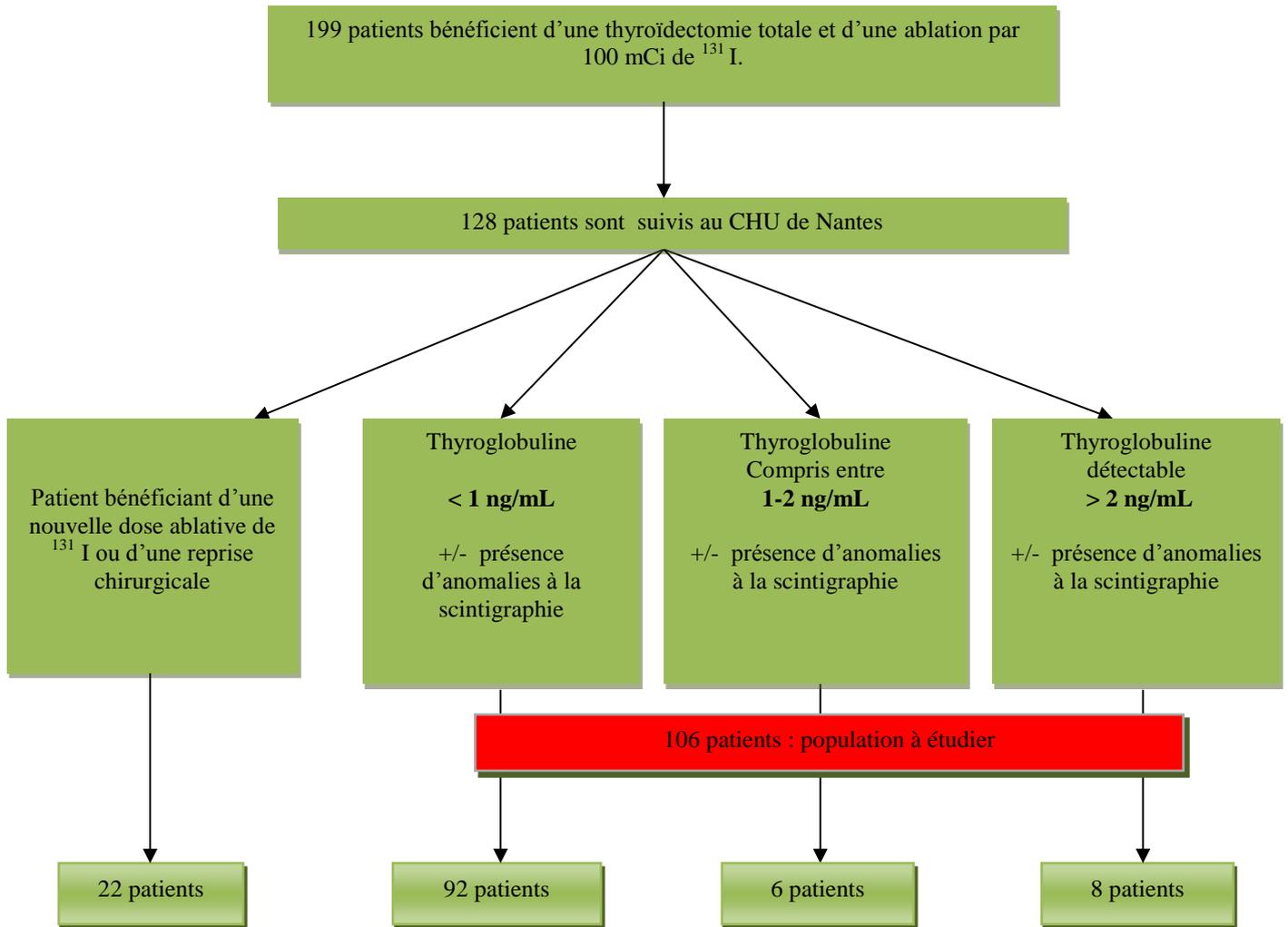
199 (46,5 %) patients bénéficient d'un traitement initial (chirurgie et ablation par 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ ) de leur cancer différencié de la thyroïde entre Janvier 2001 et Décembre 2008 au CHU de Nantes. Sur ces 199 patients, 128 (64,3 %) patients sont suivis au CHU de Nantes après le traitement initial de leur cancer différencié de la thyroïde.

Sur ces 128 patients :

- 22 patients subissent après le traitement initial une nouvelle dose ablative d' $^{131}\text{I}$  ou une reprise chirurgicale sans dosage de la thyroglobuline stimulée entre temps.
- 106 patients constituent la population de cette étude et sont répartis en fonction de la valeur seuil choisie pour le dosage de thyroglobuline stimulée.

La répartition des patients de la population est décrite dans l'organigramme suivant (Figure n° 10) selon la valeur seuil de dosage de thyroglobuline stimulée choisie :

*Figure n°10 : répartition des patients en fonction des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée lors du premier test de stimulation par rh-TSH ou arrêt du traitement par les hormones thyroïdiennes.*



### III TESTS STATISTIQUES UTILISES DANS LES ETUDES

Les tests statistiques utilisés sont non paramétriques. Le test de Mann-Whitney permet de comparer les valeurs de dosage de la thyroglobuline, de la TSH et la taille de la tumeur principale entre la population témoin et de la population à étudier. Le test non paramétrique de Wilcoxon permet de comparer les valeurs de dosage de la thyroglobuline et de la TSH entre les deux tests de stimulation au sein de la population à étudier. Dans un troisième temps le test du  $\text{Chi}^2$  va permettre la recherche d'un lien entre les images observées à la scintigraphie et le dosage sérique de la thyroglobuline réalisé en parallèle. Le logiciel statistique est XLSTAT. Les résultats sont considérés comme étant significatifs pour un  $p < 0,05$ .

# RESULTATS

L'âge moyen des patients de notre étude lors de la prise en charge de leur cancer thyroïdien est de  $46,08 \pm 16,65$  ans. La population est constituée de 9 femmes (75 %) pour 3 hommes (25 %). Tous les patients sont atteints d'un cancer thyroïdien de type papillaire. La taille moyenne de la tumeur principale est de  $15,16 \pm 6,23$  mm. Seul un patient (8,33 %) est atteint par une tumeur de moins de 10 mm. Lors de la prise en charge chirurgicale, 10 patients (83,33 %) subissent un curage ganglionnaire. 4 curages ganglionnaires (40 %) révèlent la présence de métastases loco-régionales.

## I COMPARAISON DES VALEURS DE TSH SERIQUE LORS DES 2 TESTS DE STIMULATION DANS LA POPULATION

*Tableau n° 5: comparaison des valeurs de dosage de TSH lors des 2 tests de stimulation.*

Protocoles de stimulation	n	TSH > 100 n %	TSH < 100 n %	Moyenne (mUI/L) +/- Ecart-type (mUI/L) pour TSH<100 mUI/L
rh-TSH	14	10 (71)	4 (28)	71,86 +/-14,5
Arrêt du Traitement hormonal	14	4 (28)	10 (71)	63,08 +/- 14,4

Dans 10 cas sur 14 les valeurs de TSH sont supérieures à 100 mUI/L après une stimulation par la TSH exogène. Dans les 4 autres cas, la valeur moyenne de TSH après injection de rh-TSH est de  $71,96 \pm 14,55$  mUI/L. Lors du test de stimulation par la TSH endogène, les valeurs de TSH sont supérieures à 100 mUI/L dans 4 cas sur 14. La valeur moyenne de la TSH dans les 10 autre cas est de  $63,08 \pm 14,39$  mUI/L. Les valeurs de TSH sérique sont différentes après arrêt du traitement hormonal substitutif et la stimulation par rh-TSH. Les valeurs de TSH après injection de rh-TSH sont supérieures à celles obtenues lors des tests de stimulation par arrêt du traitement hormonal substitutif.

## II COMPARAISON DES VALEURS DE DOSAGE DE THYROGLOBULINE STIMULEE SOIT PAR rh-TSH SOIT PAR TSH ENDOGENE

### 1 Résultats

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau suivant :

#### Légende du tableau :

P : scintigraphie révélant des foyers de fixation de l'iode radioactif pouvant correspondre à des reliquats de tissus thyroïdiens sains ou cancéreux.

B : scintigraphie blanche : pas de foyer de fixation anormal de l'iode radioactif lors de la scintigraphie.

## RESULTATS

*Tableau n°6 : caractéristiques de la population de notre étude.*

Identifiant patient		BT1	BT2	BS	CA	DDA	DF	LC	LCH	LG	MM	MJ	PF1	PF2	ZJ
Age (ans)		32		34	35	48	44	43	55	82	35	71	25		49
Sexe (F /M)		F		F	F	M	F	F	F	F	F	F	M		M
Curage ganglionnaire lors du traitement initial		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui		Oui
Métastases loco- régionales lors du traitement initial		Oui		Oui	Non	Non	Oui	Non	/	Non	/	Non	Oui		Non
Taille tumeur principale (mm)		12		17	10	25	10	14	8	25	12	24	10		15
Injection de rh-TSH	TSH (mUI/L)	89,04	>100	54,82	77	>100	>100	67	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	Tg (ng /mL)	7,8	0,8	3,5	4,3	0,7	2,2	0,3	1,3	4,6	4,2	0,2	3,3	1,7	1,2
	Scinti-graphie 4 mCi	P	P	P	P	P	P	P	P	P	B	B	P	P	P
Temps entre les 2 tests (mois)		3	4	4	3	8	3	2	5	8	4	8	3	2	4
Arrêt du traitement hormonal	TSH (mUI/L)	80,84	79,5	38,04	57,71	>100	66	>100	>100	70	52,8	78	>100	47,9	60
	Tg (ng /mL)	17,7	2,8	9,9	4,5	1,6	9	1,1	4,5	13,8	19,3	0,2	26,1	5,6	1,3
	Scinti-graphie	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	B	P	P	P

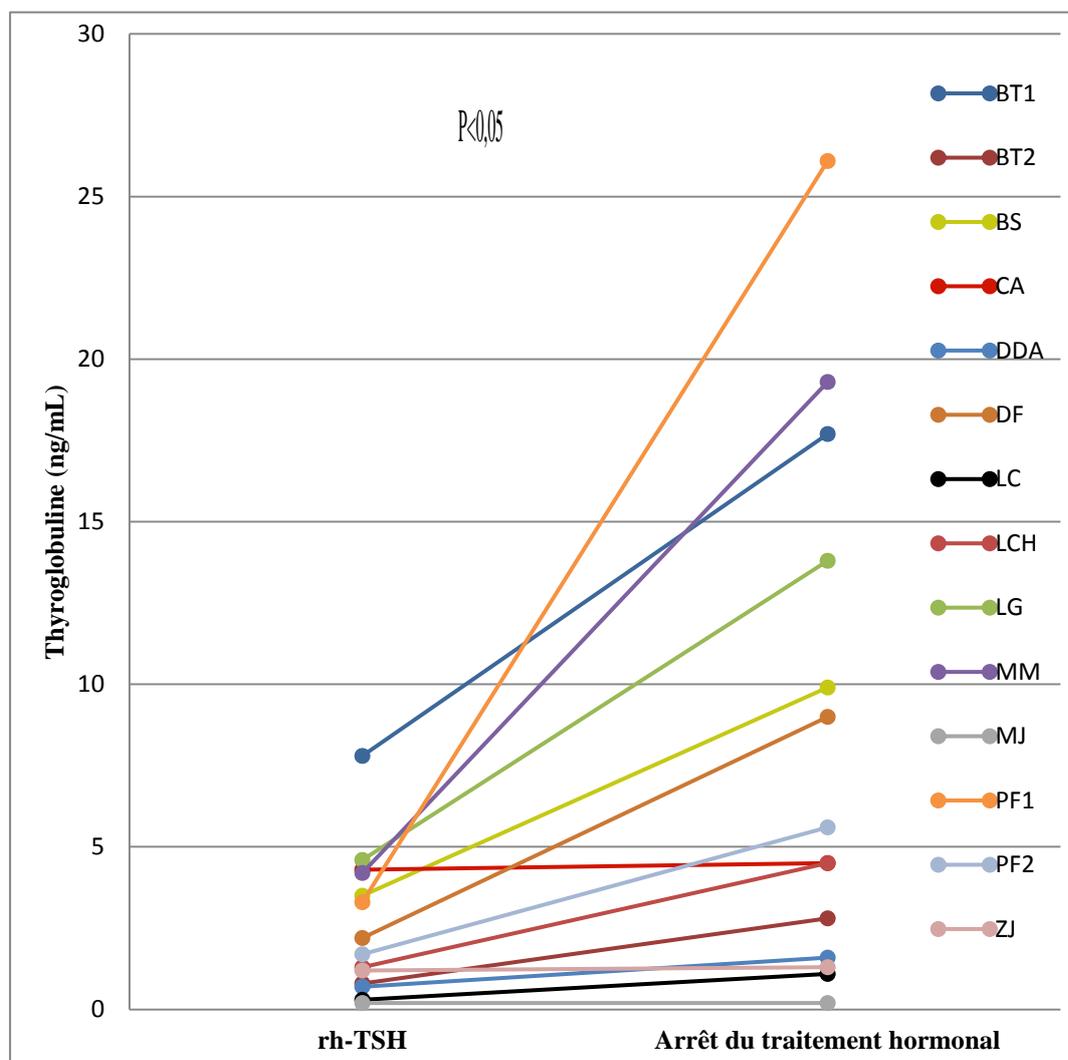
Lors du test par injection de rh-TSH, la valeur moyenne de thyroglobuline est de  $2,58 \pm 2,15$  ng/mL. Dans 7 cas sur 14 (50 %), le pic de concentration en thyroglobuline sérique est supérieur au seuil de 2 ng/mL avec des valeurs allant de 2,2 à 7,8 ng/mL. La scintigraphie corps entier réalisée au moment de ce test révèle la présence d'au moins un foyer de fixation anormale de l'isotope dans 12 cas (85,71 %).

Lors du défreinage, la valeur moyenne de thyroglobuline est de  $8,38 \pm 8,02$  ng/mL. Dans 10 cas sur 14 (71,43 %) la valeur de dosage de la thyroglobuline est supérieure au seuil de 2 ng/mL avec des valeurs allant de 2,8 à 26,1 ng/mL. La scintigraphie corps entier réalisée lors du défreinage révèle la présence d'au moins un foyer de fixation anormale de l'isotope dans 13 cas (92,85 %).

Dans notre étude, les 2 tests de stimulation par TSH sont espacés en moyenne de  $4,35 \pm 2,13$  mois.

2 Comparaison des valeurs de thyroglobuline stimulée dans la population

*Figure n°11: valeurs de dosage de la thyroglobuline sérique (ng/mL) après injections de rh-TSH et après arrêt du traitement hormonal*



Les valeurs de thyroglobuline sérique sont différentes après arrêt du traitement hormonal substitutif et stimulation par rh-TSH. Dans 13 cas sur 14 (92,85 %) les valeurs de dosage de thyroglobuline sérique après arrêt du traitement hormonal substitutif sont supérieures à celles obtenues après injection de rh-TSH. Dans 1 cas sur 14 (7,15 %) les valeurs de thyroglobuline sériques sont identiques lors des 2 tests de stimulation.

*Tableau n°7: lien entre les concentrations en thyroglobuline après stimulation par rh-TSH et après arrêt du traitement hormonal dans la population de l'étude.*

		Arrêt du traitement hormonal	
		Thyroglobuline < 2 ng/mL	Thyroglobuline >2 ng/mL
Rh-TSH	Thyroglobuline < 2 ng/mL	4 (28,57 %)	<b>3</b> <b>(21,43 %)</b>
	Thyroglobuline >2 ng/mL	0 (0 %)	7 (50 %)

La valeur seuil du dosage sérique de la thyroglobuline stimulée retenue pour notre étude est de 2 ng/mL.

Sur les 14 cas de la population à étudier :

- 4 cas (28,57 %) ont une réponse négative (dosage sérique de thyroglobuline stimulée inférieur à 2 ng/mL) lors des 2 types de tests de stimulation.
- 7 cas (50 %) ont une réponse positive (dosage de thyroglobuline stimulée supérieur à 2 ng/mL) lors des 2 types de tests
- 3 cas montrent des concentrations de thyroglobuline discordantes entre les 2 tests de stimulation avec des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée par rh-TSH inférieures à 2 ng/mL et des valeurs de la thyroglobuline stimulée par la TSH endogène supérieures à 2 ng/mL. Dans ces 3 cas discordants, les scintigraphies révèlent à chaque fois au moins un foyer de fixation anormal de l'iode radioactive. Cette fixation anormale de l'iode radioactive est dans les 3 cas, en faveur de métastases loco-régionales. Dans ces 3 cas le délai moyen entre les 2 tests est de  $3,66 \pm 1,53$  mois.

III COMPARAISON DES SCINTIGRAPHIES LORS DES 2 TESTS DE STIMULATION DANS LA POPULATION

*Tableau n°8: répartition des patients en fonction des localisations de fixation anormale d'<sup>131</sup>I lors des 2 tests de stimulation*

	Scintigraphie après injection rh-TSH	Scintigraphie après arrêt du traitement hormonal
Résidus thyroïdiens	4	3
Adénopathies cervicales métastatiques	6	6
Foyer de fixation au niveau de la fourchette sternal	1	2
Foyer de fixation au niveau médiastinal	1	2
Blanche	2	1

La scintigraphie associée au test de stimulation par injection de rh-TSH utilise une dose de 4 à 5 mCi d'<sup>131</sup>I et est positive dans 12 cas sur 14 (85,71 %). Elle révèle la présence de résidus thyroïdiens dans 4 cas, d'adénopathies cervicales métastatiques dans 6 cas, de foyers au niveau de la fourchette sternale dans 1 cas et de foyers au niveau médiastinal dans 1 cas (tableau n° 8).

La scintigraphie associée au test de stimulation par arrêt du traitement hormonal utilise une dose de 100 mCi de <sup>131</sup>I et est positive dans 13 cas sur 14 (92,85 %). Elle révèle la présence de résidus thyroïdiens dans 3 cas, d'adénopathies cervicales métastatiques dans 6 cas, de foyers au niveau de la fourchette sternale dans 2 cas et de foyers au niveau médiastinal dans 2 cas (tableau n° 8).

2 cas sont donc discordants entre les 2 tests. Le premier cas qui ne révèle pas de foyer de fixation anormale lors de la scintigraphie après injection de rh-TSH, révèle un foyer de fixation au niveau médiastinal lors du défreinage. Le second cas révèle la présence de résidus thyroïdiens lors du test par injection de rh-TSH et un foyer de fixation au niveau de la fourchette sternale lors du défreinage. Dans les 2 cas discordants, les tests sont séparés de 8 mois (tableau n° 8).

#### IV COMPARAISON DES 2 VALEURS SEUILS UTILISEES LORS DU DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE STIMULEE

##### 1 Résultats

La population est constituée de 106 patients : 20 hommes (18,87 %) pour 86 femmes (81,13 %). L'âge moyen des patients lors de la prise en charge de leur pathologie thyroïdienne est de  $45,55 \pm 14,23$  ans. 103 patients (97,17 %) sont atteints de la forme papillaire et 3 patients (2,83 %) sont atteints de la forme vésiculaire du cancer différencié de la thyroïde. 16 patients (15,10 %) sont atteints de microcarcinomes contre 90 patients (84,90 %) qui révèlent lors de leur prise en charge chirurgicale initiale au moins un nodule de plus de 10 mm. Pour ces 90 patients, la taille moyenne du nodule le plus gros au moment du traitement initial est de  $19,02 \pm 4,86$  mm. Le temps moyen entre le traitement initial et le premier dosage de la thyroglobuline sérique stimulée accompagné d'une scintigraphie corps entier est de  $9,95 \pm 4,94$  mois.

Lors du premier test de stimulation de la thyroglobuline après le traitement initial, 9 patients (8,49 %) bénéficient d'un test de stimulation par arrêt du traitement hormonal substitutif et 97 patients (91,51 %) bénéficient d'un test de stimulation par l'injection de rh-TSH. La dose d' $^{131}\text{I}$  utilisée lors de ces tests est de 4 mCi. 4 patients (3,77 %) ont une valeur de dosage sérique de TSH inférieure à 30 ng/ml lors du test de stimulation de la thyroglobuline. Lors du premier test de stimulation de la thyroglobuline après le traitement initial, 20 patients (18,87 %) ont une scintigraphie révélant au moins un site de fixation anormale de l'iode radioactive. La rechute ou la persistance de la maladie est affirmée par une scintigraphie de contrôle révélant une fixation anormale de l' $^{131}\text{I}$  non compatible avec un reliquat thyroïdien. Les concentrations de thyroglobuline sérique varient de non détectable ( $<0,2$  ng/ml) à 8,6 ng/ml avec une moyenne de  $0,71 \pm 1,37$  ng/mL. La scintigraphie qui accompagne le dosage de la thyroglobuline est blanche ou révèle la présence de reliquats thyroïdiens chez 100 patients sur 106 (94,33 %). Chez 6 patients sur 106 (5,66 %) la scintigraphie révèle des fixations anormales de l'iode radioactif compatibles avec des métastases.

2 Répartition des patients pour une valeur seuil du dosage de la thyroglobuline sérique stimulée de 1 ng/mL

Tableau n° 9: répartition de la population en fonction des résultats de la scintigraphie et des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 1 ng/mL

		Scintigraphie à 4 mCi	
		Scintigraphie révélant au moins un foyer de fixation anormale d <sup>131</sup> I compatible avec une métastase	Scintigraphie blanche ou révélant au moins un foyer de fixation anormale d <sup>131</sup> I compatible avec un reliquat thyroïdien
Valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée	< 1 ng/mL	1 FN= 17 %	91 VN= 91 %
	> 1 ng/mL	5 VP= 83 %	9 FP= 9 %

FN : Faux Négatif  
VN : Vrai Négatif

FP : Faux Positif  
VP : Vrai Positif

Chez 96 patients sur 106 (90,56 %) de notre population, la scintigraphie et le dosage de la thyroglobuline sérique donnent des résultats concordants. Dans 91 cas sur 106 (85,85 %), la scintigraphie est blanche ou ne révélant pas de foyer de fixation anormale de l'iode radioactive et le dosage de la thyroglobuline sérique est inférieur à 1 ng/mL. Dans 5 cas sur 106, le dosage de la thyroglobuline est supérieur à 1 ng/mL et la scintigraphie à 4 mCi révèle la présence de fixation anormale de <sup>131</sup>I compatible avec une métastase.

Chez 10 patients sur 106 (9,43 %), les résultats de la scintigraphie et du dosage de la thyroglobuline (valeur seuil de 1 ng/mL) sont discordants. Dans un cas sur 106 (0,94 %), le dosage de la thyroglobuline est inférieur à 1 ng/mL alors que la scintigraphie révèle une fixation anormale de l'iode radioactive. Dans 9 cas sur 106 (8,49 %), le dosage de la thyroglobuline sérique est supérieur à 1 ng/mL alors que la scintigraphie est blanche ou révèle une fixation de l'iode radioactive compatible avec des reliquats thyroïdiens.

3 Répartition des patients pour une valeur seuil du dosage sérique de la thyroglobuline sérique stimulée de 2 ng/mL

Tableau n°10: répartition de la population en fonction des résultats de la scintigraphie et des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 2 ng/mL.

		Scintigraphie à 4 mCi	
		Scintigraphie révélant au moins un foyer de fixation anormale de $^{131}\text{I}$ compatible avec la présence d'une métastase	Scintigraphie blanche ou révélant au moins un foyer de fixation anormale de $^{131}\text{I}$ compatible avec un reliquat thyroïdien
Valeurs de dosage sérique de thyroglobuline stimulée	< 2 ng/mL	2 FN = 33 %	96 VN= 96 %
	> 2 ng/mL	4 VP = 67 %	4 FP= 4 %

Chez 100 patients sur 106 (94,34 %) de notre population, la scintigraphie et le dosage de la thyroglobuline sérique donne des résultats concordants. Dans 96 cas sur 106 (90,56 %), la scintigraphie est blanche ou ne révélant pas de foyer de fixation anormale de l'iode radioactive et le dosage de la thyroglobuline sérique est inférieur à 2 ng/mL. Dans 4 cas sur 106 (3,77 %), le dosage de la thyroglobuline est supérieur à 2 ng/mL et la scintigraphie à 4 mCi révèle la présence de fixation anormale de  $^{131}\text{I}$  compatible avec une métastase.

Chez 6 patients sur 106 (5,66 %), les résultats de la scintigraphie et du dosage de la thyroglobuline sérique (valeur seuil de 2 ng/mL) sont discordants. Dans 2 cas sur 106 (1,88 %), le dosage de la thyroglobuline est inférieur à 2 ng/mL alors que la scintigraphie révèle la présence de fixation anormale de  $^{131}\text{I}$ . Dans 4 cas sur 106 (3,77 %), le dosage de la thyroglobuline sérique est supérieur à 2 ng/mL alors que la scintigraphie est blanche ou révélant des fixations de l'iode radioactif compatibles avec des reliquats thyroïdiens.

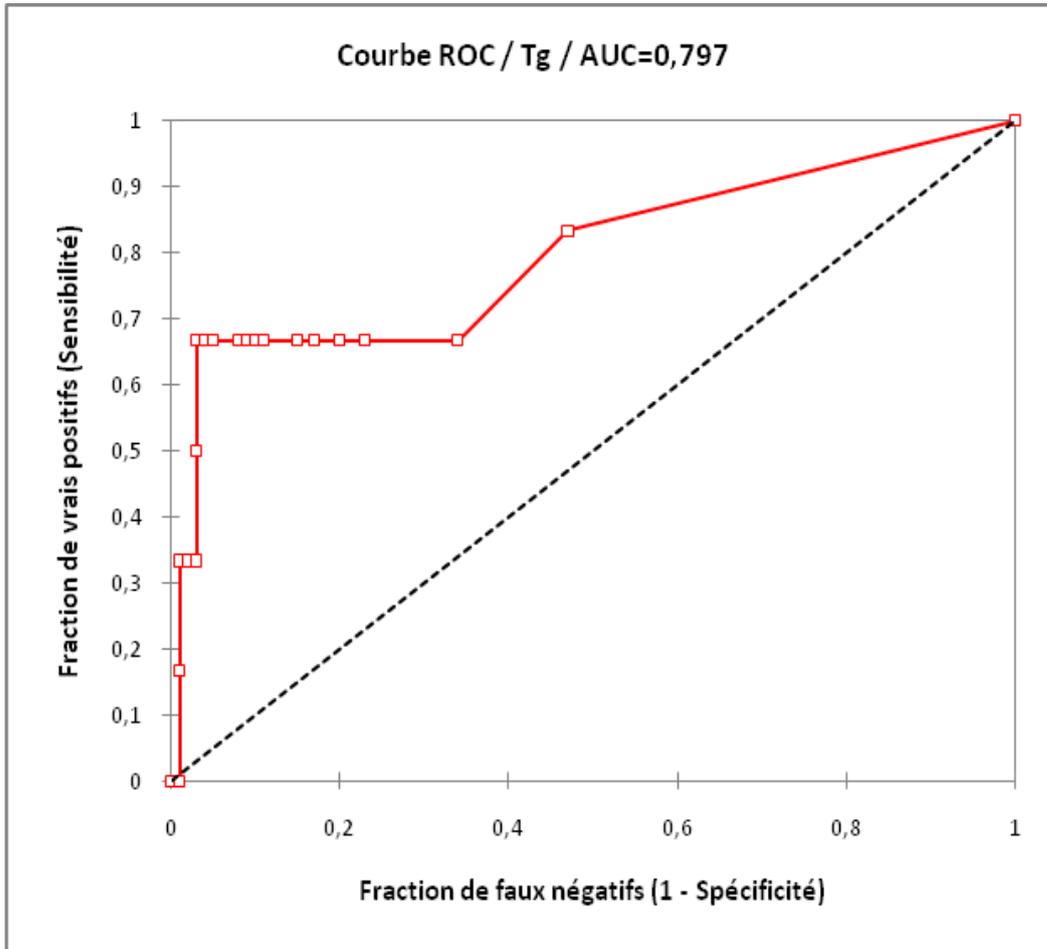
4 Comparaison de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives négatives et des valeurs prédictives positives des 2 valeurs seuils du dosage sérique de la thyroglobuline stimulée

*Tableau n°11: sensibilité, spécificité, VPN et VPP du dosage de la thyroglobuline stimulée pour une valeur seuil de 1 ng/mL et pour une valeur seuil de 2 ng/mL dans la population de l'étude.*

Nombre total de patients	Nombre de patients présentant des anticorps anti-thyroglobuline	Nombre de patients subissant un test de stimulation par rh-TSH	Nombre de patients subissant un test de stimulation par la TSH endogène	Valeurs seuil utilisées pour le dosage de thyroglobuline stimulée (ng/mL)	Sensibilité [VP/(VP+FN)] x100	Spécificité 1- [FP/(FP+VN)] x100	Valeur prédictive négative [VN/(FN+VN)] x100	Valeur prédictive positive [VP/(FP+VP)] x100
106	11 (10,37 %)	98 (92,45 %)	8 (7,55 %)	1	69 %	92 %	86 %	36 %
				2	67 %	96 %	98	50 %

Dans notre étude portant sur 106 patients la sensibilité est presque identique quelle que soit la valeur seuil choisie pour le dosage sérique de la thyroglobuline stimulée. La spécificité, la valeur prédictive négative et positive sont supérieures pour une valeur seuil du dosage de la thyroglobuline stimulée de 2 ng/mL.

*Figure n°12: Courbe ROC (Receiver Operator Characteristic) des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée de la population à étudier lors du premier test de stimulation.*



## RESULTATS

*Tableau n°12: sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et positives des valeurs de dosage de thyroglobuline stimulée dans notre étude*

Tg	Sensibilité	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Spécificité	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	VPP	VPN	LR+	LR-	VP	VN	FP	FN
0,200	0,833	0,416	0,984	0,530	0,433	0,625	0,096	0,981	1,773	0,314	5	53	47	1
0,300	0,667	0,296	0,904	0,660	0,562	0,745	0,105	0,971	1,961	0,505	4	66	34	2
0,400	0,667	0,296	0,904	0,770	0,677	0,842	0,148	0,975	2,899	0,433	4	77	23	2
0,500	0,667	0,296	0,904	0,800	0,710	0,867	0,167	0,976	3,333	0,417	4	80	20	2
0,600	0,667	0,296	0,904	0,830	0,743	0,892	0,190	0,976	3,922	0,402	4	83	17	2
0,700	0,667	0,296	0,904	0,850	0,765	0,908	0,211	0,977	4,444	0,392	4	85	15	2
0,800	0,667	0,296	0,904	0,890	0,811	0,939	0,267	0,978	6,061	0,375	4	89	11	2
1,000	0,667	0,296	0,904	0,900	0,823	0,946	0,286	0,978	6,667	0,370	4	90	10	2
1,100	0,667	0,296	0,904	0,910	0,835	0,953	0,308	0,978	7,407	0,366	4	91	9	2
1,200	0,667	0,296	0,904	0,920	0,847	0,961	0,333	0,979	8,333	0,362	4	92	8	2
1,400	0,667	0,296	0,904	0,950	0,885	0,981	0,444	0,979	13,333	0,351	4	95	5	2
1,700	0,667	0,296	0,904	0,960	0,897	0,987	0,500	0,980	16,667	0,347	4	96	4	2
2,200	0,667	0,296	0,904	0,970	0,911	0,993	0,571	0,980	22,222	0,344	4	97	3	2
3,300	0,500	0,190	0,810	0,970	0,911	0,993	0,500	0,970	16,667	0,515	3	97	3	3
3,500	0,333	0,096	0,704	0,970	0,911	0,993	0,400	0,960	11,111	0,687	2	97	3	4
3,600	0,333	0,096	0,704	0,980	0,925	0,998	0,500	0,961	16,667	0,680	2	98	2	4
4,200	0,333	0,096	0,704	0,990	0,939	1,000	0,667	0,961	33,333	0,673	2	99	1	4
5,800	0,167	0,016	0,584	0,990	0,939	1,000	0,500	0,952	16,667	0,842	1	99	1	5
7,800	0,000	0,000	0,448	0,990	0,939	1,000	0,000	0,943	0,000	1,010	0	99	1	6
8,600	0,000	0,000	0,448	1,000	0,954	1,000		0,943		1,000	0	100	0	6

D'après la courbe ROC établie à partir de nos 106 patients, le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité du dosage de la thyroglobuline stimulée se situe pour une valeur de thyroglobuline de 2,2 ng/mL. Dans notre étude, pour une valeur de dosage de thyroglobuline de 2,2 ng/mL, la spécificité est de 97 %, la sensibilité est de 66,7 %, la valeur prédictive négative est de 98 % et la valeur prédictive positive est de 57,1 %.

# DISCUSSION

## I ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE

Dans notre étude, sur les 199 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et traités par thyroïdectomie totale associée à une ablation par l'iode radioactive, 186 patients (93,47 %) sont atteints d'un cancer différencié de la thyroïde de type histologique papillaire et 13 patients (6,53 %) sont atteints d'un cancer différencié de type histologique vésiculaire. 159 patients (79,90 %) sont des femmes et 40 patients (20,10 %) sont des hommes. Le sexe ratio est donc de 3,97 en faveur des femmes. La moyenne d'âge des 199 patients de la population étudiée est de 45,46 ans. Comme dans notre étude, le type histologique papillaire est le plus fréquemment retrouvé dans les cohortes de la littérature et représente environ 80 % des cancers différenciés de la thyroïde [4]. Notre cohorte montre bien qu'il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine conformément aux résultats de plusieurs études et ceux malgré des sexes ratios géographiquement différents. En France, Les cancers différenciés de la thyroïde sont 2 à 4 fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Le cancer différencié de la thyroïde touche le sujet jeune avec un âge moyen de 40 ans [4]. Dans notre étude, 33 patients sur 199 (16,58 %) sont traités pour un microcarcinome. L'incidence des cancers différenciés de la thyroïde a augmenté d'environ 6 % par an entre 1980 et 2005 et cette augmentation concerne principalement les tumeurs de moins de 10 mm. Comme le montre plusieurs études, c'est l'évolution dans la prise en charge médicale des cancers différenciés de la thyroïde qui en serait la cause (détection précoce par l'association échographie cervicale + cytoponction à l'aiguille fine) [5], [69].

## II DIFFICULTES TECHNIQUES DU DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE SERIQUE

Le cancer différencié de la thyroïde est un cancer le plus souvent guérissable avec un taux de survie à 10 ans oscillant entre 80 et 95 % [7]. Le principal problème de ce type de cancer réside dans le pourcentage non négligeable de rechutes ou de persistances de tissus tumoral après le traitement initial par thyroïdectomie totale associée le plus souvent à une dose ablative d'iode radioactive. Les rechutes affectent environ 20 % des patients et se manifestent parfois plus de 10 ans après le traitement initial [23]. Il est donc primordial de suivre tous les patients, à long terme, à l'aide d'un marqueur tumoral ayant une valeur prédictive négative forte pour éviter des dosages répétés inutiles et une valeur prédictive positive forte pour détecter les 20 % de patients victimes de rechutes ou de persistances de la maladie après le traitement initial [66]. L'objectif est la prise en charge rapide des rechutes. La thyroglobuline est un marqueur spécifique et sensible et est le paramètre clef du suivi de ces patients. Actuellement, c'est l'association du dosage sérique de la thyroglobuline après stimulation par la TSH avec une technique d'imagerie médicale (échographie du cou) qui est préconisée pour le suivi des patients traités [23].

La thyroglobuline doit être mesurée par une méthode de dosage immunométrique et standardisée sur le standard Européen de référence. La sensibilité fonctionnelle doit être inférieure à 1 ng/mL pour être utilisable dans le suivi des patients thyroïdectomisés ce qui est le cas pour le dosage de la thyroglobuline sérique des patients de notre étude (dosage de la thyroglobuline par la trousse THYROGLOBULINE IRMA de Cis bio international).

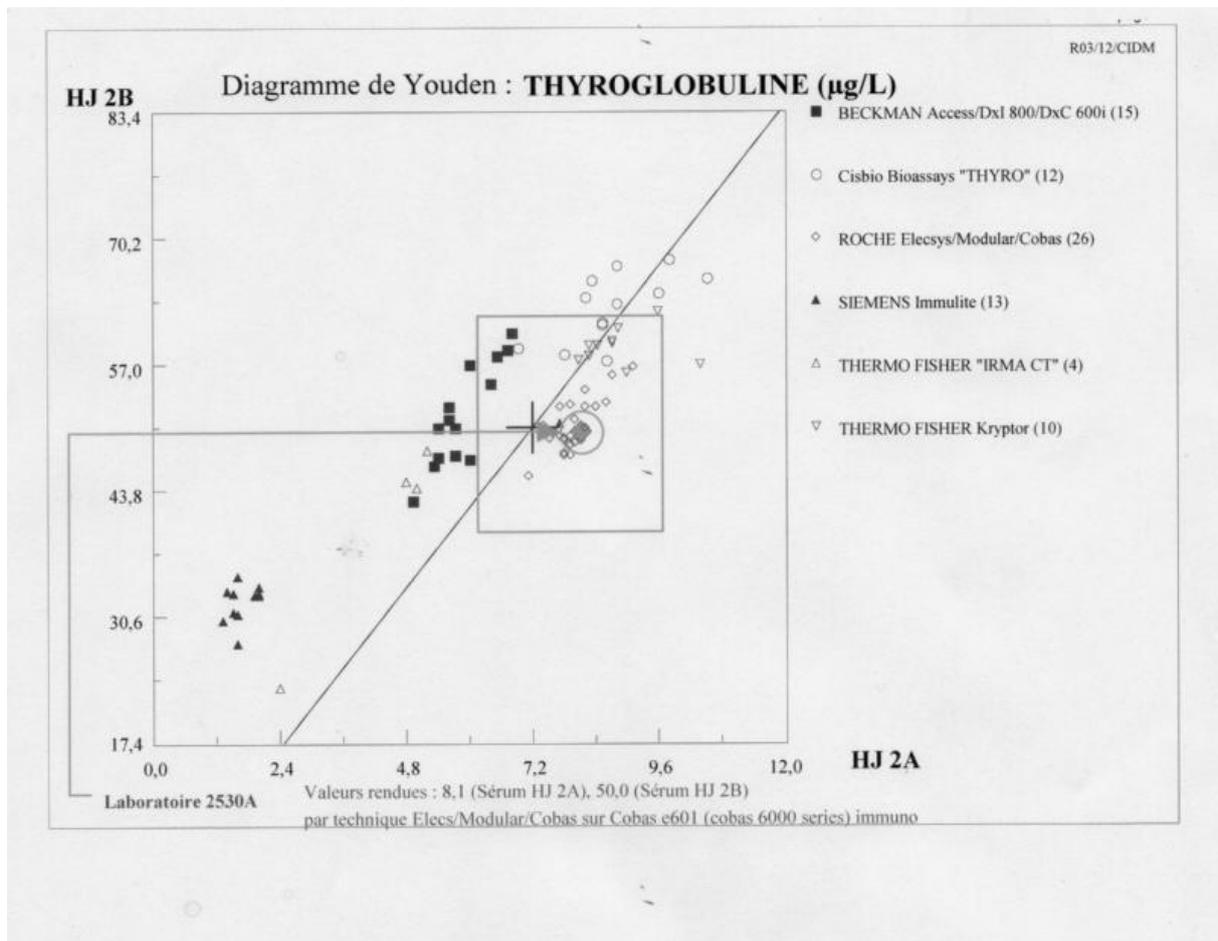
Même si la fréquence des examens de suivi est discutée en fonction des risques de rechutes, la multiplication des tests de stimulation à intervalle régulier augmente la valeur prédictive positive de ce test [65].

#### 1 Standardisation des techniques de dosage de la thyroglobuline sérique

L'utilisation d'un standard européen de référence, le CRM 457 a permis de diminuer sans faire disparaître les variabilités des résultats du dosage sérique de la thyroglobuline d'une trousse à l'autre [50]. Le diagramme de Youden (figure n° 13) illustre les résultats obtenus par deux contrôles de niveaux différents. Toutes méthodes de dosage confondues, les limites acceptables ne peuvent être calculées car la dispersion des valeurs de dosage est trop importante. Il n'existe donc pas de valeur cible « toute technique ». Les valeurs de dosage sérique de la thyroglobuline sont proches d'un laboratoire à l'autre pour une même trousse mais il existe une différence des valeurs de dosage d'une trousse à l'autre. Les nuages de points sont en effet bien séparés. Cette variabilité intertechnique est estimée à 37 % [46]. Il est alors fortement recommandé pour le patient de se faire suivre dans le même laboratoire [46].

Le dosage de la thyroglobuline réalisé au CHU de Nantes est standardisé à l'aide du standard européen. Dans notre étude, afin d'éviter le problème de variabilité inter technique du dosage de la thyroglobuline, seuls les patients traités et suivis au CHU de Nantes ont été sélectionnés.

Figure n° 13 : diagramme de Youden : thyroglobuline



La standardisation par rapport au standard européen, les valeurs de références chez un sujet avec ou sans thyroïde, la plage de mesure et la sensibilité fonctionnelle et analytique sont décrites dans le tableau n° 13 pour les principales trousse du marché. La plupart des trousse commercialisées ont une sensibilité fonctionnelle allant de 0,5 à 1 ng/mL. Au sujet des caractéristiques des dispositifs dans les valeurs basses, les sensibilités fonctionnelles rapportées correspondent aux exigences des consensus. Certaines sensibilités fonctionnelles sont même très inférieures à 1ng/mL. On pourrait alors parler de techniques analytiquement ultrasensibles permettant de détecter plus précocement une récidence. Toutefois, ceci pourrait également s'accompagner d'une diminution de la spécificité diagnostique. Concernant les plages de mesure, il faut prêter une attention particulière au choix des limites basses affichées dans les notices. Il serait plus rigoureux, d'après les experts, de choisir comme limite basse la sensibilité fonctionnelle à l'instar de Cis Bio pour son dispositif Thyroglobuline IRMA. En effet, compte tenu des performances de précision médiocres en deçà de la limite de détection fonctionnelle (coefficient de variation supérieur à 20%) et compte tenu que le suivi du cancer thyroïdien consiste à réaliser de façon successive des dosages de thyroglobuline, des variations de concentrations dues au seul manque de précision des dosages dans les très faibles concentrations pourraient, dans certains cas, être interprétées comme une évolution clinique du cancer.

## DISCUSSION

*Tableau n°13 : principales caractéristiques des trousse de dosage de la thyroglobuline (en jaune : trousse utilisée par le CHU de Nantes) (Rapport du contrôle de marché de DMDV de dosage de thyroglobuline AFSSAPS 03/03/09)*

Fabricants	Réactifs	Standardisation	Valeur de référence chez les patients avec thyroïde en place (ng/mL)	Valeur de référence chez les patients thyroïdectomisés (ng/mL)	Plage de mesure (ng/mL)	Sensibilité analytique (ng/mL)	Sensibilité fonctionnelle (ng/mL)
ADALTIS	Thyroglobuline IRMA CT	CRM 457	<50	Non précisé par le fabricant	NP	0,3	0,1
BECKMAN COULTER	Access thyroglobuline	CRM 457	< 35	< 0,1	0,1-500	0,5	NP
BRAHMS	hTg KRYPTOR	CRM 457 1 ng Tg KRYPTOR=1,92	< 58	< 2	0,17-250	0,17	<0,5
CIS BIO INTERNATIONAL	Thyroglobuline IRMA	CRM 457	< 50	Non précisé par le fabricant	0,7-500	0,2	0,7
DIASORIN	Liaison Tg	CRM 457	0,2-70	Indétectable	0, 2-1000	0,2	1
MEDIPAN	SEL Co Tg	CRM 457	2-70	<0,5-1	0,3-250	<0,3	0,5-1
ROCHE	Tg	CRM 457	1,4-78	Indétectable	0,1-1000	<0,1	<1
SIEMENS	IMMULITE IMMULITE 2000 IMMULITE 2500	CRM 457	< 60	Indétectable	Jusqu'à 300	0,2	0,9

La sensibilité fonctionnelle doit être au moins de 1 ng/mL afin de détecter des reliquats thyroïdiens sous traitement freinateur par L-thyroxine [71]. La trousse utilisée dans la réalisation des dosages de thyroglobuline (THYROGLOBULINE IRMA CIS bio international®) utile à cette étude répond aux exigences avec une standardisation au CRM 457 et une sensibilité fonctionnelle de 0,7 ng/mL.

## 2 Interférence du dosage de la thyroglobuline par les auto-anticorps anti-thyroglobuline

Sur les 199 patients atteints par un cancer différencié de la thyroïde et traités au CHU de Nantes, 20 patients (10,05 %) produisent des anticorps anti-thyroglobuline. Le pourcentage retrouvé dans la littérature est d'environ 20 % des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde [52]. Selon la technique de dosage employée et l'affinité des auto-anticorps anti-thyroglobuline pour la thyroglobuline, les valeurs de dosages sériques de la thyroglobuline chez les patients produisant des auto-anticorps, sont sur ou sous estimées. Aucune technique de dosage de thyroglobuline ne peut actuellement prétendre être sans interférence avec les auto-anticorps anti-thyroglobuline. Tout dosage de thyroglobuline doit alors être accompagné d'un dosage en parallèle du dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline [52]. Cette interférence des auto-anticorps anti-thyroïdiens dans le dosage de la thyroglobuline nous a conduits dans notre étude de comparaison des valeurs de dosage de la thyroglobuline après stimulation par rh-TSH ou par la TSH endogène, à ne pas retenir les patients produisant des auto-anticorps anti-thyroglobuline.

## III DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE STIMULEE : COMPARAISON DES 2 TECHNIQUES DE STIMULATION

La sensibilité du dosage de la thyroglobuline sérique et les performances de la scintigraphie corps entiers avec injection d'<sup>131</sup>I sont accrues par une stimulation par la TSH. Une valeur de dosage de la thyroglobuline indétectable sous traitement freinateur après le traitement initial suggère que le patient est guéri mais différentes études ont montré qu'une minorité de ces patients ont un dosage de thyroglobuline détectable après stimulation par la TSH [57], [64], [72]. L'objectif est d'obtenir des concentrations de TSH sérique de plus de 30 mUI/L afin de permettre la capture d'<sup>131</sup>I par les cellules résiduelles thyroïdiennes ou les cellules tumorales [57]. De nombreuses études ont comparé la sensibilité des 2 méthodes dans la détection de tissus cancéreux thyroïdiens et les conclusions ne montrent pas de différences [73], [74].

### 1 Impact sur la qualité de vie des patients

L'arrêt du traitement hormonal substitutif pendant 3 à 5 semaines, nécessaire à une stimulation par la TSH endogène, engendre des signes d'hypothyroïdie. Les patients souffrent alors de dépression et d'un mal-être physique qui conduisent à une incapacité à gérer les activités quotidiennes [74], [75].

L'impact économique des périodes d'hypothyroïdie n'est pas négligeable pour deux raisons principales:

- La prévalence des cancers différenciés de la thyroïde dans la population est en constante augmentation.
- Le cancer différencié de la thyroïde touche principalement des personnes en âge de travailler.

L'utilisation de rh-TSH depuis 2001 est une alternative à l'arrêt du traitement hormonal par la L-thyroxine. Comme la TSH endogène, rh-TSH favorise le relargage de la thyroglobuline par les tissus thyroïdiens cancéreux et sains et la captation de l'iode radioactive par les cellules thyroïdiennes. Malgré un coût non négligeable d'un suivi par rh-TSH, ce test de stimulation permet le maintien des patients en euthyroïdie et diminue considérablement l'impact du suivi sur la qualité de vie des patients [75]. Le prix des tests de stimulation par la rh-TSH utilisés dans le suivi des patients est fortement compensé par la diminution des conséquences économiques indirectes des épisodes d'hypothyroïdie [68].

La rh-TSH prolonge la demi-vie d'<sup>131</sup>I dans les tissus cancéreux résiduels ou récurrents par rapport à une stimulation par la TSH endogène ce qui diminue l'irradiation du reste du corps et des personnes en contact avec le patient [76].

L'utilisation de rh-TSH diminue le temps d'exposition à de fort taux de TSH par rapport à un défreinage ce qui diminue le risque de progression tumorale.

## 2 Comparaison de la qualité de stimulation des 2 tests: valeur du dosage de la TSH sérique

Dans notre étude portant sur 14 cas, les stimulations par la TSH endogène et exogène sont suffisantes pour augmenter la sensibilité du dosage de la thyroglobuline et améliorer la capture de l'iode radioactive par les cellules tumorales. Les valeurs de TSH sont effectivement toutes supérieures à 30 mUI/L qui d'après la littérature est la valeur limite pour obtenir une bonne stimulation [23]. Il faut noter cependant que les valeurs de dosage de la TSH sériques dans les 14 cas sont supérieures ou égales après l'injection de rh-TSH en comparaison avec le test de défreinage (test de Wilcoxon,  $p=0,02$ ).

## 3 Comparaison des 2 tests de stimulation

### 3.1 Valeurs de dosages de thyroglobuline

Dans notre étude, les valeurs de thyroglobuline sérique stimulée par hypothyroïdie sont toutes supérieures ou égales aux valeurs obtenues dans les tests de stimulation par rh-TSH (test de Wilcoxon,  $p=0,002$ ).

Une autre étude portant sur 72 patients traités par thyroïdectomie totale et ablation par <sup>131</sup>I rapporte le même résultat. Dans cette étude, aucun des patients ne produit d'anticorps anti-thyroglobuline et le dosage de la thyroglobuline sérique sous traitement hormonal par la thyroxine donne des valeurs de moins de 1 ng/mL. Dans cette étude 31 patients ont un dosage de thyroglobuline sérique après une stimulation par rh-TSH de plus de 1 ng/mL. Ils subissent dans l'année un test de stimulation par arrêt du traitement hormonal substitutif. Toutes les valeurs du dosage de thyroglobuline stimulée par arrêt du traitement hormonal sont supérieures à celle obtenue par une stimulation par rh-TSH d'un facteur de 1,5 à 2 [67].

Cette différence de valeur dans le dosage de la thyroglobuline stimulée par les 2 méthodes ne peut pas s'expliquer dans notre étude, par une mauvaise stimulation car les valeurs de TSH sont toutes supérieures à 30 mUI/L quel que soit le type de stimulation (test statistique de Wilcoxon,  $p=0,02$ ). Le dosage de la thyroglobuline stimulée est dans tous les cas accompagné non seulement du dosage des anticorps anti thyroglobuline mais aussi du dosage de la TSH. Le dosage de la TSH permet de vérifier la bonne observance de la préparation du test de stimulation. Plusieurs explications sont relatées dans la littérature pour expliquer des valeurs de dosages sériques de thyroglobuline supérieures dans les tests de stimulation par arrêt du traitement hormonal. Il existe une

hypothèse selon laquelle la synthèse et la sécrétion de thyroglobuline serait plus continue et que la clairance serait plus lente après une stimulation par la TSH endogène en comparaison avec une stimulation par la TSH exogène. Ceci pourrait s'expliquer par une demi-vie d'élimination plus courte pour la TSH exogène [67].

### 3.2 Comparaison des 2 tests de stimulation dans la détection des rechutes ou persistance de tissus cancéreux

De nombreuses études portant sur des cohortes importantes retrouvent une sensibilité identique des 2 techniques de stimulation pour la détection ou la persistance de tissu thyroïdien résiduel ou cancéreux (TSH endogène ou TSH exogène) [43], [67], [73]. Pour le confort des patients, ces études préconisent alors le suivi par un test de stimulation par rh-TSH accompagnés d'une technique d'imagerie médicale.

Différentes études démontrent la même sensibilité des 2 techniques de stimulation dans la détection des récurrences ou des persistance de tissus cancéreux [57], [73]. Les avantages de la seconde technique sont d'éviter les symptômes de l'hypothyroïdie qui ont un impact psychologique, physique sur les patients. Elle permet de maintenir la qualité de vie des patients et l'habileté au travail ce qui compense le prix élevée de la TSH recombinante [75]. De plus, cette 2<sup>ème</sup> technique révèle une demi-vie plus longue de l'iode radioactif dans les tissus cancéreux résiduels ou récurrents par rapport à une stimulation par la TSH endogène ce qui diminue l'irradiation du reste du corps et des personnes en contact avec le patient [76].

### 3.3 Répartition des valeurs de dosages de thyroglobuline dans les 2 tests de stimulation par rapport à la valeur seuil de 2 ng/mL

3 cas (21,43 %) de notre étude montrent une valeur de dosage de thyroglobuline détectable mais inférieure à la valeur seuil de 2 ng/mL lors du test de stimulation par rh-TSH et supérieure à 2 ng/mL lors du test de stimulation par le TSH endogène. La principale conséquence de la différence de valeur de thyroglobuline stimulée par les 2 techniques de stimulation, réside dans la prise en charge d'une rechute ou une persistance de tissus cancéreux après le test de stimulation par rh-TSH. La prise en charge est différente suivant la valeur de thyroglobuline stimulée lors du premier test de stimulation 6 mois environ après le traitement initial :

- Les patients se situant dans la zone où la thyroglobuline stimulée est supérieure à 0,2 ng/mL mais inférieure à 2 ng/mL, sont suivis par un nouveau test de stimulation par rh-TSH 1 an après.
- Les patients se situant dans la zone de 2 à 10 ng/mL avec présence d'anomalie d'imagerie, subissent une nouvelle dose ablative d'<sup>131</sup>I à 100 mCi [23].

## 4 Utilité de l'association avec une scintigraphie corps entier

Dans les 3 cas (21,43 %) de notre étude montrant une valeur de dosage de thyroglobuline détectable mais inférieure à la valeur seuil de 2 ng/mL lors du test de stimulation par rh-TSH et supérieure à 2 ng/mL lors du test de stimulation par le TSH endogène, les scintigraphies corps entier associées révèlent à chaque fois au moins un site de fixation anormale d'<sup>131</sup>I qui correspondent à des métastases loco-régionales. Les résultats de la scintigraphie sont cohérents avec le test de stimulation par la TSH endogène et la scintigraphie trouverait tout son intérêt en cas de test de stimulation de la thyroglobuline par rh-TSH en cas de valeur de thyroglobuline stimulée inférieure à la valeur seuil.

En ce qui concerne les 11 autres cas où les valeurs de thyroglobuline stimulées sont concordantes (par rapport à la valeur seuil de 2 ng/mL) entre les 2 types de stimulation, la question porte sur l'utilité d'associer au dosage de la thyroglobuline sérique stimulée une scintigraphie corps entier. Dans 4 cas sur 11, le dosage de la thyroglobuline stimulée est inférieur à la valeur seuil et la scintigraphie corps entier montre des images compatibles avec des métastases. Ces « faux négatifs » ne doivent pas modifier le suivi des patients. Une étude a montré que les patients ayant une thyroglobuline stimulée indétectable et une scintigraphie corps entier révélant des images anormales lors du premier test après le traitement initial, avait un taux de récurrence de moins de 0,6 % [81]. L'échographie cervicale a montré également tout son intérêt lors du bilan de surveillance à 6-12 mois chez les patients sans évidence de maladie après le traitement initial car les rares cas de détermination faussement négative de la thyroglobuline sérique après stimulation par la TSH sont dus principalement à des petits ganglions métastatiques qui sont mis en évidence par l'échographie du cou [46]. Dans une autre étude portant sur 181 patients, seuls 8 patients révèlent une scintigraphie corps entier positive et un dosage de thyroglobuline stimulée inférieur à la valeur seuil et aucun de ces 8 patients ne présentent de rechute. 47 patients révèlent une thyroglobuline stimulée détectable et sur ces 47 patients seulement 2 patients ont une scintigraphie corps entier montrant des images compatibles avec des métastases. La conclusion de cette étude est que le diagnostic par scintigraphie corps entier après injection d'iode radioactive peut être omis [80]. La littérature montre également que la suite de la prise en charge se fera en fonction des valeurs de thyroglobuline sérique stimulée car la sensibilité de la scintigraphie corps entier est de l'ordre de 20 % pour le diagnostic de récidives. Cette valeur est très inférieure à celles de la thyroglobuline sous stimulation et de l'échographie cervicale [63].

Lorsque la thyroglobuline stimulée est indétectable lors du premier contrôle après le traitement initial, la scintigraphie corps entier semble inutile chez ces patients dit à faible risque (taille de la tumeur < 4cm, traitement par thyroïdectomie totale et ablation par  $I^{131}$ , pas de métastase et un dosage de thyroglobuline sous L-thyroxine < 1ng/mL). Une étude portant sur 90 patients ne montre aucun cas où la scintigraphie corps entier après stimulation par rh-TSH révèle une persistance ou récurrence de la maladie alors que la valeur du dosage de la thyroglobuline est indétectable après stimulation par rh-TSH [82].

De nombreuses études ont montré l'inutilité de la scintigraphie corps entier à ce stade: aucun patient ayant un taux de thyroglobuline inférieure au seuil limite après stimulation par rh-TSH ou TSH endogène, n'avait une scintigraphie corps entier montrant des fixations en dehors de l'aire thyroïdienne [63], [67], [82], [84]. De plus, le fait de ne pas effectuer de scintigraphie corps entier à visée diagnostique évite la possible diminution de la fixation de l'iode radioactif lors d'un éventuel traitement ultérieur [79].

Dans 1 cas sur 11, le dosage de la thyroglobuline stimulée est supérieur à la valeur seuil et la scintigraphie corps entier est blanche. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser une autre technique de diagnostic comme le PET scan avec  $^{18}F$ -FDG après stimulation par rh-TSH. L'intérêt de la TEP-FDG réside dans la mise en évidence de lésions cervicales ou extra-cervicales lorsqu'il existe une élévation de la thyroglobuline sérique et lorsque la scintigraphie après injection d' $I^{131}$  est négative. La sensibilité de la TEP-FDG peut être augmentée lorsqu'elle est pratiquée après stimulation par la rh-TSH [60], [61].

#### IV CHOIX DE LA VALEUR SEUIL

Dans notre étude la valeur prédictive négative est de 86 % pour une valeur seuil de 1 ng/mL et de 98 % pour une valeur seuil de 2 ng/mL. Sur les 106 patients de l'étude, la valeur prédictive positive pour une valeur seuil de 1 ng/mL est de 36 % et de 50 % pour une valeur seuil de 2 ng/mL. Ces fortes valeurs prédictives négatives du dosage de la thyroglobuline stimulée et des valeurs prédictives positives pour une valeur seuil de 2 ng/mL d'environ 50 % sont retrouvées dans la littérature [7], [70]. Dans notre étude portant sur 106 patients le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité du dosage de la thyroglobuline est obtenue pour une valeur seuil de 2,2 ng/mL (étude de la courbe ROC).

L'American Thyroid Association guidelines suggère d'utiliser la valeur de thyroglobuline stimulée de 2 ng/ml pour la recherche de récurrence ou de rechute de la maladie [85]. Cette valeur a la plus grande sensibilité pour identifier les patients avec une persistance de tissu tumoral [84]. Ces recommandations reposent sur 2 études : la première a été menée sur 177 patients et la seconde sur 107 patients dans une seule institution même si elle confirme qu'aucune valeur seuil n'exclue totalement le risque de rechute [72]. Pour les patients ayant une valeur de thyroglobuline stimulée supérieure à la valeur seuil et une scintigraphie blanche à savoir 4 (3,77 %) patients sur 106 dans notre étude, il est recommandé d'avoir recours à une autre technique d'imagerie médicale [82].

#### V LIMITE DE L'ETUDE

De nombreux patients subissent le traitement initial de leur cancer différencié de la thyroïde au CHU de Nantes et sont suivis en ambulatoire : sur 199 patients traités au CHU de Nantes, 71 ne sont pas suivis par le CHU soit 35,7 %. Les résultats des dosages sériques de TSH, L-thyroxine sous traitement par la L-thyroxine, réalisée classiquement 3 mois après le traitement initial, sont réalisées en ambulatoire et ne sont pas toujours accessibles dans le dossier clinique du patient. Cette donnée n'a pas été exploitée.

# CONCLUSION

Le dosage de la thyroglobuline est l'élément central du suivi des patients traités pour un cancer différencié de la thyroïde. La stimulation par la TSH exogène ou endogène améliore la sensibilité du dosage sans en diminuer la spécificité. Pour le confort du patient, la prise en charge évolue depuis 5 ans vers un nombre croissant de tests de stimulation par la TSH recombinante. Notre étude confirme la qualité de la stimulation aussi bien avec l'arrêt du traitement hormonal substitutif qu'avec l'injection de TSH recombinante. Les 2 tests ont montré leur équivalence dans la détection des rechutes ou des persistances de tissus cancéreux avec des valeurs de dosage de thyroglobuline décelables dans les 2 techniques de stimulation. Cependant, notre étude montre clairement que lorsque la concentration en thyroglobuline stimulée est détectable, les valeurs de dosage de thyroglobuline sont supérieures lors d'une stimulation par la TSH endogène par rapport à une stimulation par la TSH exogène. Cette différence pose un problème pour des valeurs de thyroglobuline inférieures à la valeur seuil pour un test de stimulation par rh-TSH et supérieures pour un test de stimulation par TSH endogène. En effet, la prise en charge thérapeutique du patient est différente pour des valeurs de thyroglobuline stimulées inférieures et supérieures à la valeur seuil. Dans les cas divergents de notre étude, la scintigraphie corps entier associée au dosage de thyroglobuline stimulée révèle dans tous les cas la présence de reliquats de tissus cancéreux et sont donc concordants avec le test de stimulation utilisant l'arrêt du traitement hormonal substitutif. Dans les cas où les valeurs de thyroglobuline stimulée sont concordantes entre les 2 tests de stimulation, l'intérêt d'associer une scintigraphie corps entier est fortement remis en cause car cette technique n'apporterait pas d'information complémentaire.

Par ailleurs, le seuil du dosage de thyroglobuline n'est pas clairement établi et oscille entre 1 et 2 ng/mL mais les résultats de notre étude sont en accord avec les dernières recommandations de l'American Thyroid Association qui préconisent une valeur seuil de dosage de thyroglobuline sérique de 2 ng/mL.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] La situation du cancer en France en 2012. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), 2012.
- [2] Mazzaferri, E. L., Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*, 1993. 328:553-9.
- [3] Bruneton, J. N., C. Balu-Maestro, et al., Very high frequency (13MHz) examination of a normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules., *J Ultrasound Med*, 1994. 13:87-90.
- [4] Schlumberger, M., Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Annals of Endocrinology*, 2007. 68: 120-128.
- [5] Davies, L., Welch, H. G. *et al.*, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002, *JAMA*, 2006. 295: 2164-2167.
- [6] Mackenzie E. J., R. H. Mortimer., Thyroid nodules and thyroid cancers. *MJA*, 2004. 180(5):242-247
- [7] Smallridge, R. C., S. E. Meek, et al., Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(1): 82-87.
- [8] Mazzaferri, E. L., R. T. Kloos et al, Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(4): 1447-1463.
- [9] Hedinger, C., et al., Histological typing of thyroid tumors. *Who international of tumors*. Springer-Verlag, 1988.
- [10] Tang, K. T., Lee, C. H. et al., BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications, *J Chin Med Assoc*, 2010. 73(3):113-128.
- [11] Xing, M. , BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2005. 12(2):245-62.
- [12] Kongo, T., S. Ezzat et al, Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev*, 2006. 6:292-306.
- [13] Baloch, Z. W., V. A. Livolsi et al., Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*, 2008. 36(6):425-37.
- [14] Guo, F., P. Hou et al., Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: diagnostic and clinical implications for papillary thyroid cancer. *Acta Cytol*, 2010. 54(3):291-5.
- [15] Jin, L., T. J. Sebo. et al., BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagn Mol Pathol*, 2006. 15(3): 136-43.
- [16] Marchetti, I., F. Lessi. et al., A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid*, 2009. 19(8): 837-42.
- [17] Nam, S. Y., B. K. Han. et al., BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid*, 2010. 20(3):273-9.
- [18] Kebebew, E., Weng, J. et al., The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer, *Ann Surg*, 2007. 246:466-471.

- [19] Trovisco, V., Soares, P. et al., Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patient's age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch*, 2005.446: 589-595.
- [20] Riesco-Eizaguirre, G., Gutierrez-Martinez, P. et al., The oncogene BRAF V600E is associated with high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*, 2006. 13: 257-269.
- [21] Cardis, E., A. Kesiniene et al, Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 2005. 9: 724-732.
- [22] Pacini, F., L. Burrioni, et al., Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2004. 31: 1443-49.
- [23] Pacini, F., M. Schlumberger, et al., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*, 2006. 154: 787-803.
- [24] Marqusee, E., C. B. Benson, et al., Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 2000. 133: 696-700.
- [25] Hegedus, L., Thyroid ultrasound. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001. 30: 339-360.
- [26] Braga, M., T. C. Cavalcanti, et al., Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86: 4089-91.
- [27] Guarino, E., B. Tarantini, et al., Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 2005. 15: 1041-45.
- [28] Elisei, R., V. Bottici, et al., Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 163-168.
- [29] Leenhardt, L., Grosclaude, P. et al., Increased incidence of thyroid carcinoma in France : a true epidemic or thyroid nodule management effects ? Report from french thyroid cancer committee. *Thyroid*, 2004. 14: 1056-1060.
- [30] Lin, K. D., Lin, J. D. et al., Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *Int Surg*, 1997. 82, 378-381.
- [31] Chow, S. M., Law, S. C. et al., Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality, *Cancer*, 2003. 98: 31-40.
- [32] Yamashita, H., Noguchi, S. et al., Extracapsular invasion of lymph node metastasis : a good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*, 1999. 86, 842-849.
- [33] Luster, M., S. E. Clarke et al., Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35: 1941-1959.

- [34] Borson-Chazot, F., S. Bardet et al., Guidelines for management of differentiated thyroid carcinoma of vesicular origin. *Ann Endocrinol*, 2008. 69:472-486.
- [35] Esnaola, N. F., S. B. Cantor, et al., Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery*, 2001. 130: 921-930.
- [36] ANAES (1997). Explorations thyroïdiennes autre que biologique.
- [37] Mulcahy, M. M., J. L. Cohen, et al., Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*, 1998. 104: 494-96.
- [38] Ito, Y., Tomoda, C. et al., Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World Journal of Surgery*, 2004. 28, 498-501.
- [39] Tisell, L. E., B. Nilsson, et al., Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection, *World Journal of Surgery*, 1996. 20, 854-859.
- [40] Pacini, F., M. Schlumberger, et al., Post- surgical use of radioiodine (I 131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *European Journal of Endocrinology*, 2005. 153: 651-659.
- [41] Schroder, P. R., Haugen, B. R. et al., A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 878-884.
- [42] Luster, M., F. Lippi, et al., rh-TSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-related Cancer*, 2005. 12: 49-64.
- [43] Chen, M. K., I. Doddamane, et al., Recombinant human thyroid-stimulating hormone as an alternative for thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer management. *Curr Opin Oncol*, 2010. 22(1): 6-10.
- [44] Kim, T. Y., W. B. Kim, *et al.*, serum thyroglobulin levels at the time of iode 131 remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 1440-45.
- [45] Mc Griff, N. J., G. Csako, et al., Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer, *Annals of Medicine*, 2002. 34, 554-564.
- [46] Schlumberger, M., G. Berg, et al., Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology*, 2004. 150: 105-112.
- [47] Bertaux, F., M. Noel, et al., Identification of the exon structure and four alternative transcripts of the thyroglobulin-encoding gene. *Gene*, 1995. 156 : 297-301.
- [48] Charrié, A., Le point actuel sur la thyroglobuline. *Médecine nucléaire-Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2003. 27(4): 177-182.
- [49] Cooper, D.S., G. M. Doherty et al., The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid*, 2006. 16:109-142.

- [50] Spencer, C. A., M. Takeuchi et al., Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clinical Chemistry*, 1996. 42: 164-173.
- [51] Mariotti S., G. Barbesino et al, Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995. 80: 468-472.
- [52] Spencer, C. A., M. Takeuchi, et al., Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(4): 1121-27.
- [53] Bach-Ngohou, K., A. Bettembourg, et al., Serum thyroglobulin and TSH evolution under Thyrogen® in post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. 2003.
- [54] Feldt-Rasmussen, U., C. Profilis, et al., Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1<sup>st</sup> part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity . *Ann Biol Clin*, 1996. 54(10-11): 337-42.
- [54] Feldt-Rasmussen, U., C. Profilis, et al., Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2<sup>nd</sup> part: physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin*, 1996. 54(10-11): 343-8.
- [55] Sadouk, M., W. Schneider, et al., Comparison of diagnostic performance of three thyroglobulin assays in the monitoring of differentiated thyroid carcinoma. 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA (abstract), 2003.
- [56] Edmonds, C. J., M. Tellez., Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988. 28(2):253-9.
- [57] Mazzaferri, E. L., R. J. Robbins, et al., 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(4): 1433-41.
- [58] Wemeau, J. L., La TSH recombinante: son utilisation en endocrinologie. *Annals of Endocrinology*, 2006. 67(6): 629-630.
- [59] Sibille, L., S. Guillemard et al, Impact de la TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG dans la prise en charge des patients atteints de cancers thyroïdien différencié. *Medecine Nucleaire*.2009.12.001.
- [60] Petrich, T., Börner, A. R. et al., Influence of rh-TSH on (18F) fluorodesoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2002. 29:641-647.
- [61] Chin B. B., P. Patel et al, Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 91-5.
- [62] Bartalena, L., Martino, E. et al., Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxin treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients, *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 64: 849-855.
- [63] Mazzaferri, E. L., R. T. Kloos, et al., Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation ? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(4): 1490-98.

- [64] Pacini F., P. W. Ladenson, et al., Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88:3668-3673.
- [65] Baudin, E., C. Do Cao et al., Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88: 1107-11.
- [66] Zuchelli G. C., A. Lervasi, et al., Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 53(5):482-9.
- [67] Pacini, F., L. Agate, et al., Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic I 131 whole body scan: comparison of patients treated with high I 131 activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86: 4092-97.
- [68] Durante, C., N. Haddy et al, Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91: 2892-2899;
- [69] Belot, A., Grosclaude, P, et al, Cancer incidence and mortality in France over the periode 1980-2005, *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2008. 56(3): 159-75.
- [70] Tuttle, R. M., Brokhin, M. et al., Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med*, 2008. 49: 764-770.
- [71] Demers L. M., C. A. Spencer et al., Laboratory support for the diagnostic and monitoring of thyroid disease. [www.nacb.org/imp/thyroid/LMPH.stm](http://www.nacb.org/imp/thyroid/LMPH.stm), 2002.
- [72] Kloos, R. T., Mazzaferri, E. L. et al., A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9):5047-57.
- [73] Haugen, B. R., F. Pacini, et al., A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(11): 3877-85.
- [74] Schroeder P. R., B. R. Haugen, et al., A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91:878-884.
- [75] Borget, I., C. Corone, et al., Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients : comparison between stimulation with Thyrogen® and thyroid hormone withdrawal. *European Journal of Endocrinology*, 2007. 156: 531-538.
- [76] Taïeb, D., F. Sebag, et al., Iodine Biokinetics and Radioiodine Exposure after Recombinant Human Thyrotropin-Assisted Remnant Ablation in Comparison with Thyroid Hormone Withdrawal, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 3283-3290.

- [77] Robbin R. J., R. M. Turtle, et al., Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86:619-25.
- [78] Pacini F., F. Lippi, et al., Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med*, 1987. 28:1888-1891.
- [79] Lees, W., Mansberg, R. et al., The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq <sup>131</sup>I. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2002. 29: 1421-1427.
- [80] Verburg F. A., M. P. Stokkel. et al., No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009.
- [81] Cailleux, A. F., E. Baudin, et al., Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. 85:175-178.
- [82] Wong, R., D. J. Topless, et al., Recombinant human thyroid-stimulating hormone (Thyrogen) in thyroid cancer follow up: an experience at a single institution." *Internal Medicine Journal*.,2009. 39: 156-163.
- [83] Torlontano, M., Crocetti, U. et al., Serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. The role for neck ultrasonography, *European Journal of Endocrinology*, 2003.148: 18-24.
- [84] David, A., A Blotta, et al., Serum thyroglobulin concentrations and <sup>131</sup>I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001.42:1470-1475.
- [85] Cooper, D. S., Doherty, G. M. et al., Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma, *Thyroid*, 2006.16: 109-142.

NOM : BARRET

PRENOM : Andrée-Anne

**TITRE** : Etude du dosage de la thyroglobuline stimulée dans le suivi de patients traités pour un cancer différencié de la thyroïde au CHU de Nantes : comparaison des valeurs de dosage après stimulation par TSH endogène ou Thyrogen® et choix de la valeur seuil. Expérience Nantaise sur 8 années (2001-2008).

---

**RESUME**

Le cancer différencié de la thyroïde est le cancer endocrinien le plus fréquent et concerne 5 % des nodules thyroïdiens. La plupart des patients sont guéris après une thyroïdectomie totale et une ablation par  $^{131}\text{I}$  mais les rechutes sont fréquentes à plus ou moins long terme (15% des patients) et imposent un long suivi. Le dosage de la thyroglobuline est l'élément central du suivi et la stimulation par la TSH augmente la sensibilité du dosage. Ils existent deux tests de stimulation : l'arrêt du traitement hormonal substitutif et l'injection de TSH recombinante. Les objectifs de ce travail sont de comparer, dans la population étudiée, les valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée détectables lors des 2 tests de stimulation et de déterminer la valeur seuil de ce dosage.

Nous avons étudié rétrospectivement 128 patients traités et suivis pour un cancer différencié de la thyroïde au CHU de Nantes entre Janvier 2001 et Décembre 2008. Sur ces 128 patients, 12 patients ont bénéficié d'un test de stimulation par la TSH recombinante suivi dans l'année par un test de stimulation par la TSH endogène. Ces 12 patients présentent des valeurs de dosage de la thyroglobuline stimulée par la TSH endogène supérieures à celles obtenues par la TSH exogène. Cependant, il est clairement établi que le dosage de la thyroglobuline après stimulation par la TSH recombinante offre la même sensibilité pour détecter des récurrences et des rechutes de cancer différencié de la thyroïde que le dosage de thyroglobuline stimulée par la TSH endogène. De plus, la TSH recombinante évite aux patients tous les effets d'une hypothyroïdie.

106 des 128 patients étudiés ont permis de déterminer à 2,2 ng/mL la valeur de thyroglobuline stimulée offrant le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité du dosage. Les résultats de notre étude sont en accord avec les recommandations de l'American thyroid association qui préconise une valeur seuil de 2 ng/mL.

**Mots Clés**

Thyroglobuline

TSH

Cancer différencié de la thyroïde