

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG au moment du premier traitement
par iode 131 chez les patients présentant un cancer différencié de
la thyroïde avec critères histologiques d'agressivité.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2024 à 16 heures
au Pôle Recherche
par **Alix DELHAY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck SEMAH

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Monsieur le Docteur Arnaud JANNIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Amandine BERON

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATA : American Thyroid Association

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

¹⁸F-FDG : Fluor 18-Fluorodésoxyglucose

GLUT 1 : Glucose Transporter 1

MIP : Maximal-Intensity-Projection

MTV : Metabolic Tumor Volume

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

rhTSH : recombinant human Thyroid Stimulating Hormone

ROC : Receiver Operating Characteristic

SUV : Standardized Uptake Value

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TG : Thyroglobuline

TLG : Total Lesion Glycolysis

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

Table des matières

I. Introduction générale	1
A. Épidémiologie	1
B. Histologie	2
1. Histologie de la glande thyroïde	2
2. Répartition histologique des carcinomes différenciés	3
3. Classification OMS 2022 et carcinomes thyroïdiens différenciés	4
a. Les carcinomes papillaires	5
b. Les carcinomes vésiculaires	6
c. Les carcinomes oncocytaires	7
d. Les carcinomes de haut grade	7
C. Stadification initiale	8
1. Diagnostic initial	8
2. Classification TNM	8
3. Critères ATA 2015	10
D. Prise en charge des carcinomes différenciés	12
1. Traitement initial	12
a. Chirurgie	12
b. Traitement par iode 131	12
2. Surveillance	13
E. TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et carcinomes thyroïdiens différenciés	14
1. ¹⁸ F-FDG et carcinomes thyroïdiens différenciés	14
2. Valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG	15
3. Principales indications de la TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG	15
F. Rationnel et objectifs de la thèse	16
II. Matériel et méthodes	18
A. Population étudiée	18
1. Critères d'inclusion	18
2. Critères d'exclusion	18
B. Recueil des données	19
1. Données générales au moment du traitement	19
2. Données sur la TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG initiale	20
3. Données sur la scintigraphie à l'iode 131 initiale	21
4. Données lors du suivi	21
C. Examens réalisés et traitement par iode 131	22
D. Analyses statistiques	22

1. Analyses descriptives des données.....	23
2. Analyses sur les facteurs prédictifs de positivité de la TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG.....	23
3. Analyses de survie.....	24
III. Résultats	25
A. Résultats des analyses descriptives	25
1. Caractéristiques de la population étudiée	25
2. Résultats des TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG.....	29
3. Résultats des scintigraphies à l'iode 131.....	31
4. Caractéristiques des sous-groupes (I+/FDG+ ; I-/FDG- ; I+/FDG- ; I-/FDG+).....	31
B. Résultats des analyses sur les facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG.....	33
1. Analyse univariée.....	33
2. Analyse multivariée.....	35
3. Recherche de seuils optimaux de thyroglobuline.....	35
C. Résultats des analyses de survie	36
1. Analyse de la valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG	36
a. Au sein de la population incluse dans l'étude	36
b. Au sein du sous-groupe de patients avec résection chirurgicale complète suivis pendant plus de 3 ans	37
c. Au sein des différents sous-groupes (I-/FDG-, I+/FDG-, I+/FDG+, I-/FDG-)....	38
2. Analyse de la valeur pronostique de la scintigraphie à l'iode 131	40
3. Analyse de la valeur pronostique de la thyroglobuline	41
IV. Discussion	42
V. Conclusion	48
BIBLIOGRAPHIE	49

I. Introduction générale

A. Épidémiologie

Le cancer de la thyroïde représente 1% de l'ensemble des cancers diagnostiqués et est le cancer endocrinien le plus fréquent (1,2).

En quelques chiffres, à l'échelle mondiale en 2020, les taux d'incidence du cancer de la thyroïde standardisés selon l'âge étaient de 10,1 pour 100 000 femmes et de 3,1 pour 100 000 hommes, et les taux de mortalité standardisés selon l'âge étaient de 0,5 pour 100 000 femmes et de 0,3 pour 100 000 hommes (3).

En France en 2018, 10 665 cancers de la thyroïde ont été diagnostiqués. Cette même année le cancer thyroïdien a été responsable de 386 décès. Le cancer de la thyroïde était la cinquième tumeur solide la plus fréquente chez la femme (4,5% des cancers féminins) et la seizième chez l'homme (1,3% des cancers masculins). L'âge médian au diagnostic était de 52 ans chez la femme et de 59 ans chez l'homme (4).

En France, tout comme dans la majorité des pays industrialisés entre 1990 et 2018, l'incidence des cancers thyroïdiens a fortement augmenté tandis que la mortalité par cancer a diminué. Cette différence s'explique par l'amélioration des outils diagnostiques et par le fait que l'augmentation de l'incidence concerne principalement les cancers papillaires, plus fréquents et de très bon pronostic (4,5).

En raison de la prédominance des formes différenciées (90-95% des carcinomes), le cancer de la thyroïde est le plus souvent de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 96% (6,7).

Ce travail ne porte que sur les carcinomes différenciés de la thyroïde.

B. Histologie

1. Histologie de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine, située à la base du cou, comportant deux lobes latéraux réunis par un isthme et de manière inconstante, un lobe pyramidal.

Histologiquement, la thyroïde est composée de follicules (unités fonctionnelles de la thyroïde) entourés d'un stroma conjonctivo-vasculaire. Les follicules sont constitués de cellules épithéliales polarisées appelées thyrocytes (flèche bleue), représentant 99% du contingent cellulaire thyroïdien (8).

Les thyrocytes sont organisés en vésicules au centre desquelles se trouve la colloïde, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Les cellules parafolliculaires (cellules C, flèches blanches) sont en contact avec la lame basale des follicules et sécrètent la calcitonine, hypocalcémiante (9).

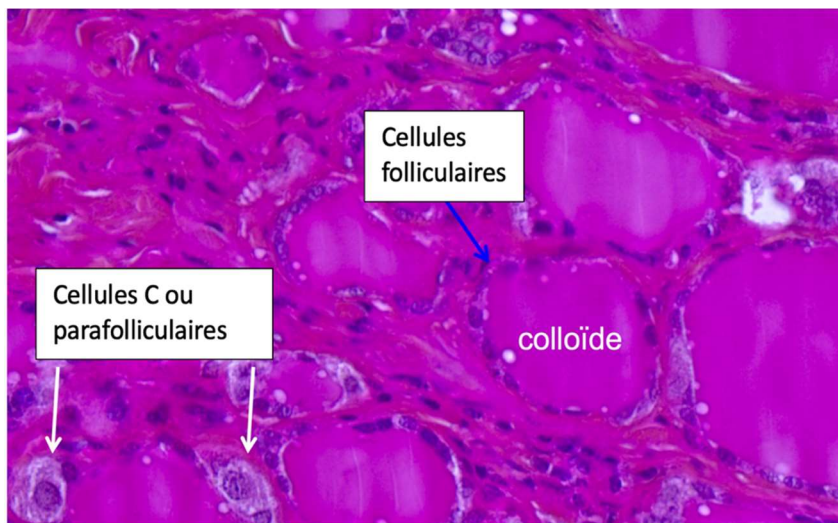


Figure n°1 : Coupe histologique normale de la thyroïde (9)

2. Répartition histologique des carcinomes différenciés

Les cancers différenciés thyroïdiens se développent à partir des cellules folliculaires épithéliales (10,11).

Parmi les cancers différenciés de la thyroïde, on distingue :

- Les carcinomes thyroïdiens papillaires ou vésiculaires bien différenciés
- Les carcinomes thyroïdiens de haut grade

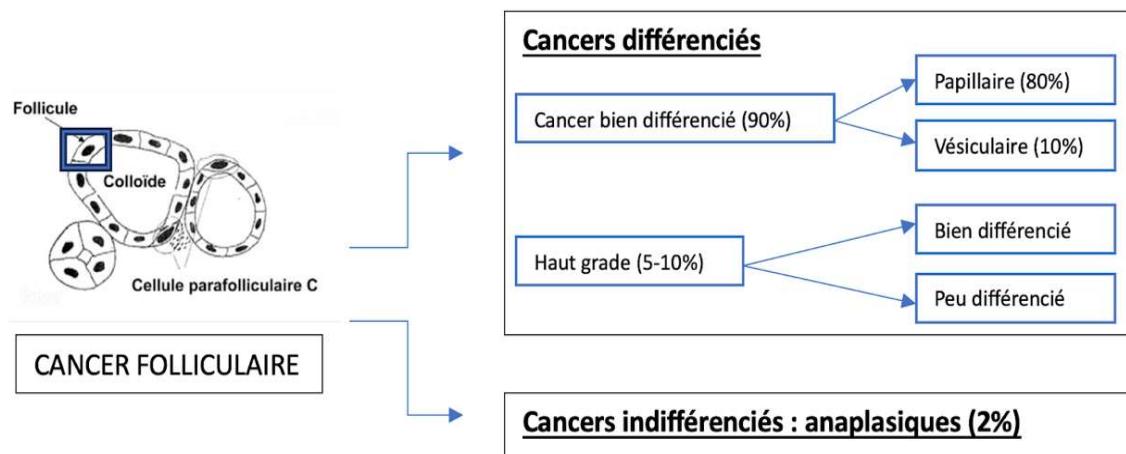


Figure n°2 : Répartition histologique des cancers folliculaires thyroïdiens (données adaptées à partir de la classification OMS 2022) (12)

3. Classification OMS 2022 et carcinomes thyroïdiens différenciés

En 2022, l'OMS a mis à jour une classification histologique des carcinomes thyroïdiens. Cette classification regroupe des bases histologiques et moléculaires et permet une meilleure caractérisation des tumeurs thyroïdiennes en fonction de leur degré de différenciation (13).

Carcinomes papillaires	
• Classiques • Folliculaires infiltrants • À cellules hautes • À cellules cylindriques • À cellules en clous de tapissier	• Solides/trabéculaires • Sclérosants diffus • Oncocytaires • Warthin-like • À cellules claires
Carcinomes folliculaires	
• Encapsulés avec invasion capsulaire • Encapsulés avec angio-invasion • À invasion massive	
Carcinomes oncocytaires	
• Encapsulés avec invasion capsulaire • Encapsulés avec angio-invasion • À invasion massive	
Carcinomes de haut grade	
• Bien différenciés • Peu différenciés	

Tableau n°1 : Classification OMS 2022 des carcinomes thyroïdiens différenciés (tableau adapté à partir de l'article de Juhlin C et al) (14).

a. Les carcinomes papillaires

Les carcinomes papillaires représentent 80% des cancers thyroïdiens (15). Ils ont un tropisme ganglionnaire et sont souvent multifocaux (16). Macroscopiquement, les carcinomes papillaires se présentent sous la forme de nodule blanchâtre infiltrant ou encapsulé. Microscopiquement, ces carcinomes ont des caractéristiques nucléaires papillaires (chevauchements nucléaires, contours irréguliers, chromatine clarifiée) (17). Ils sont souvent associés à des mutations BRAF V600E ou à des fusions de RET (17,18).

Il existe des sous-types histologiques agressifs de cancer papillaire (12,13,14,17,19) parmi lesquels :

- les carcinomes à cellules hautes
- les carcinomes oncocytaires
- les carcinomes à cellules cylindriques
- les carcinomes sclérosants diffus
- les carcinomes d'architecture solide/trabéculaire
- les carcinomes à cellules en clous de tapissier

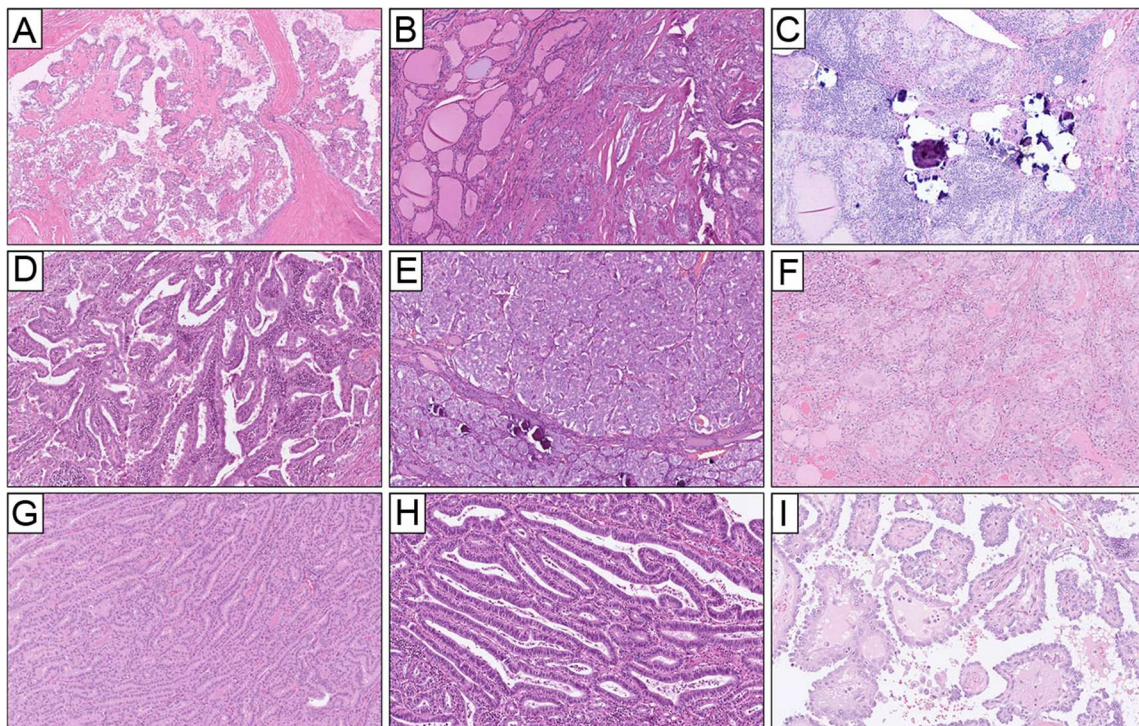


Figure n°3 : Aspects microscopiques de carcinomes papillaires thyroïdiens (images issues de l'article de Juhlin C et al) (14)

- A. *Papillaire classique*
- B. *Papillaire thyroïdien variant folliculaire infiltrant*
- C. *Sclérosant diffus*
- D. *Papillaire de type Warthin-like*
- E. *Papillaire solide*
- F. *Papillaire oncocytaire*
- G. *Papillaire à cellules hautes*
- H. *Papillaire à cellules cylindriques*
- I. *Papillaire à cellules en clous de tapissier (Hobnail)*

b. Les carcinomes vésiculaires

Le carcinome vésiculaire est une tumeur de souche folliculaire bien différenciée, sans caractéristique nucléaire papillaire (17). Les carcinomes vésiculaires peuvent avoir une dissémination hématogène (20). Ils sont souvent associés à des anomalies moléculaires de type RAS (17,21). On distingue trois groupes de carcinome vésiculaire de pronostic différent : à invasion minimale (survie sans récurrence de 97%), angio-invasif (survie sans récurrence de 81%) et largement invasif (survie sans récurrence de 45%) (22).

c. Les carcinomes oncocytaires

Les carcinomes oncocytaires sont composés d'au moins 75% de cellules oncocytaires et ne possèdent pas de noyau de type papillaire (17,23). Les carcinomes oncocytaires sont souvent réfractaires à l'iode et peuvent présenter des lésions hypermétaboliques sur la TEP-TDM au 18F-FDG (17,24). Leur classification est identique à celle du carcinome vésiculaire avec les mêmes sous-types : à invasion minime, angio-invasif et largement invasif (22).

d. Les carcinomes de haut grade

Ce groupe est constitué des carcinomes bien différenciés et des carcinomes peu différenciés de haut grade.

Les carcinomes thyroïdiens peu différenciés sont des tumeurs de souche folliculaire (17,25) :

- Possédant une architecture solide, trabéculaire ou insulaire
- Ne présentant pas de caractéristique nucléaire de type papillaire
- Remplissant au moins un des deux critères suivants : ≥ 3 mitoses/2mm² et/ou nécrose tumorale

Les carcinomes thyroïdiens de haut grade sont définis par la présence de nécrose et/ou d'un index mitotique ≥ 5 mitoses/2mm² (12,13,14,17).

Les cancers de haut grade ont un pronostic intermédiaire entre les cancers bien différenciés et les cancers anaplasiques (17).

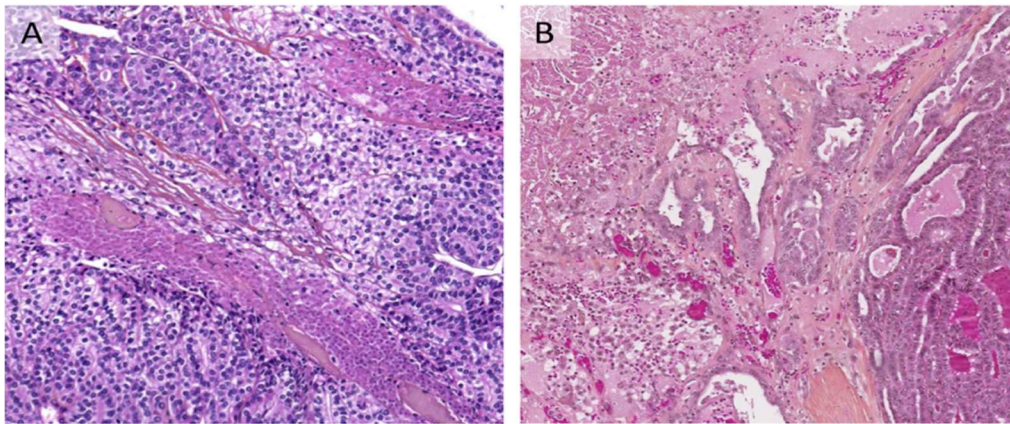


Figure n°4 : Aspects microscopiques des carcinomes thyroïdiens de haut grade (images issues de l'article de Guyétant S et al) (17) :

A. Carcinome thyroïdien peu différencié

B. Carcinome papillaire de sous-type à cellules hautes de haut grade

C. Stadification initiale

1. Diagnostic initial

Les carcinomes thyroïdiens peuvent être découverts lors de la palpation d'un nodule ou d'une adénopathie cervicale, en présence de symptômes cliniques (dysphagie, dyspnée...), ou de manière fortuite lors d'une chirurgie thyroïdienne ou sur un examen d'imagerie (26-28). Le diagnostic définitif est réalisé au cours de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de la thyroïde.

2. Classification TNM

La classification TNM 2017 développée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union internationale contre le cancer (UICC), évalue l'étendue du cancer thyroïdien selon les paramètres suivants : la taille et l'extension extra-thyroïdienne de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N), et la présence de métastases (M).

La classification TNM 2017 est fondamentale pour la stadification initiale des cancers thyroïdiens, l'élaboration des stratégies thérapeutiques et la prédiction du risque de mortalité (29). Toutefois, elle ne prend en compte qu'un nombre limité de critères histologiques et ne permet pas de prédire à elle seule le risque de récurrence (30).

T – TUMEUR PRIMITIVE	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	T1a : Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension T1b : Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	T3a : Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension T3b : Tumeur avec extension macroscopique extra-thyroïdienne aux muscles adjacents (sterno-hyoïdien, sterno-thyroïdien ou omo-hyoïdien) quelle que soit sa taille
T4	T4a : Tumeur dépassant la capsule thyroïdienne et envahissant l'un des éléments suivants : tissus sous-cutanés, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent T4b : Tumeur envahissant l'aponévrose prévertébrale, les vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide
N – GANGLIONS	
Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluée
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	N1a : métastase(s) ganglionnaire(s) au niveau du secteur VI (pré-trachéaux, para-trachéaux, pré-laryngés) ou du secteur VII (médiastinal supérieur) N1b : métastase(s) ganglionnaire(s) latéro-cervicale(s) (II, III, IV ou V) ou rétropharyngée(s)
M – METASTASES	
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau n°2 : Classification TNM d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

	Âge < 55 ans	Âge ≥ 55 ans
Stade I	Tout T, tout N, M0	T1a, T1b, T2, N0, M0
Stade II	Tout T, tout N, M1	T3, N0, M0 T1, T2, T3, N1, M0
Stade III		T4a, tout N, M0
Stade IVA		T4b, tout N, M0
Stade IVB		Tout T, tout N, M1

Tableau n°3 : Stades selon la classification TNM d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

3. Critères ATA 2015

Les critères proposés par l'ATA en 2015 classent les cancers thyroïdiens en trois groupes en fonction de leur risque de récurrence (faible, intermédiaire ou élevé) (31). Cette classification prend en compte de nombreux facteurs tels que la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, l'extension extra-thyroïdienne ainsi que les critères histologiques d'agressivité et les mutations somatiques.

La prise en charge thérapeutique et le suivi sont ensuite adaptés en fonction du risque de récurrence du carcinome thyroïdien.

HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE (>20%)
Carcinome folliculaire avec angio-invasion majeure Carcinome thyroïdien pT4a, extension extra-thyroïdienne macroscopique
Carcinome thyroïdien pN1 avec > 3 adénopathies en rupture capsulaire Carcinome thyroïdien pN1 avec une adénopathie > 3 cm
Carcinome papillaire > 1 cm avec mutation TERT +/- BRAF Carcinome papillaire avec mutation BRAF et extension extra-thyroïdienne
Carcinome thyroïdien avec résection tumorale incomplète Carcinome thyroïdien avec métastases à distance
RISQUE INTERMÉDIAIRE DE RÉCIDIVE (5-20%)
Carcinome papillaire avec histologie agressive ou angio-invasion Carcinome papillaire pT3 avec extra-thyroïdienne mineure
Carcinome thyroïdien avec atteinte ganglionnaire N1 clinique Carcinome thyroïdien pN1 avec > 5 adénopathies
Carcinome papillaire intra-thyroïdien < 4 cm avec mutation BRAF
FAIBLE RISQUE DE RÉCIDIVE (≤5%)
Carcinome thyroïdien pN1 avec ganglions tous < 0,2 cm Carcinome thyroïdien pN1 ≤ 5 adénopathies
Carcinome papillaire intra-thyroïdien mesurant entre 2 et 4 cm Carcinome folliculaire avec invasion capsulaire minime
Microcarcinome papillaire multifocal Microcarcinome papillaire unifocal avec ou sans mutation BRAF
Carcinome papillaire intra-thyroïdien < 4 cm sans mutation BRAF

Tableau n°4 : Critères ATA 2015 pour le risque de récurrence (tableau adapté à partir de l'article de Haugen B et al) (31)

D. Prise en charge des carcinomes différenciés

1. Traitement initial

a. Chirurgie

La prise en charge thérapeutique initiale repose sur la chirurgie, le plus souvent par thyroïdectomie totale, parfois complétée par un curage ganglionnaire (central, latéral unilatéral ou bilatéral) (32,33).

b. Traitement par iode 131

L'iode 131 est un radioisotope émetteur de particules β^- , utilisé pour le traitement des carcinomes différenciés thyroïdiens. En effet, les électrons émis par désintégration β^- (avec une énergie maximale de 606,3 keV), ont un parcours moyen très faible dans les tissus biologiques ($\sim 0,8$ mm), ce qui permet la destruction des cellules tumorales thyroïdiennes captant l'iode. L'iode 131 émet également des photons gamma (principalement à une énergie de 364 keV), rendant possible son usage à visée diagnostique (scintigraphie) (34,35).

Le traitement par iode 131 a donc plusieurs objectifs (31,36,37) :

- Détruire les résidus de tissu thyroïdien sain, pour faciliter la surveillance par dosage de la thyroglobuline (dont la valeur est corrélée à la quantité de cellules d'origine thyroïdienne présentes dans l'organisme)
- Traiter les éventuelles cellules tumorales résiduelles
- Réaliser un bilan d'extension par une scintigraphie du corps entier, 2 à 7 jours après l'administration de la gélule d'iode radioactif

Les indications et les modalités de réalisation (activité administrée, stimulation par sevrage ou rhTSH) du traitement par iode 131 sont définies en fonction du risque de récurrence (31,37,38).

2. Surveillance

La réponse thérapeutique après thyroïdectomie totale et traitement par iode 131, est évaluée principalement par le dosage de la thyroglobuline (et des anticorps anti-thyroglobuline) et par la réalisation d'une échographie cervicale (et dans certains centres par une scintigraphie corps entier par iode 131 après stimulation par rhTSH à 8 ou 12 mois après le traitement) (37,39).

Une réponse au traitement est considérée comme excellente, en cas d'imagerie négative avec un taux de thyroglobuline basale < 0,2 ng/mL ou avec une valeur de thyroglobuline stimulée < 1 ng/mL en l'absence d'anticorps anti-thyroglobuline (37,40).

Une réponse au traitement est définie comme indéterminée, en présence de lésion aspécifique sur l'imagerie, ou de fixation faible dans la loge de thyroïdectomie sur la scintigraphie à l'iode 131, ou de taux de thyroglobuline basale entre 0,2-1 ng/mL ou stimulée entre 1-10 ng/mL, ou d'anticorps anti-thyroglobuline en décroissance ou stables et en l'absence de lésion sur l'imagerie (37,40).

Une réponse au traitement est définie comme biologiquement incomplète, en cas d'imagerie négative avec une thyroglobuline basale > 1 ng/mL ou avec une thyroglobuline stimulée > 10 ng/mL ou en présence d'une augmentation du taux d'anticorps anti-thyroglobuline (37,40).

Une réponse thérapeutique est considérée comme structurellement incomplète, en présence de tumeur résiduelle ou de lésion secondaire ganglionnaire ou à distance sur l'imagerie (37,40).

L'évaluation de la réponse au traitement est effectuée régulièrement tout au long du suivi prolongé, ce qui permet de réévaluer et de redéfinir le risque de récurrence.

En effet, 10 à 30 % des patients présenteront une récurrence au cours du suivi dont 25% avec des lésions secondaires à distance (principalement pulmonaires ou osseuses) et 75% au niveau loco-régional (41-43).

E. TEP-TDM au ^{18}F -FDG et carcinomes thyroïdiens différenciés

1. ^{18}F -FDG et carcinomes thyroïdiens différenciés

Les cellules cancéreuses bien différenciées conservent la capacité des cellules thyroïdiennes normales à capter l'iode grâce à l'expression du symporteur sodium/iode (NIS). Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses thyroïdiennes se différencient, elles perdent leur faculté à capter l'iode radioactif en raison d'une diminution de l'expression du symporteur sodium/iode (NIS). Parallèlement, les cellules tumorales différenciées augmentent leur captation de glucose (et donc de ^{18}F -FDG) en raison d'une expression accrue des transporteurs de glucose GLUT-1.

C'est ce que l'on appelle le phénomène de "flip-flop" (44-47). Les lésions secondaires hypermétaboliques sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG sont généralement plus agressives que les lésions non fixantes (48,49).

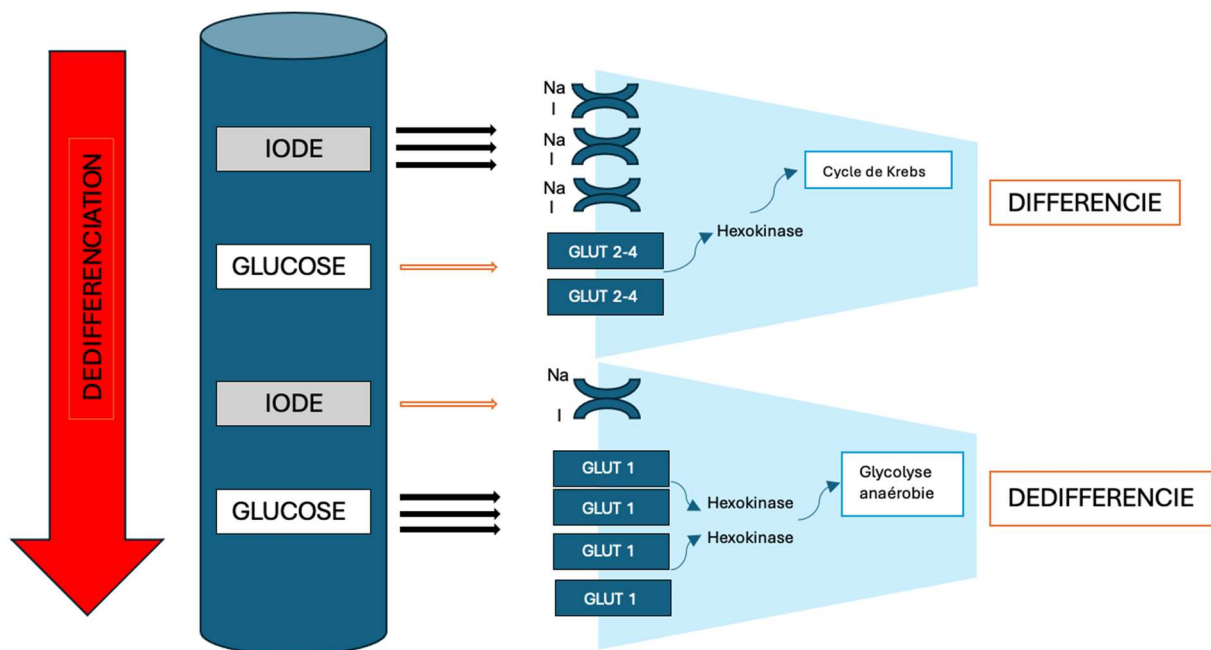


Figure n°5 : Illustration du "flip-flop" phénomène (schéma adapté à partir de l'article de Zampella E et al) (30)

2. Valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

La fixation des lésions sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale (50-54) et sur la survie sans progression (55,56) lors du suivi post-thérapeutique.

De nombreuses études ont rapporté une valeur pronostique significative de certains paramètres métaboliques sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG de suivi tels que la valeur du SUVmax, le nombre de lésions >10 (50,53), un volume tumoral >125mL (54) associés à une réduction de la survie globale. Des études ont également montré que le TLG (Total Lesion Glycolysis calculé par la formule : MTV [Metabolic Tumor Volume] x SUVmean) est corrélé à une diminution de la survie sans progression (55,56).

Par ailleurs, l'étude menée par Jannin et al. souligne l'importance de réaliser la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG précocement lors du diagnostic de métastases osseuses, en raison de l'impact négatif de la fixation des lésions sur la réponse au traitement par iode 131 et sur la survie globale (57).

Ainsi, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG revêt une valeur pronostique majeure et est indiquée lors du suivi pour évaluer le risque de progression et la mortalité spécifique chez les patients métastatiques (31).

Même si la valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG lors du bilan initial est moins documentée, la fixation des lésions sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG post-opératoire apparaît également comme un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale (58) et sur la survie sans progression (59,60).

3. Principales indications de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Selon les directives de l'ATA 2015, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est recommandée chez les patients atteints d'un carcinome thyroïdien bien différencié, à haut risque de récurrence, présentant un taux de thyroglobuline sérique élevé > 10 ng/mL et une scintigraphie à l'iode 131 négative (31,61,62,63). Dans ce contexte, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG permet l'identification de lésions secondaires non détectables par la scintigraphie à l'iode 131, en raison de la différenciation des cellules tumorales. Les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG dans cette indication sont

largement illustrées dans la littérature avec une sensibilité aux alentours de 94% et une spécificité entre 80 et 84% (37,64,65,66,67). Ainsi, la précision diagnostique de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est très utile, en complément des imageries morphologiques, pour adapter de manière optimale la stratégie thérapeutique des lésions non avides en iode.

Comme mentionné précédemment, une TEP-TDM au ^{18}F -FDG peut être réalisée chez les patients présentant une maladie métastatique connue afin d'identifier les patients avec des lésions agressives hypermétaboliques de pronostic défavorable, pouvant nécessiter des traitements complémentaires ou une surveillance rapprochée (31,68).

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est aussi largement utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique à la suite d'une intervention chirurgicale, d'une radiothérapie externe ou de thérapies systémiques, chez les patients présentant des lésions métastatiques ou une tumeur primitive localement avancée (31,69).

Enfin, une TEP-TDM au ^{18}F -FDG peut être envisagée en cas de sous-type histologique agressif (carcinome thyroïdien peu différencié, carcinome oncocyttaire) avec des taux de thyroglobuline élevés ou des lésions secondaires identifiées sur d'autres modalités d'imagerie (31,70,71,72,73).

F. Rationnel et objectifs de la thèse

En raison de son efficacité et de son bon profil de tolérance, le traitement par iode 131 constitue une thérapeutique adjuvante de première intention chez les patients présentant un carcinome bien différencié de la thyroïde. La détection précoce de lésions non fixantes en iode (non curables par le traitement classique par iode 131), est essentielle pour un ajustement optimal de la stratégie thérapeutique initiale (74).

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est ainsi particulièrement utile lors du bilan d'extension initial après chirurgie des carcinomes thyroïdiens, grâce à l'identification de lésions supplémentaires non décelables sur la scintigraphie à l'iode 131. En effet, les résultats de cet examen peuvent induire des changements thérapeutiques majeurs (reprise chirurgicale, radiothérapie externe, thérapie ciblée). L'intérêt clinique de la

TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du bilan post-opératoire au moment du premier traitement par iode 131 a donc été confirmé (75-79).

En revanche, bien que des recommandations standardisées régissent l'utilisation de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du suivi, il n'existe pas de directives précises encadrant sa prescription lors du bilan initial au moment du traitement par iode 131. En outre, si la valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du suivi est largement documentée dans la littérature, seules de rares études se sont intéressées à son impact pronostique lors du bilan initial.

Au CHU de Lille, depuis de nombreuses années, lors de la validation d'un premier traitement par iode 131, une TEP-TDM au ^{18}F -FDG est fréquemment prescrite avant l'irathérapie en cas de carcinome thyroïdien avec critères anatomopathologiques défavorables. Pour des questions pratiques d'organisation et afin de profiter de la stimulation thyroïdienne, cet examen est pratiqué le jour de l'entrée du patient, quelques heures avant l'administration du traitement et est comparé à la scintigraphie à l'iode 131. Toutefois, les critères décisionnels peuvent varier d'un médecin nucléaire à l'autre et être source de prescriptions inadéquates.

Dans ce cadre, notre travail vise donc à déterminer s'il existe des facteurs prédictifs de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, ainsi qu'à évaluer son impact et sa valeur pronostique au moment du traitement par iode 131.

II. Matériel et méthodes

A. Population étudiée

Il s'agit d'une étude non-interventionnelle et rétrospective monocentrique, concernant les patients atteints de carcinomes différenciés de la thyroïde ayant bénéficié d'un premier traitement par iode 131 au CHU de Lille.

1. Critères d'inclusion

La population incluse est constituée de patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié, ayant réalisé une TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Roger Salengro, le jour de leur premier traitement par iode 131, entre février 2016 et avril 2023.

Tous les patients inclus ont également effectué une scintigraphie à l'iode 131 dans les 48-72h suivant l'ingestion de la gélule d'iode 131.

2. Critères d'exclusion

Les patients ne remplissant pas la totalité des critères d'inclusion ainsi que les patients présentant un cancer thyroïdien métastatique connu avant la réalisation de la TEP au ^{18}F -FDG ont été exclus.

Les patients suivis pour une autre tumeur solide ou une hémopathie maligne et les patients ayant bénéficié au préalable d'un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie ont également été exclus.

B. Recueil des données

1. Données générales au moment du traitement

Les données cliniques et histologiques ont été recueillies via le dossier patient informatisé de l'hôpital, par l'intermédiaire du logiciel Sillage®.

En cas de données non disponibles dans le dossier patient informatisé, les données ont été recherchées dans le dossier papier archivé du patient.

Les données manquantes sur certains comptes-rendus d'anatomopathologie (présence de nécrose et nombre de mitoses) ont été obtenues en demandant la relecture des lames histologiques aux services d'anatomopathologie concernés.

Pour chaque patient les données suivantes ont été recueillies :

- Générales (date de naissance, âge, sexe, date du diagnostic)
- Chirurgicales (curage ganglionnaire central et/ou latéral, adénectomie, marges d'exérèse chirurgicale)
- Histologiques
 - Taille tumorale, multifocalité ou unifocalité
 - Type histologique : papillaire, vésiculaire, oncocytaire
 - Sous-type histologique agressif : papillaire oncocytaire / hobnail / variant à cellules cylindriques / sclérosant diffus
 - Architecture trabéculaire
 - Nécrose, nombre de mitoses, haut grade et/ou peu différencié
 - Cellules hautes (pourcentage), emboles lymphatiques (et leur nombre)
 - Nombre de ganglions prélevés, nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire des adénopathies, taille maximale de l'adénopathie
 - Extension extra-thyroïdienne
 - Présence d'une mutation somatique (BRAF, RAS, NTRK, RET fusion)
- Relatives à la stadification initiale (classification pTNM et risque ATA)
- Relatives aux modalités de réalisation du traitement par iode 131 (délai entre la chirurgie et l'iode 131, stimulation par sevrage en hormones thyroïdiennes ou par rhTSH)

- Biologiques (valeur de la thyroglobuline le jour de l'ingestion d'iode 131 (Tg J0), valeur de la thyroglobuline 2,5 jours après l'administration du traitement par iode 131 (Tg J2), présence ou non d'anticorps anti-thyroglobuline et leur titre)

2. Données sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG initiale

Les données des TEP-TDM au ^{18}F -FDG ont été collectées directement sur les images reconstruites via le logiciel Siemens syngo.via ®.

Toutes les TEP-TDM au ^{18}F -FDG ont été interprétées par un médecin nucléaire thésé (compte-rendu initial avec accès à l'ensemble du dossier du patient) ainsi que par l'interne rédactrice de cette thèse (sans connaissance des données de suivi du patient au moment de l'interprétation), en aveugle l'un de l'autre.

En cas de discordance, les examens ont été relus par un troisième médecin nucléaire thésé expérimenté.

Pour chaque région anatomique analysée (loge thyroïdienne, aires ganglionnaires, poumons, cadre osseux, autres organes...), les résultats ont été définis selon trois catégories :

- Absence de lésion hypermétabolique
- Lésion(s) hypermétabolique(s) non spécifique(s) ne semblant pas en lien avec le carcinome thyroïdien (lésions inflammatoires, infectieuses...)
- Lésion(s) hypermétabolique(s) suspecte(s)

Dans le cadre de l'évaluation de la loge thyroïdienne post-chirurgicale, une fixation diffuse au contact des clips chirurgicaux a été définie comme non spécifique, en lien avec les remaniements inflammatoires post-opératoires.

3. Données sur la scintigraphie à l'iode 131 initiale

Les scintigraphies à l'iode 131 ont été interprétées par un médecin sénior du service de thérapie et par l'interne rédactrice de cette thèse, en aveugle l'un de l'autre.

En cas de discordance, les examens ont été relus par un troisième médecin nucléaire expérimenté.

Pour chaque région anatomique analysée (loge thyroïdienne, aires ganglionnaires, poumons, cadre osseux, autres organes...), les résultats ont également été définis selon trois catégories :

- Absence de lésion hyperfixante
- Lésion(s) hyperfixante(s) non spécifique(s) ne semblant pas en lien avec le carcinome thyroïdien (lésions inflammatoires, infectieuses...)
- Lésion(s) hyperfixante(s) suspectes

Dans le cadre de l'évaluation de la loge thyroïdienne post-chirurgicale, la présence de fixations de la loge thyroïdienne d'aspect résiduel, était définie comme physiologique.

4. Données lors du suivi

Lors du contrôle (scintigraphique, biologique et échographique) réalisé à 8 mois du premier traitement par iode 131 (en l'absence d'anticorps anti-thyroglobuline) ou à 12 mois (en présence d'anticorps anti-thyroglobuline), la réponse au traitement a été renseignée :

- Rémission
- Réponse indéterminée
- Persistance biochimique
- Persistance de lésions morphologiques ganglionnaires et/ou persistance de lésions morphologiques métastatiques

Lors du suivi plus à distance, les données suivantes ont été collectées :

- Caractère réfractaire à l'iode 131

- Thérapeutiques ultérieures : reprise chirurgicale, traitement par iode 131, radiothérapie externe, thérapie ciblée ou redifférenciation
- Devenir du patient : rémission, réponse indéterminée, réponse morphologique ou biochimique incomplète, progression ou récurrence
- Date de l'évènement, date des dernières nouvelles et durée du suivi

C. Examens réalisés et traitement par iode 131

Les patients inclus ont tous bénéficié d'un traitement par iode 131, dont les modalités de réalisation ont été adaptées en fonction du risque de récurrence (stimulation par sevrage ou rhTSH, activité administrée).

Toutes les TEP-TDM au 18F-FDG ont été effectuées le jour du traitement (avant administration de la gélule d'iode), dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro, sur une caméra TEP Siemens®Biograph mCT Flow.

Les scintigraphies à l'iode 131 ont été réalisées 48 à 72 heures après l'administration de la gélule d'iode 131, dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro, sur une caméra Symbia T2.

D. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif inférieur à 8 sujets.

Pour l'ensemble des analyses portant sur les valeurs de thyroglobuline, les patients présentant des anticorps anti-thyroglobuline ont été exclus (N= 25 patients).

1. Analyses descriptives des données

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type ou de médiane et d'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

2. Analyses sur les facteurs prédictifs de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG

La recherche des facteurs de risque de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a été réalisée par un modèle de régression logistique. Pour les variables quantitatives, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée en utilisant des fonctions splines cubiques.

La colinéarité entre les paramètres a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF) ; en cas de colinéarité entre certaines variables, une sélection clinique a été réalisée avant d'introduire les variables dans le modèle multivarié.

Les facteurs associés au seuil de 5% en analyses univariées, ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié, une sélection automatique pas-à-pas ascendante a été réalisée (critère de sélection $P < 0.05$).

Les odds ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% estimés ont été rapportés comme mesure de taille d'effet.

Un test de Mann-Whitney a été réalisé pour comparer les valeurs de thyroglobuline à J0 entre les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive et ceux avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative.

Pour la variable thyroglobuline à J0, le pouvoir prédictif a été évalué par le calcul de l'aire sous la courbe ROC et un seuil optimal pour prédire la positivité de la TEP a été recherché à l'aide de l'indice de Youden dans la population générale de l'étude puis uniquement chez les sujets stimulés par sevrage.

3. Analyses de survie

Pour ces analyses statistiques, une binarisation de la réponse au traitement a été réalisée (progression versus réponse complète/indéterminée/partielle).

Le risque de progression a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier et comparé à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels :

- Entre les sujets avec une scintigraphie à l'iode 131 positive (I+) et les sujets avec une scintigraphie à l'iode 131 négative (I-)
- Entre les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive (FDG+) et les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative (FDG-)
- Entre les sujets avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive et les sujets avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative dans le groupe de patients avec résection chirurgicale complète R0, suivis pendant plus de trois ans après le diagnostic initial de carcinome thyroïdien
- Entre les sujets présentant une thyroglobuline au moment du traitement Tg J0 $\leq 4,41$ et les patients avec thyroglobuline J0 $> 4,41$ (valeur médiane de thyroglobuline J0)

Le risque de progression a également été estimé par la méthode de Kaplan-Meier entre les groupes de patients suivants : FDG+/I+, FDG-/I-, FDG+/I- et FDG-/I+.

Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld.

III. Résultats

A. Résultats des analyses descriptives

1. Caractéristiques de la population étudiée

La figure n°6 résume les modalités d'inclusion des patients dans cette étude.

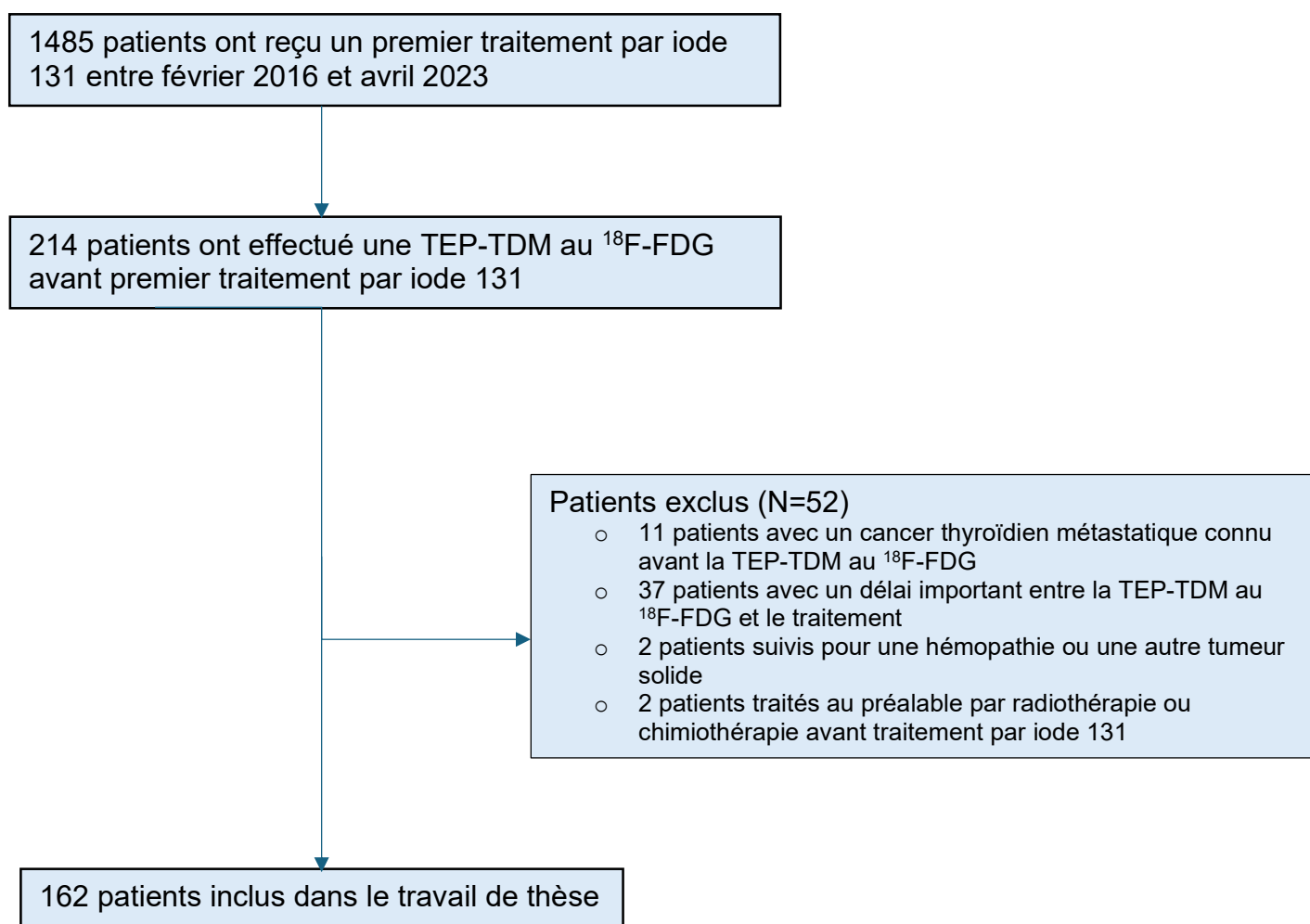


Figure n°6 : Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude

Les principales caractéristiques des 162 patients inclus sont résumées dans les tableaux n°5, n°6 et n°7.

Il existe une prédominance féminine dans la population composée de 91 femmes (soit 56,2%) et de 71 hommes (soit 43,8%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 53,5 ans. Les 162 patients inclus ont tous bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Le délai médian entre la chirurgie et la réalisation du traitement par iode 131 était de 3 mois [3 ; 4] avec un intervalle minimal de 1 mois et maximal de 7 mois.

Caractéristiques générales et chirurgicales	
(N=162 patients)	
Sexe	
Homme	71 (43,8%)
Femme	91 (56,2%)
Age (Moyenne ± Écart-type)	53,5 ± 17,3
Marges de résection chirurgicales	
R0	130 (80,2%)
R1	24 (14,8%)
R2	8 (4,9%)
Curage ganglionnaire	
Pas de curage ganglionnaire	35 (21,6%)
Curage central seul	60 (37%)
Curage ganglionnaire central et latéral	66 (40,7%)
Curage ganglionnaire latéral seul	1 (0,6%)
Modalités de stimulation	
Sevrage (uniquement)	86 (53,1%)
rhTSH (uniquement)	73 (45%)
Sevrage et rhTSH	3 (1,9%)
Valeur de thyroglobuline à J0 (médiane [Q1-Q3])	4,4 (0,8 ; 12,6)
Valeur de thyroglobuline à J2 (médiane [Q1-Q3])	21,6 (5,7 ; 93,5)
Absence d'anticorps anti-thyroglobuline	137 (84,6%)
Présence d'anticorps anti-thyroglobuline	25 (15,4%)

Tableau n°5 : Caractéristiques générales, chirurgicales et biologiques des patients

Caractéristiques histologiques	
(N=162 patients)	
Histologie principale	
Papillaire	137 (84,6%)
Folliculaire	13 (8%)
Oncocytaire	12 (7,4%)
Sous-types histologiques agressifs	
Papillaire oncocytaire	15 (9,3%)
Papillaire avec cellules hautes	32 (19,8%)
Papillaire sclérosant diffus	5 (3,1%)
Variant à cellules cylindriques	2 (1,2%)
Hobnail	1 (0,6%)
Architecture trabéculaire	
Oui	45 (27,8%)
Non	117 (72,2%)
Emboles	
Oui	83 (53,9%) ¹
Non	71 (46,1%) ¹
Non connues	8
Nécrose	
Oui	28 (21,4%) ¹
Non	103 (78,6%) ¹
Non connue	31
Haut grade	
Peu différencié	35 (21,6%)
	6 (3,7%)
Extension extra-thyroïdienne	
Oui	55 (34,2%) ¹
Non	106 (65,8%) ¹
Non connue	1
Multifocalité	
Oui	66 (40,7%)
Non	96 (59,3%)

Tableau n°6 : Caractéristiques histologiques des carcinomes thyroïdiens

¹ : la proportion a été calculée par rapport au nombre total de patients avec des données disponibles.

Caractéristiques sur la stadification (N=162 patients)	
Taille tumorale (médiane [Q1-Q3])	30,0 (17,0 ; 50,0)
Stade de la tumeur primitive	
T1	45 (27,8%)
T2	39 (24,1%)
T3	71 (43,8%)
T4	7 (4,3%)
Envahissement ganglionnaire	
N1a	28 (17,3%)
N1b	67 (41,4%)
N0	44 (27,2%)
Nx	23 (14,2%)
Taille maximale des adénopathies	
Taille non précisée	14 (14,7%) ¹
< 2 mm	1 (1,1%) ¹
Entre 2 mm et 10 mm	31 (32,6%) ¹
> 10 mm	49 (51,6%) ¹
Rupture capsulaire ganglionnaire	
Oui	53 (58,2%) ²
Non	38 (41,8%) ²
Non connue	4
Risque de récurrence ATA	
Faible	6 (3,7%)
Intermédiaire	102 (63%)
Élevé	54 (33,3%)

Tableau n°7 : Caractéristiques relatives à la stadification des carcinomes thyroïdiens

¹: la proportion a été calculée par rapport au nombre total de patients avec un envahissement ganglionnaire avéré.

²: la proportion a été calculée par rapport au nombre total de patients avec un envahissement ganglionnaire présentant des données connues.

2. Résultats des TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

38 patients (23,5%) ont eu une TEP au ¹⁸F-FDG initiale positive, montrant des hypermétabolismes considérés comme pathologiques. Le tableau n°8 résume les principaux résultats des TEP-TDM au ¹⁸F-FDG initiales.

Principaux sites atteints	TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG positives (N=38)
Loge de thyroïdectomie	12 (31,6%)
Ganglions cervicaux ▪ Centraux ▪ Jugulo-carotidiens ▪ Sus-claviculaires ▪ Spinaux ▪ Rétropharyngés	4 (10,5%) 17 (44,7%) 8 (21,1%) 2 (5,3%) 2 (5,3%)
Ganglions médiastinaux	10 (26,3%)
Nodules pulmonaires	9 (23,7%)
Lésions osseuses	6 (15,8%)

Tableau n°8 : Principaux résultats des TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

69 patients (42,6%) avaient un hypermétabolisme diffus de la loge de thyroïdectomie, non pathologique, sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG.

24 patients (14,8%) avaient des ganglions hypermétaboliques suspects sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG.

Pour 24 patients (14,8%) des lésions supplémentaires non visibles sur la scintigraphie (non fixantes en iode) ont été identifiées uniquement grâce à la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG. Ces lésions supplémentaires étaient localisées au sein de la loge de thyroïdectomie (n=6 patients), des aires ganglionnaires cervicales latérales (n=10 patients), centrales (n=1 patient), rétropharyngées (n=2 patients), sus-claviculaires (n=3 patients), médiastinales (n=6 patients), du cadre osseux (n=5 patients), du parenchyme pulmonaire (n=4 patients).

La découverte de ces lésions supplémentaires sur la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG, non fixantes en iode, a induit une modification du plan de traitement chez 11 patients (6,8%). Les différents traitements complémentaires réalisés comprenaient un curage ganglionnaire cervical (n=6 patients, figure n°7), une radiothérapie externe de la loge de thyroïdectomie et ganglionnaire cervicale (n=1 patient), une radiothérapie externe de lésions osseuses (n=3 patients), une redifférenciation (n=1 patient).

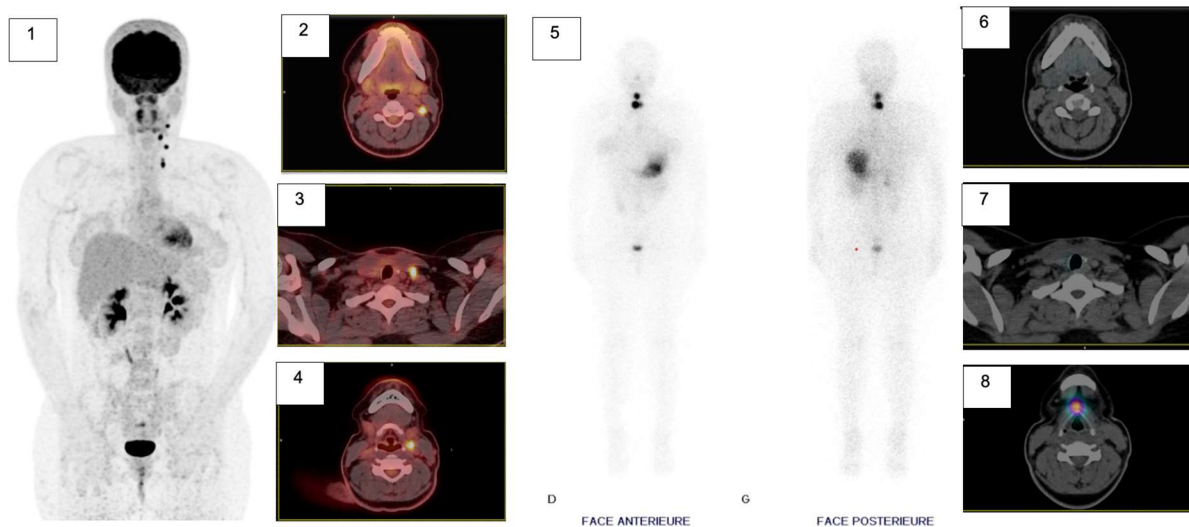


Figure n°7 : Exemple d'une patiente avec carcinome thyroïdien à cellules hautes pT2(s) N1a R0 opérée d'une reprise de curage ganglionnaire latéral (7N+ 2RC+/17N) suite aux résultats du 1^{er} traitement par Iode 131.

TEP-TDM au 18F-FDG

1. Image MIP
2. Adénopathie jugulo-carotidienne supérieure gauche hypermétabolique sur l'image de fusion TEP-TDM
3. Adénopathie sus-claviculaire gauche hypermétabolique sur l'image de fusion TEP-TDM
4. Adénopathie jugulo-carotidienne moyenne gauche hypermétabolique sur l'image de fusion TEP-TDM

Scintigraphie à l'iode 131

5. Balayage corps entier de la scintigraphie à l'iode 131 : résidus thyroïdiens bilatéraux et tractus thyroïdienne
6. Absence de fixation du radioiode par l'adénopathie jugulo-carotidienne supérieure gauche (coupes axiales de la tomoscintigraphie couplée au scanner)
7. Absence de fixation du radioiode par l'adénopathie sus-claviculaire gauche (coupes axiales de la tomoscintigraphie couplée au scanner)
8. Absence de fixation du radioiode par l'adénopathie jugulo-carotidienne moyenne gauche (coupes axiales de la tomoscintigraphie couplée au scanner) et visualisation de la fixation non pathologique du tractus thyroïdienne

3. Résultats des scintigraphies à l'iode 131

La scintigraphie à l'iode 131 était positive pour 29 patients (17,9%).

Le tableau n°9 résume les principaux résultats des scintigraphies à l'iode 131.

Principaux résultats	Scintigraphies à l'iode 131 (N=162)
Scintigraphie à l'iode 131 positive	29 (17,9%)
Scintigraphie à l'iode 131 négative	133 (82,1)
Hyperfixation suspecte de la loge de thyroïdectomie	9 (5,6%)
Ganglions cervicaux hyperfixants suspects	18 (11,1%)
Ganglions médiastinaux hyperfixants suspects	5 (3,1%)
Nodules pulmonaires hyperfixants suspects	5 (3,1%)
Lésions osseuses hyperfixantes suspectes	2 (1,2%)

Tableau n°9 : Principaux résultats des scintigraphies à l'iode

4. Caractéristiques des sous-groupes (I+/FDG+ ; I-/FDG- ; I+/FDG- ; I-/FDG+)

Le tableau n°10 résume les données relatives à la stadification initiale ainsi que les principaux résultats biologiques obtenus au sein des sous-groupes étudiés.

Caractéristiques	I-/FDG- N=114	I+/FDG- N=10	FDG+/I- N=19	FDG+/I+ N=19
Taille tumorale > 2 cm	73 (64%)	3 (30%)	14 (73,7%)	16 (84,2%)
Envahissement ganglionnaire				
N1a	19 (16,7%)	2 (20%)	3 (15,8%)	4 (21,1%)
N1b	34 (29,8%)	6 (60%)	13 (68,4%)	14 (73,7%)
N0	38 (33,3%)	2 (20%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Nx	23 (20,2%)	0	0	0
Taille maximale des adénopathies				
Taille non précisée	7 (13,2%) ¹	2 (25%) ¹	3 (18,8%) ¹	2 (11,1%) ¹
< 2 mm	1 (1,9%) ¹	0	0	0
Entre 2 mm et 10 mm	22 (41,5%) ¹	3 (37,5%) ¹	3 (18,8%) ¹	3 (16,7%) ¹
> 10 mm	23 (43,4%) ¹	3 (37,5%) ¹	10 (62,5%) ¹	13 (72,2%) ¹
Rupture capsulaire ganglionnaire				
Oui	24 (46,2%) ²	4 (57,1%) ²	11 (78,6%) ²	14 (77,8%) ²
Non	28 (53,8%) ²	3 (42,9%) ²	3 (21,4%) ²	4 (22,2%) ²
Non connue	1	1	2	0
Nombre de ganglions envahis ³ (médiane [Q1-Q3])	6 (3 ; 12)	6 (4,5 ; 10)	10 (8,5 ; 24)	8 (3 ; 15)
Risque de récurrence ATA				
Faible	4 (3,5%)	2 (20%)	0	0
Intermédiaire	80 (70,2%)	7 (70%)	9 (47,4%)	6 (31,6%)
Élevé	30 (26,3%)	1 (10%)	10 (52,6%)	13 (68,4%)
Valeur de thyroglobuline à J0 (médiane [Q1-Q3])	2,2 (0,5 ; 5,8)	5,2 (3,9 ; 10,1)	47 (27,3 ; 82)	47,9 (23,8 ; 249)

Tableau n°10 : Illustration de différentes données relatives à la stadification initiale des carcinomes thyroïdiens et des principaux résultats biologiques obtenus

¹ : la proportion a été calculée par rapport au nombre total de patients avec un envahissement ganglionnaire avéré.

² : la proportion a été calculée par rapport au nombre total de patients avec un envahissement ganglionnaire présentant des données connues.

³ : uniquement pour les patients avec envahissement ganglionnaire avéré.

B. Résultats des analyses sur les facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG

1. Analyse univariée

Le tableau n°11 présente l'ensemble des facteurs de risque potentiels pris en compte dans l'analyse univariée.

Les facteurs significativement associés à la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG sont :

- la taille tumorale > 2 cm
- les valeurs de thyroglobuline J0 > 4,41 ng/mL
- les valeurs de thyroglobuline à J2
- la présence d'anticorps anti-thyroglobuline
- les marges de résection chirurgicales
- le stade tumoral (T3a, T3b, T4a)
- l'envahissement ganglionnaire
- le risque élevé de récurrence

Le risque de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est multiplié par 44,76 (IC95 = [5,86 ; 341,8], $p=0,0002$) quand les patients ont une valeur de thyroglobuline à J0 > 4,41 comparativement aux patients avec une valeur de thyroglobuline $\leq 4,41$.

L'odds ratio de la valeur de thyroglobuline à J2 est estimé à 1,01 (IC95 = [1 ; 1,01], $p=0,0005$), correspondant à un risque de TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive 1,01 fois plus élevé à chaque augmentation d'une unité du paramètre.

Le risque de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG augmente d'un facteur 7 (IC95= [1,57 ; 31,25], $p=0,0408$) chez les patients avec un résidu tumoral macroscopique (R2), comparativement aux patients avec des marges de résection chirurgicales saines (R0).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients avec un résidu tumoral microscopique (R1) et les patients avec une exérèse chirurgicale complète (R0) ($p=0,6892$).

Les patients avec un envahissement ganglionnaire latéral ont un risque de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG multiplié par 10,6 (IC95= [3,46 ; 32,66], $p=0,0003$) par rapport aux patients sans envahissement ganglionnaire connu (Nx et N0).

En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative, entre les patients avec envahissement ganglionnaire central et les patients sans atteinte ganglionnaire secondaire avérée (Nx et N0) (p=0,3615).

Variable analysée	Pvalue	Odds Ratio
Age		
Age ≤ 45 ans vs > 45 ans	0,8786	0,94 [0,44 ; 2,01]
Age ≤ 55 ans vs > 55 ans	0,4589	1,32 [0,63 ; 2,73]
Sexe		
Homme vs femme	0,3817	0,72 [0,35 ; 1,5]
Type histologique		
Vésiculaire	0,3434	0,58 [0,19 ; 1,8]
Papillaire	0,0598	7,11 [0,92 ; 54,88]
Oncocytaire	0,2523	0,52 [0,17 ; 1,6]
Critères histologiques d'agressivité		
Mitoses	0,6025	1,05 [0,88 ; 1,24]
Nécrose	0,4222	1,47 [0,57 ; 3,79]
Emboles	0,2286	1,61 [0,74 ; 3,49]
Histologie agressive		
Haut grade	0,7220	1,17 [0,49 ; 2,78]
Cellules hautes	0,8137	0,89 [0,35 ; 2,27]
Trabéculaire	0,0651	0,41 [0,16 ; 1,06]
Autre histologie rare (sclérosant diffus, cellules cylindriques ou hobnail)	0,0855	3,53 [0,84 ; 14,86]
Marges de résection chirurgicales	0,0190	
R1 versus R0	0,6892	2,1 [0,81 ; 5,45]
R2 versus R0	0,0408	7 [1,57 ; 31,25]
Extension extra-thyroïdienne	0,1182	1,81 [0,86 ; 3,82]
Multifocalité	0,1863	1,64 [0,79 ; 3,41]
Taille tumorale		
Taille ≤ 2 cm vs > 2 cm	0,0493	2,37 [1 ; 5,59]
Tumeur primitive (T)		
T1a/T1b/T2 vs T3a/T3b/T4a	0,0366	2,22 [1,05 ; 4,7]
Envahissement ganglionnaire (N)	0,0024	5,57 [1,84 ; 16,91]
Statut ganglionnaire N	0,0002	
N0-Nx vs N1a	0,3615	5,25 [1,4 ; 19,73]
N0-Nx vs N1b	0,0003	10,63 [3,46 ; 32,66]
Risque de récurrence		
Élevé vs intermédiaire/faible	<0,0001	4,6 [2,14 ; 9,91]
Élevé vs intermédiaire	0,0002	4,3 [1,99 ; 9,28]
Valeur de Tg J0		
Tg J0 ≤ 4,41 ng/mL vs > 4,41 ng/mL	0,0002	44,76 [5,86 ; 341,8]
Valeur de Tg J2	0,0005	1,01 [1 ; 1,01]
Anticorps anti-Tg	0,0381	2,6 [1,05 ; 6,39]

Tableau n°11 : Facteurs de risque analysés pour prédire la positivité de la TEP-TDM au 18F-FDG

2. Analyse multivariée

Dans le modèle multivarié ajusté sur le risque de récurrence ATA (risque élevé versus intermédiaire ou faible), l'association entre la valeur de la thyroglobuline à J0 > 4,41 et la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG reste significative ($p=0,0007$, HR : 34,646, IC95= [4,431 ; 270,890]).

Dans le modèle multivarié ajusté sur la valeur de la thyroglobuline à J0, l'association entre le risque de récurrence ATA et la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG reste également significative ($p=0,0092$, HR : 3,875, IC95= [1,398 ; 10,743]).

3. Recherche de seuils optimaux de thyroglobuline

Les valeurs de thyroglobuline à J0 étaient significativement plus élevées chez les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive que chez les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative ($p<0,0001$). La valeur minimale de thyroglobuline à J0 au sein du groupe de patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive était de 3,72 ng/mL et la valeur maximale de 36 298 ng/mL. La valeur minimale de thyroglobuline à J0 au sein du groupe de patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative était de 0,10 ng/mL et la valeur maximale de 164 ng/mL.

Le seuil optimal de thyroglobuline à J0, permettant de discriminer au mieux les patients FDG+ des patients FDG-, est de 16,1 ng/mL pour une sensibilité de 85,7%, une spécificité de 91,7%, une valeur prédictive positive de 72,7% et une valeur prédictive négative de 96,2%.

Le seuil optimal de thyroglobuline à J0 retrouvé pour discriminer au mieux les patients FDG+ et FDG-, chez les patients stimulés par sevrage, est de 9,07 ng/mL pour une sensibilité de 91,3%, une spécificité de 84,6%, une valeur prédictive positive de 72,4% et une valeur prédictive négative de 95,7%.

Le seuil de thyroglobuline à J0 chez les patients stimulés par rhTSH n'a pas pu être déterminé en raison du faible nombre de sujets avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive au sein de ce sous-groupe (N=6/76 patients).

C. Résultats des analyses de survie

1. Analyse de la valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

a. Au sein de la population incluse dans l'étude

La durée de suivi médiane était de 34 mois [21 ; 53]. Le délai médian de progression était de 70 mois au sein du groupe de patients avec une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG positive et n'était pas atteint au sein du groupe de patients avec une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG négative.

Lors du suivi, 11 patients avec une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG initiale positive ont présenté une progression, dont 7 patients dans l'année suivant le premier traitement par iode 131. Parmi les 11 patients ayant progressé, 8 patients avaient des métastases sur le bilan d'extension initial (osseuses (n=3), pulmonaires (n=4), osseuses et pulmonaires (n=1)).

9 patients avec une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG initiale négative ont progressé au cours du suivi. Il n'y a pas eu de progression dans l'année suivant le traitement par iode 131. Aucun patient n'avait de localisation métastatique connue lors du bilan d'extension initial.

Le tableau n°12 présente la répartition des différentes réponses thérapeutiques dans chacun des groupes étudiés. Quatre patients ont été exclus de l'analyse en raison de décès lors du suivi non en lien avec la pathologie thyroïdienne (n=2) ou de données de suivi non disponibles (n=2).

	Patients avec TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG positive (n=36)		Patients avec TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG négative (n=122)	
	Nombre	Proportion (%)	Nombre	Proportion (%)
Réponse complète	8	22,2	85	69,7
Réponse indéterminée	2	5,6	23	18,9
Réponse partielle	15	41,7	5	4,1
Progression/Récidive	11	30,6	9	7,4

Tableau n°12 : Répartition du nombre et de la proportion des différentes réponses thérapeutiques dans chacun des groupes

Les courbes illustrant le risque de progression de chacun des groupes de patients étudiés sont présentées dans la figure n°8.

Le risque de progression est significativement plus important en cas de TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive ($p=0,0004$, $\text{HR}=5,277$ $\text{IC95}=[2,094 ; 13,296]$).

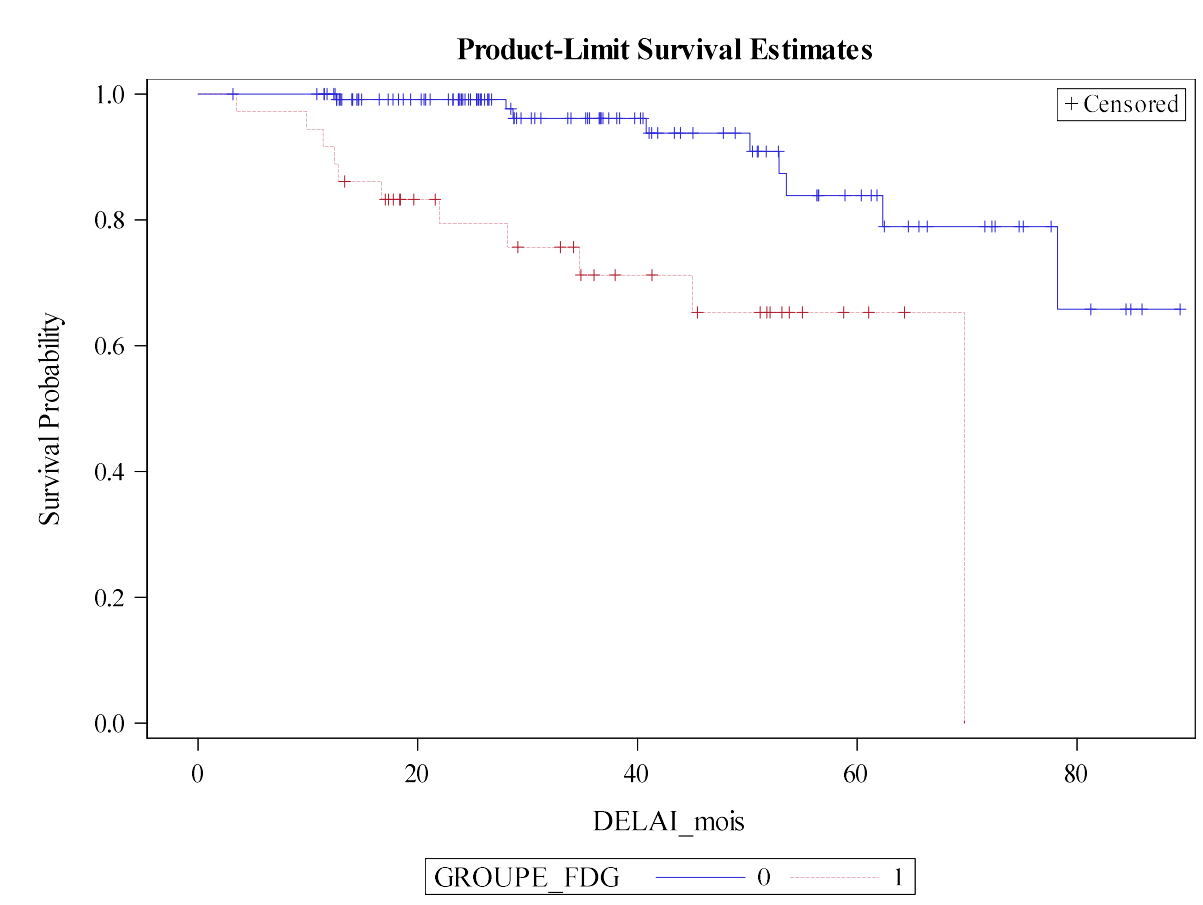


Figure n°8 : Courbes illustrant la survie sans progression du groupe FDG- (bleue) et du groupe FDG+ (rouge)

b. Au sein du sous-groupe de patients avec résection chirurgicale complète suivis pendant plus de 3 ans

61 patients ont été inclus dans cette analyse. Le groupe avec TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative comprenait 47 patients dont 5 patients ayant progressé au cours du suivi. Le groupe avec TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive était constitué par 14 patients dont 3 patients ayant progressé au cours du suivi.

Les courbes illustrant le risque de progression des groupes de patients sont présentées dans la figure n°9.

Le risque instantané de progression n'est pas significativement différent en cas de TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive dans le sous-groupe de patients avec une résection chirurgicale complète (R0) suivis pendant plus de 3 ans ($p=0,1549$).

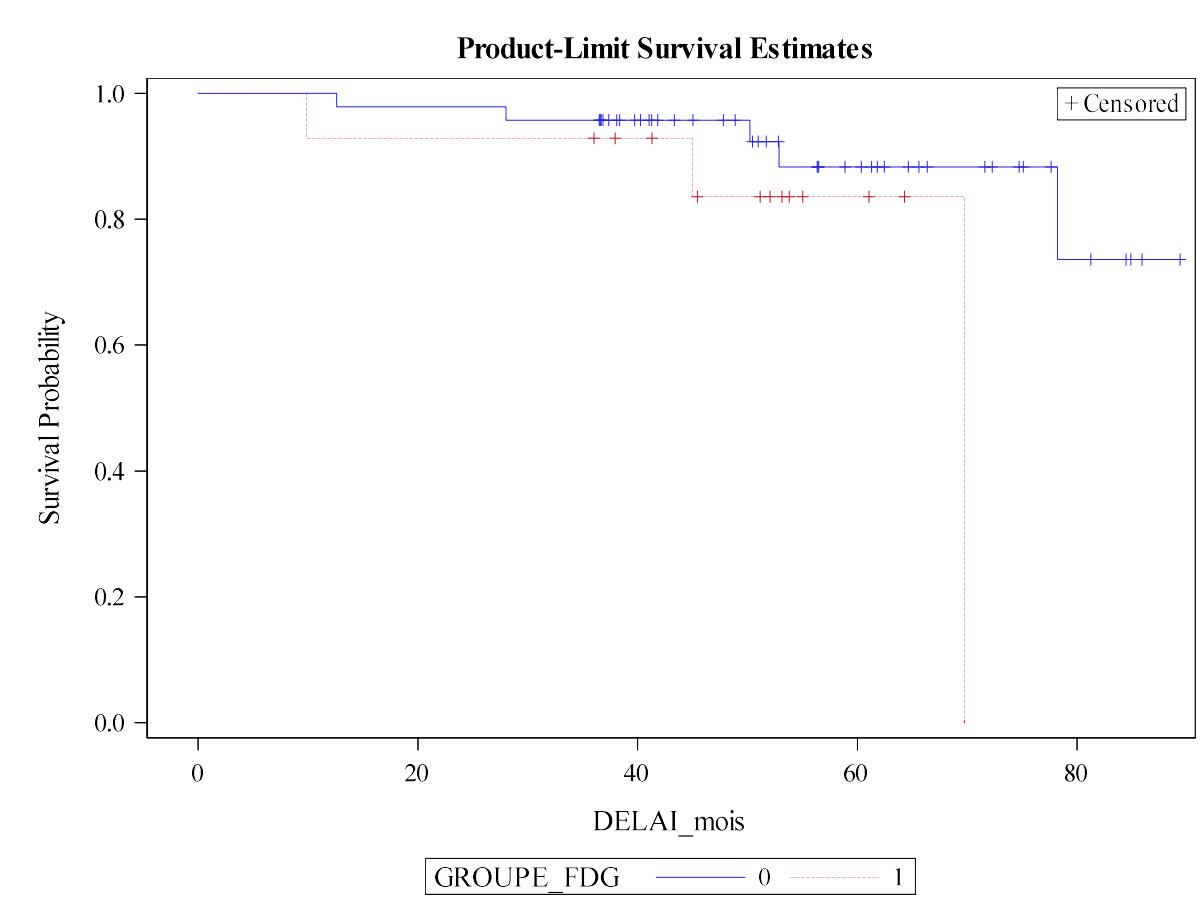


Figure n°9 : Courbes de survie sans progression du sous-groupe FDG- (bleue) et du sous-groupe FDG+ (rouge) au sein du groupe de patients avec résection chirurgicale complète R0 suivis pendant plus de 3 ans

c. Au sein des différents sous-groupes (I-/FDG-, I+/FDG-, I+/FDG+, I-/FDG-)

Comme mentionné précédemment, quatre patients ont été exclus de l'analyse en raison de décès lors du suivi non en lien avec la pathologie thyroïdienne ($n=2$) ou de données de suivi non disponibles ($n=2$).

Au sein du groupe I-/FDG- ($n=113$), 78 patients (69%) présentaient une réponse complète, 21 patients (18,6%) avaient une réponse indéterminée, 5 patients (4,4%) étaient en réponse partielle et 9 patients (8%) ont progressé.

Au sein du groupe I+/FDG- (n=9), 7 patients (77,8%) présentaient une réponse complète et 2 patients (22,2%) une réponse indéterminée. Parmi les patients de ce groupe, aucun patient n'a présenté de progression ou de réponse partielle lors du suivi.

Au sein du groupe I-/FDG+ (n=18), 3 patients (16,7%) présentaient une réponse complète, 1 patient (5,6%) avait une réponse indéterminée, 9 patients (50%) étaient en réponse partielle et 5 patients (27,8%) ont progressé.

Au sein du groupe I+/FDG+ (n=18), 5 patients (27,8%) présentaient une réponse complète, 1 patient (5,6%) avait une réponse indéterminée, 6 patients (33,3%) étaient en réponse partielle et 6 patients (33,3%) ont progressé lors du suivi.

En raison du faible effectif et de l'absence de survenue d'évènement (progression) au sein du groupe I+/FDG-, seules des analyses descriptives ont pu être réalisées.

La figure n°10 présente le risque de progression au sein des différents sous-groupes.

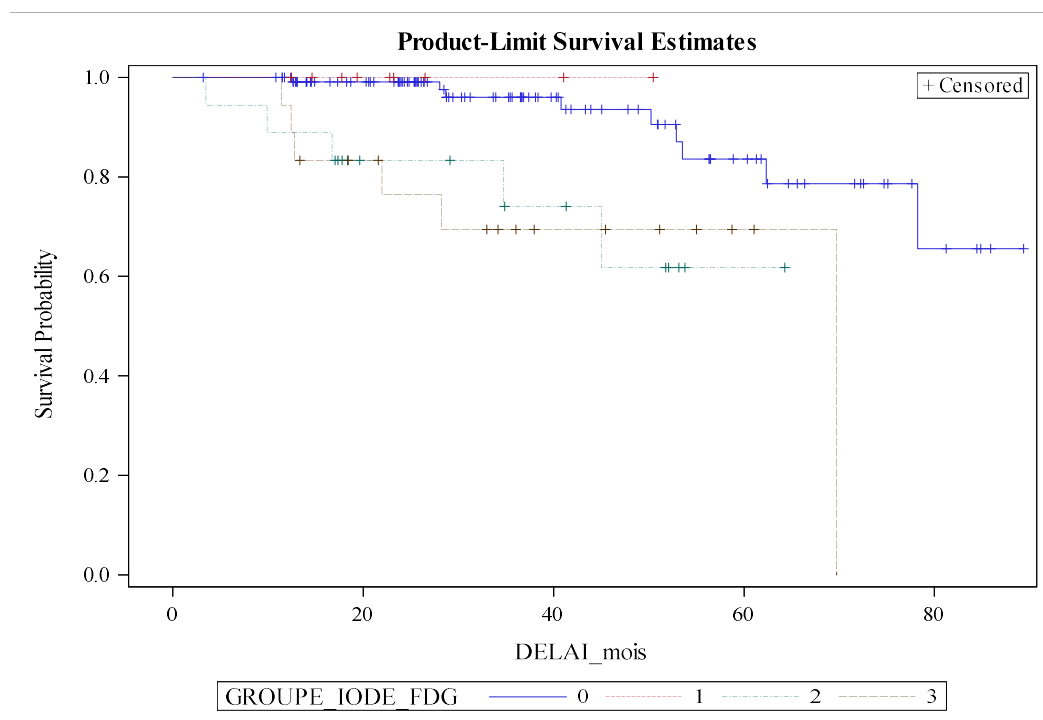


Figure n°10 : Courbes de survie sans progression au sein des groupes I-/FDG- (bleue), I+/FDG- (rouge), I-/FDG+ (verte) et I+/FDG+ (marron)

2. Analyse de la valeur pronostique de la scintigraphie à l'iode 131

131 patients avaient une scintigraphie à l'iode 131 négative, parmi lesquels 14 ont progressé lors du suivi. 27 patients avaient une scintigraphie à l'iode positive, parmi lesquels 6 ont présenté une progression.

Le risque instantané de progression est significativement différent en cas de scintigraphie à l'iode 131 positive ($p= 0,0394$, $HR=2,788$, $IC95= [1,051; 7,392]$).

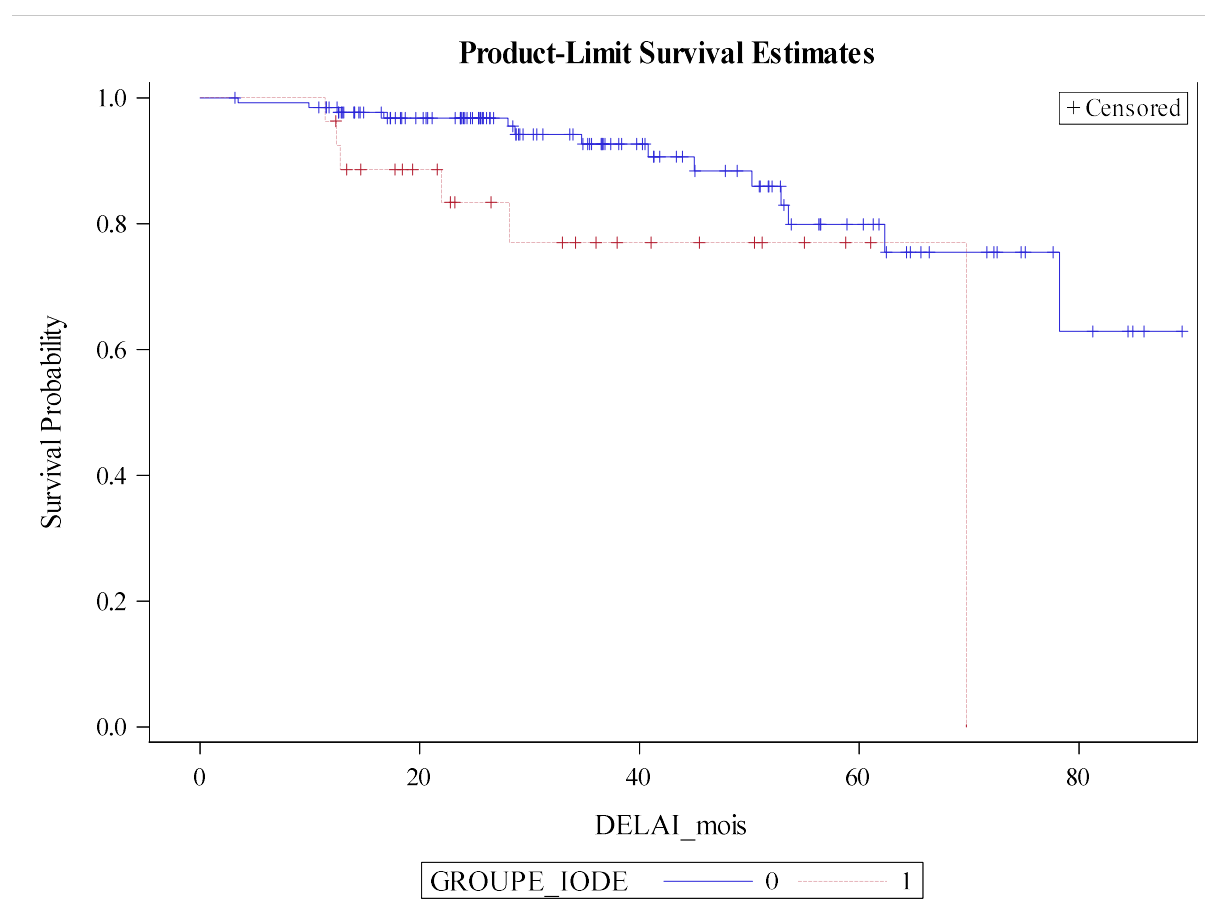


Figure n°11 : Courbes de survie sans progression au sein du groupe I- (bleue) et du groupe I+ (rouge)

3. Analyse de la valeur pronostique de la thyroglobuline

69 patients avaient une thyroglobuline à J0, au moment du traitement par iode 131, inférieure ou égale à 4,41 ng/mL, parmi lesquels un seul patient a progressé lors du suivi.

65 patients avaient une thyroglobuline à J0, au moment du traitement par iode 131 strictement supérieure à 4,41 ng/mL, parmi lesquels 14 patients ont présenté une progression lors du suivi.

Le risque instantané de progression est significativement plus élevé en cas de thyroglobuline au moment du traitement par iode 131 strictement supérieure à 4,41 ng/mL ($p = 0,0071$, $HR=16,279$, $IC95 = [2,139 ; 123,880]$).

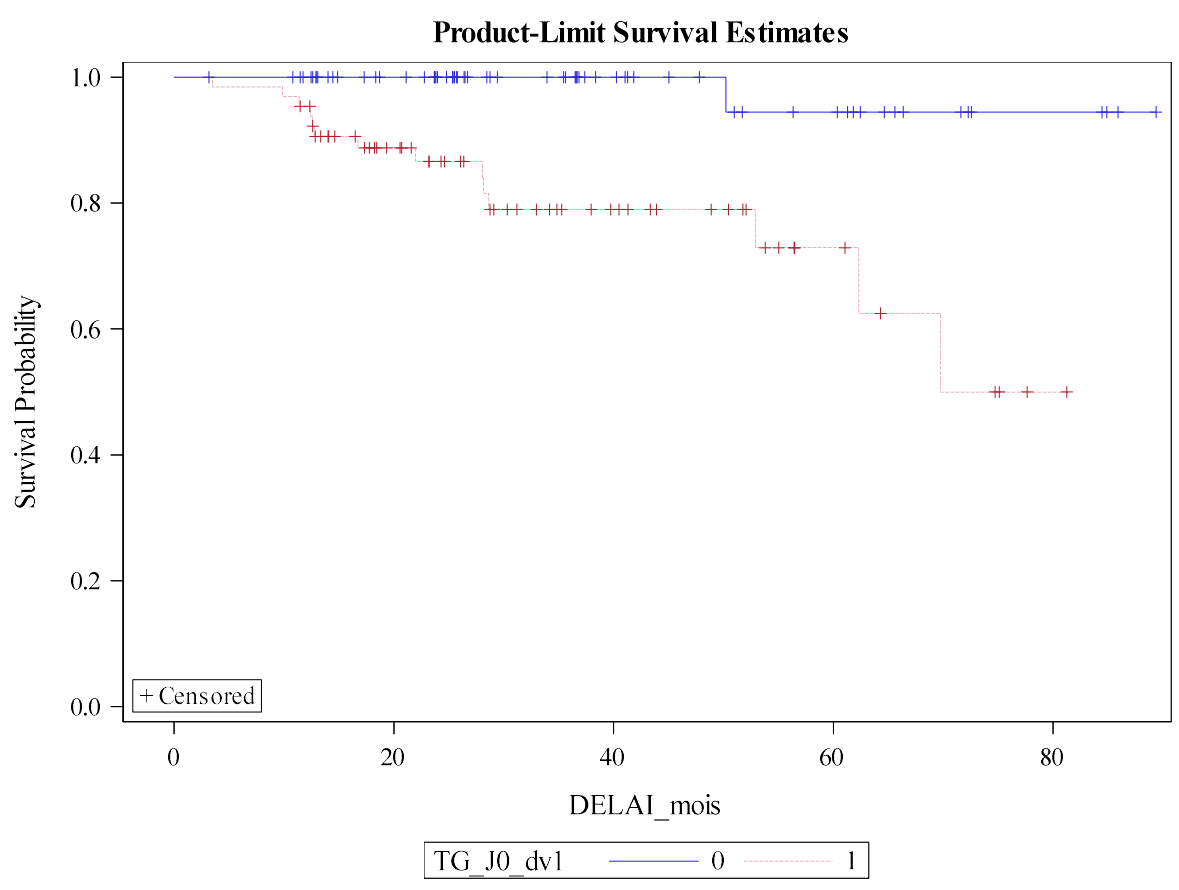


Figure n°12 : Courbes de survie sans progression au sein du groupe avec $Tg J0 \leq 4,41$ ng/mL (bleue) et du groupe avec $Tg J0 > 4,41$ ng/mL (rouge)

IV. Discussion

Cette étude visait principalement à identifier les éventuels facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, ainsi qu'à évaluer son impact thérapeutique et sa valeur pronostique au moment du premier traitement par iode 131, chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié.

Pour commencer, il convient de rappeler que dans notre travail, la décision de réaliser une TEP-TDM au ^{18}F -FDG au moment du traitement a été prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en se basant sur la présence de critères histologiques d'agressivité. La prescription de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a donc été réalisée indépendamment de la valeur de la thyroglobuline post-opératoire.

Dans notre étude, 38 patients (23,5%) avaient une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive au moment du traitement par iode 131. 24 patients (14,8%) présentaient des lésions supplémentaires non fixantes sur la scintigraphie à l'iode 131 détectées uniquement par la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Les résultats des TEP-TDM au ^{18}F -FDG ont induit des modifications thérapeutiques chez 11 patients (6,7%). La TEP-TDM au ^{18}F -FDG a également permis d'identifier des lésions difficiles à repérer sur des examens d'imagerie morphologique (adénopathies rétropharyngées ou médiastinales non accessibles en échographie, lésions osseuses sans traduction scanographique). Notre étude confirme ainsi l'impact clinique significatif de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le cadre du bilan initial post-opératoire, chez des patients sélectionnés.

Ces proportions sont du même ordre que celles rapportées dans l'étude de Lee et al. comportant 258 patients avec un risque intermédiaire ou élevé de récurrence (17% de TEP-TDM au ^{18}F -FDG positives versus 23,5% dans notre étude, modification du plan de traitement chez 10% des patients versus 6,7% dans notre travail) (78).

Toutefois, les taux de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG observés dans notre travail étaient inférieurs à ceux décrits dans la majorité des autres études antérieures (23,5% dans notre étude, 29% dans celle de Rosenbaum-Krumme et al (75), 39% dans celle de Nascimento et al (76) et 88% dans le travail de Liu et al (77)). Les proportions de modifications thérapeutiques induites par la TEP-TDM au ^{18}F -FDG sont également plus faibles que celles évoquées dans certaines études (6,7% dans notre étude, 21% dans celle de Rosenbaum-Krumme et al, 37,5% dans le travail de Liu et

al). Ces différences pourraient s'expliquer par la composition différente des populations étudiées. A l'instar de l'étude de Lee et al, notre travail a principalement inclus des patients à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, avec une proportion significative de patients à risque intermédiaire de récurrence (63% des sujets de notre étude). Les autres études mentionnées incluaient exclusivement des patients à haut risque de récurrence (Rosenbaum-Krumme et al), avec des sous-types histologiques agressifs rares (Nascimento et al), ou avec des taux élevés de thyroglobuline stimulée post-opératoire (Liu et al).

Dans notre étude, 10 patients présentaient des lésions uniquement hyperfixantes sur la scintigraphie à l'iode 131, tandis que 19 patients avaient des lésions exclusivement hypermétaboliques sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, illustrant ainsi le phénomène de flip-flop. Nous avons également observé que d'autres patients présentaient des lésions anormales détectées à la fois par la scintigraphie à l'iode 131 et la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, ce qui a déjà été rapporté dans la littérature (75, 76, 77, 80). Ces observations suggèrent que l'hypermétabolisme en TEP-TDM au ^{18}F -FDG n'est probablement pas uniquement lié à la différenciation, et que certaines lésions moins bien différenciées peuvent encore conserver une avidité pour l'iode 131. Ces résultats pourraient indiquer une hétérogénéité dans l'expression des voies métaboliques au sein des lésions secondaires d'un même patient.

L'un des autres objectifs du travail était l'identification d'éventuels facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

En premier lieu, nous avons mis en évidence le caractère significativement prédictif de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG selon la valeur de thyroglobuline au moment du traitement chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-thyroglobuline. Ce facteur est déjà décrit dans la littérature (76,79).

Nous avons également trouvé un seuil de thyroglobuline de 9,07 ng/mL le jour de l'administration de la gélule d'iode 131, prédictif de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, chez les patients en sevrage. Le seuil de thyroglobuline stimulée de 10 ng/mL au moment du premier traitement par iode 131, est parfois cité dans la littérature comme un indicateur pertinent pour prédire une persistance de la maladie (81-84). De plus, dans leur étude Liu et al. ont rapporté une sensibilité de 88,46% et une spécificité de 82,35% de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, réalisée au moment du traitement par iode

131, pour la détection de lésions secondaires, chez les patients avec une valeur de thyroglobuline stimulée au-dessus de 10 ng/mL (77).

Cependant, il convient de relativiser ce seuil, en rappelant que les différentes populations étudiées sont hétérogènes, et que les valeurs de thyroglobuline varient en fonction de multiples facteurs tels que la présence éventuelle de volumineux résidus thyroïdiens post-opératoires, la réalisation ou non d'une stimulation préalable, les modalités de stimulation (valeurs plus élevées en cas de sevrage) ou encore le sous-type histologique tumoral (faibles valeurs dans certaines formes peu différenciées) (85,86,87).

Il existait également une association significative entre la taille tumorale supérieure à 2 cm, le stade tumoral T3-T4 et la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans notre étude. Ces données concordent avec les résultats de l'étude de Lee et al (78).

Notre travail a permis d'identifier d'autres facteurs significativement prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, non documentés dans la littérature, tels que l'envahissement ganglionnaire latéral, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline ou les marges de résection R2.

En revanche, les différents critères histologiques agressifs étudiés (emboles vasculaires, oncocytaire, trabéculaire, cellules hautes, haut grade, autre histologie rare) n'étaient pas significativement associés à la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Il s'agit à notre connaissance, de l'étude sur la recherche de facteurs de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG incluant le plus de patients avec des sous-types histologiques agressifs (76 patients). En comparaison, l'autre étude principale sur le sujet comportait 38 patients avec des tailles d'échantillons insuffisantes pour pouvoir étudier statistiquement le caractère prédictif des sous-types histologiques agressifs sur la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG (76).

Notre étude avait aussi pour objectif d'évaluer la valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

En premier lieu, nous avons montré que la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du bilan post-opératoire était significativement associée à une réduction de la survie sans progression (indépendamment de la fixation en iode 131).

En second lieu, nous avons également mis en évidence qu'une valeur de thyroglobuline stimulée au moment du traitement strictement supérieure à 4,41 ng/mL (au-dessus de la valeur médiane), était significativement associée à une diminution de la survie sans progression, indépendamment des résultats de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Bien que les seuils utilisés varient d'une étude à l'autre, la valeur pronostique de la thyroglobuline stimulée au moment du traitement est déjà documentée dans la littérature (81,82,83,84,88). Nos résultats sont également en accord avec l'étude menée par Pace et al. qui a identifié la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG et la valeur de la thyroglobuline comme des facteurs pronostiques de la survie sans progression dans une analyse multivariée (60).

Il est important de noter que parmi les 11 patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG initiale positive ayant progressé, la majorité des progressions (7 patients) a eu lieu dans les douze mois après le premier traitement. En revanche, aucun patient avec une TEP-TDM négative n'a progressé dans l'année suivant l'irathérapie.

Parmi les 9 patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative ayant progressé dans notre étude, 6 (67%) ont récidivé dans un délai de plus de trois ans après le diagnostic initial. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi prolongé, en particulier pour les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, en accord avec les recommandations actuelles (31,37). Enfin, nous avons constaté que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG initiale était négative chez les 6 patients à faible risque de récurrence inclus dans notre étude et qu'aucun de ces patients n'a progressé au cours du suivi.

Concernant les analyses en sous-groupes, respectivement 8%, 0%, 28% et 33% des patients des groupes I-/FDG-, I+/FDG-, I-/FDG+ et I+/FDG+ présentaient une progression au cours du suivi. Le faible effectif du groupe I+/FDG- (10 patients) et l'absence de survenue de progression au sein de ce groupe ne nous ont toutefois pas permis de réaliser des tests statistiques pertinents pour comparer les proportions de progression entre les différents groupes.

Dans le groupe de patients avec une résection chirurgicale complète (R0), suivis pendant plus de trois ans, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative, en termes de survie sans progression, entre les patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive et ceux avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG

négative. L'absence de significativité des résultats, pourrait en partie s'expliquer par un manque de puissance, lié au faible effectif de ce groupe (61 patients dont 47 patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG négative et seulement 14 patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive).

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients présentant une scintigraphie positive à l'iode 131 avaient une survie sans progression significativement plus faible que ceux avec une scintigraphie négative. Or, la captation de l'iode 131 est décrite dans la littérature comme un facteur de bon pronostic (42,58,89,90). Il est cependant essentiel de nuancer nos résultats en rappelant que le groupe iode négatif incluait une proportion importante de patients I-/FDG- en réponse complète après chirurgie et iode. Nos données sont donc difficilement comparables à celles de la littérature, qui se concentrent généralement uniquement sur l'évaluation de patients métastatiques.

Notre étude comporte de nombreuses limites, liées notamment au caractère rétrospectif de l'analyse.

Tout d'abord, la majorité des comptes-rendus anatomopathologiques de notre travail ont initialement été interprétés selon les critères histologiques de la classification OMS 2017. Nous avons reclassé à posteriori la plupart des comptes-rendus en utilisant les nouvelles données de la classification OMS 2022 (présence de nécrose et nombre de mitoses), pour spécifier le critère de haut grade. Cependant, les analyses histologiques ayant été effectuées dans des centres différents, nous n'avons pas pu obtenir de relecture des lames pour 31 patients.

La durée médiane de suivi de notre étude était de 34 mois après la date du diagnostic, avec un délai minimal de suivi d'environ 3 mois et un délai maximal de 100 mois (8,3 années). Cette courte durée de suivi médian représente une faiblesse majeure dans une étude portant sur des carcinomes d'évolution lente, dont les récurrences peuvent survenir tardivement (91-93). Dans notre étude, seulement 20 patients (12,7% des patients suivis) ont progressé, un suivi plus prolongé aurait probablement permis de détecter un nombre plus élevé d'évènements.

Enfin, toutes les lésions positives sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG n'ont pas été confirmées histologiquement, car cela n'était ni médicalement ni éthiquement justifiable. Néanmoins, 6 patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive ont été

réopérés d'un curage ganglionnaire complémentaire, révélant des localisations ganglionnaires secondaires, en adéquation avec les anomalies visibles en TEP FDG. Pour les autres patients avec une TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive, les lésions ont pu être surveillées par imagerie ultérieurement. Pour 6 patients, le temps de suivi était inférieur à un an, ce qui rend difficile la distinction entre d'éventuels faux positifs de la TEP et des lésions liées au cancer thyroïdien qui n'ont pas progressé durant cette période.

Malgré ses limites, notre travail présente également plusieurs forces.

Tout d'abord, il s'agit de l'une des plus grandes cohortes rétrospectives disponible sur le sujet, s'intéressant à l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG au moment de l'irathérapie chez des patients atteints de carcinome thyroïdien différencié, de faible à haut risque de récurrence, avec critères histologiques d'agressivité.

A notre connaissance, ce travail est le premier à avoir recherché si le critère histologique de haut grade, mis en avant dans la nouvelle classification OMS 2022, pouvait être un facteur prédictif de positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG initiale, chez des patients sans maladie métastatique connue.

V. Conclusion

Ce travail nous a permis de confirmer qu'une proportion non négligeable de patients atteints de carcinomes thyroïdiens à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, pouvait présenter des lésions hypermétaboliques suspectes sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du premier traitement par iode 131, avec des implications potentielles sur la prise en charge thérapeutique, et sur le risque de progression.

Ces résultats soulignent la nécessité de réaliser une TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du traitement par iode 131, chez les patients atteints de carcinome thyroïdien à haut risque de récurrence, ainsi que chez ceux présentant un envahissement ganglionnaire latéral.

Cependant, la question de l'utilisation systématique de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG chez les patients avec un carcinome thyroïdien à risque intermédiaire de récurrence (risque compris entre 5 et 20 % (94-97)), sans envahissement ganglionnaire latéral connu, est plus complexe. En effet, cette décision dépend de l'objectif recherché : dépister le plus précocement possible des lésions à risque évolutif en cas de TEP-TDM au ^{18}F -FDG positive ou se rassurer au maximum sur le risque moindre de progression en cas d'examen négatif.

Pour le groupe de patients à risque intermédiaire de récurrence, il serait pertinent d'adapter la décision de réaliser une TEP-TDM au ^{18}F -FDG en prenant à la fois en compte les facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG précédemment cités (taille tumorale >2cm, stade tumoral, statut R), et le taux sérique de thyroglobuline au moment du traitement.

Pour anticiper au mieux la décision de réaliser cet examen chez les patients présentant un risque intermédiaire de récurrence, il serait essentiel de pouvoir déterminer une valeur seuil de thyroglobuline non stimulée, mesurée en amont de l'irathérapie, qui permettrait d'identifier les patients ayant une forte probabilité de présenter une TEP FDG positive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leenhardt L, Grosclaude P, et al. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. *Annals of Endocrinology*. Avril 2011; 72(2):136-148
2. Touati MM, Aljalil A, Darouassi Y, Chihani M, Lahkim M, Fihri JA, Bouaity B, Ammar H. Thyroid carcinoma: epidemiological, clinical and therapeutic profiles, about 102 cases. *Pan Afr Med J*. 2015 May 26;21:59.
3. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 10 avril 2022 ;10(4):264-272.
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. [En ligne] : Santé publique France, 2019. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
5. Vaccarella S. Franceschi S. Bray F et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 614-617
6. Coureau G, Mounier M, Trétarre B, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. [En ligne] Santé publique France, 2021. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
7. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jul 1;31(7):1284-1297.
8. Wemeau JL, Leteurtre E, Beron A, Ryndak-Swiercz A, et al. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson, 2010.
9. Tauvernon I, Al Salameh A, Amouyal C et al. Sémiologie Endocrinienne première édition, Collège des enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. SFE, 2023. [En ligne] Disponible : <https://www.s fendocrino.org/wp-content/uploads/2023/11/CEEDMM-Semio-copie-pour-PDF-part1VF.pdf>
10. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015 Apr;13(4 Suppl 4):3-6.
11. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1054-67

12. Zubair W Baloch, Sylvia L Asa, Justine A Barletta, Ronald A Ghossein, C Christofer Juhlin et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Review Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63
13. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Oct;37(5):703-718.
14. Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Dec; 30(2)
15. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci*. 2019 Feb 28;16(3):450-460
16. Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S et al. Comprehensive Review of the Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Thyroid Carcinoma. *J Clin Med*. 2024 May 14;13(10):2904
17. Guyétant S, Decaussin Petrucci M, Leteurtre E et al. Novelties of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Ann Pathol*. 2023 Sept; 44(1): 5-19
18. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014 ;159:676—90.
19. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3112-3128
20. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J*. 2009;56(2):177-92.
21. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2318-26.
22. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:181-5.
23. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023 Jun ;80(3):470-476.

24. Bischoff LA, Ganly I, Fugazzola L, Buczek E, Faquin WC, Haugen BR et al. Molecular Alterations and Comprehensive Clinical Management of Oncocytic Thyroid Carcinoma: A Review and Multidisciplinary 2023 Update. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Mar 1;150(3):265-272
25. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007 Aug;31(8):1256-64.
26. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* September 2014;3(3):154-63
27. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* February 2012;26(1):83-96
28. Do Cao C, Haissaguerre M, Lussey-Lepoutre C et al. SFE-FACE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules: Initial work-up for thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Dec;83(6):380-388
29. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):L7-L11.
30. Zampella E, Klain M, Pace L et al. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging.* September 2021; 102(9): 515-523
31. Haugen B.R., Alexander E.K et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1): 1-133.
32. Giuffrida D, Giuffrida R et al. Thyroidectomy as Treatment of Choice for Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2019 Oct 13 ;2019 :2715260.
33. Gaujoux S, Gharis J, Avisse C et al. Extent of cervical lymph node dissection: Recommendations from the Francophone Association for Endocrine Surgery, the French Society of Endocrinology and the French Society of Nuclear Medicine. *J Visc Surg.* 2023 Jun;160(3S):S79-S83.
34. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012 May;42(3):164-70

35. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB et al. Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. J Nucl Med. 2002 Jun;43(6):856-61
36. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid. 2019 Apr ;29(4) :461-470
37. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, et al. ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
38. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? Eur Thyroid J [Internet]. 1 févr 2022 ;11(1): e210046
39. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. F1000Res. 2018 Jan 18;7:86.
40. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):538-551.
41. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994 Nov;97(5):418-28.
42. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):2892-9.
43. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct;90(10):5723-9.
44. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med. 2012 Feb;37(2):121-7.

45. Haber RS, Weiser KR, Pritsker A, Reder I et al. GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 1997;7:363–7.
46. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996 Sep;37(9):1468-72.
47. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahé C, Lacroix L et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228-34.
48. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):48-56
49. Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, Banti E, et al. Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo*. 2008 Jan-Feb;22(1):109-14.
50. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jan 13;18(1):159-69.
51. Marcus C, Antoniou A, Rahmim A, Ladenson P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in differentiated thyroid cancer management: Importance of clinical justification and value in predicting survival. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Jun;59(3):281-8.
52. Terroir M, Borget I, Bidault F, Ricard M, Deschamps F, Hartl D et al. The intensity of 18FDG uptake does not predict tumor growth in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Apr;44(4):638-646.
53. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):498-505.
54. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1107-13.

55. Masson-Deshayes S, Schvartz C, Dalban C, Guendouzen S, Pochart JM, Dalac A, Fieffe S, Bruna-Muraille C, Dabakuyo-Yonli TS, Papathanassiou D. Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters in metastatic differentiated thyroid cancers. *Clin Nucl Med*. 2015 Jun;40(6):469-75.
56. Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, Worden FP, Avram AM. Prognostic Value of FDG-PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018 Sep;43(9):641-647
57. Jannin A, Lamartina L, Moutarde C, Djennaoui M, Lion G, Chevalier B, Vantyghem MC et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: heterogenous tumor response to radioactive Iodine therapy and overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jun;49(7):2401-2413.
58. Gaertner FC, Okamoto S, Shiga T, Ito YM, Uchiyama Y, Manabe O, Hattori N, Tamaki N. FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med*. 2015
59. Alzahrani AS, Abouzied ME, Salam SA, Mohamed G, Rifai A, Al Sugair A, Amin T. The role of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postoperative evaluation of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jun 1;158(6):941.
60. Pace L, Klain M, Salvatore B, Nicolai E, Zampella E, Assante R, Pellegrino T et al. Prognostic role of 18F-FDG PET/CT in the postoperative evaluation of differentiated thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med*. 2015 Feb;40(2):111-5.
61. Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, Pai SI, Subramaniam RM. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jun;202(6):1316-29.
62. Piccardo A, Trimboli P, Foppiani L, Treglia G, Ferrarazzo G, Massollo M, Bottoni G, Giovanella L. PET/CT in thyroid nodule and differentiated thyroid cancer patients. The evidence-based state of the art. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Mar;20(1):47-64.
63. Klain M, Zampella E, Nappi C, Nicolai E, Ambrosio R, et al. Advances in Functional Imaging of Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 23;13(19):4748.
64. MJ Dong, ZF Liu, K Zhao, LX Ruan, GLWang, SY Yang, *et al*. Value of 18F-FDG PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 30 (2009), pp. 639-650

65. Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, da Silva RM et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (131) I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):316-27.
66. Schütz F, Lautenschläger C, Lorenz K, Haerting J. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2018 Jan;7(1):13-20.
67. Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med*. 2001 Jan;42(1):71-6.
68. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):112-21.
69. Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment. *Semin Nucl Med*. 2016 Mar;46(2):109-18.
70. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2011 Mar ;41(2):121-38.
71. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2003 Sep;44(9):1402-6.
72. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2006 Aug;47(8):1260-6.
73. Treglia G, Annunziata S, Muoio B et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:856189
74. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:618985.
75. Rosenbaum-Krumme SJ, Görges R, Bockisch A, Binse I. ¹⁸F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Sep;39(9):1373-80.
76. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D et al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an

important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Apr;25(4):437-44

77. Liu, M., Cheng, L., Ji et al. Predicting 131I-avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using 18F-FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep* 8, 4352 (2018)
78. Lee JW, Lee SM et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. *J Nucl Med*. 2013 Aug;54(8) :1230-6
79. Iwano S, Kato K, Ito S, Tsuchiya K, Naganawa S. FDG-PET performed concurrently with initial I-131 ablation for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2012 Apr;26(3):207-13.
80. Bertagna F, Giubbini R. Comment on Rosenbaum-Krumme et al. (18)F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Oct;39(10):1658-9.
81. Webb RC, Howard RS et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2754-63.
82. Tian T, Xu Y, Zhang X, Liu B. Prognostic Implications of Preablation Stimulated Tg: A Retrospective Analysis of 2500 Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 21;106(11):e4688-e4697.
83. Ywata de Carvalho A, Kohler HF, Ywata de Carvalho CCG et al. Predictors of recurrence after total thyroidectomy in 1,611 patients with papillary thyroid carcinoma: postoperative stimulated serum thyroglobulin and ATA initial and dynamic risk assessment. *Arch Endocrinol Metab*. 2024 Apr 4;68:e220506.
84. Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Fouilhoux G, Aubert B, Dutheil F, Tauveron I, Cachin F, Maqdasy S. Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3462-3472.
85. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):3877-85
86. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 1999 May;9(5):435-41.

87. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2002 Aug;12(8):707-11.
88. Spaas M, Decallonne B, Laenen A, Billen J, Nuyts S. Prognostic Value of Stimulated Thyroglobulin Levels at the Time of Radioiodine Administration in Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):211-217
89. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1568-73.
90. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid*. 2000 Mar;10(3):261-8.
91. Mellièrè D, Hindie E, Becquemin JP et al. Differentiated thyroid carcinoma--how to improve the long-term results? Twenty-five-year outcomes of 850 patients. *Bull Acad Natl Med*. 2006 Jan;190(1):89-106
92. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1436-46
93. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, et al. THYRDIAG Working Group. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1352-9.
94. Do Prado Padovani R, Duarte FB, Nascimento C. Current practice in intermediate risk differentiated thyroid cancer-a review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Feb;25(1):95-108.
95. Faro FN, Bezerra ÂMLB, Scalissi NM, Cury AN, Marone MM, Ferraz C, do Prado Padovani R. Intermediate-risk thyroid carcinoma: indicators of a poor prognosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 May 18 ;64(6):764-771.
96. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9.

97. Cavalleiro BG, Shah JP, Randolph GW, Medina JE, Tufano RP et al. Management of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma in the Neck: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 1;15(3):923

AUTEURE : Nom : DELHAY

Prénom : Alix

Date de soutenance : lundi 16 septembre 2024

Titre de la thèse : Intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG au moment du premier traitement par iode 131 chez des patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde avec critères histologiques d'agressivité.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine nucléaire

DES : Médecine nucléaire

Mots-clés : cancers différenciés de la thyroïde, TEP-TDM au ^{18}F -FDG, iode 131

Contexte : Les critères guidant la prescription d'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG avant premier traitement par iode 131 ne sont pas clairement établis. Notre étude vise à identifier les principaux critères devant amener à la réalisation de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du premier traitement par iode 131 et à étudier sa valeur pronostique.

Matériel et méthode : Dans cette étude rétrospective monocentrique, 162 patients avec un carcinome différencié thyroïdien, ayant réalisé une TEP-TDM au ^{18}F -FDG avant premier traitement par iode 131, entre février 2016 et avril 2023, ont été inclus. Les caractéristiques générales, histologiques, les résultats biologiques, les données de suivi des patients ont été recueillis. Les facteurs prédictifs de la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG ont été identifiés par un modèle de régression logistique. La positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a été évaluée comme facteur prédictif de la survie sans progression.

Résultats : La TEP-TDM au ^{18}F -FDG était positive chez 38 patients. En analyse univariée, la taille tumorale > 2cm, des valeurs élevées de thyroglobuline, les anticorps anti-thyroglobuline, le statut R2, un stade tumoral avancé, l'envahissement ganglionnaire latéral et un risque élevé de récurrence sont significativement associés à la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. En analyse multivariée, la thyroglobuline à J0 > 4,41 reste significativement liée à la positivité de la TEP-TDM ($p=0,0007$, HR : 34,646), tout comme le risque de récurrence ATA, après ajustement sur la thyroglobuline à J0 ($p=0,0092$, HR : 3,875). La positivité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG lors du bilan initial est significativement associée à une réduction de la survie sans progression ($p=0,0004$, HR=5,277).

Composition du Jury :

Président : Professeur Damien HUGLO

Assesseurs : Professeur Franck SEMAH

Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Docteur Arnaud JANNIN

Directeur de thèse : Docteur Amandine BERON

