



**HAL**  
open science

# Identification de facteurs pronostiques de survie à la 18F-FDG-TEP/TDM dans le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode

Malanie Roy

► **To cite this version:**

Malanie Roy. Identification de facteurs pronostiques de survie à la 18F-FDG-TEP/TDM dans le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03222137

**HAL Id: dumas-03222137**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03222137>**

Submitted on 10 May 2021

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

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

**UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNÉE 2021**

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Malanie ROY

NÉE LE 02/02/1991 À SYDNEY (AUSTRALIE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/04/2021

**IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES DE  
SURVIE À LA 18F-FDG-TEP/TDM DANS  
LE CANCER DIFFÉRENCIÉ DE LA THYROÏDE  
RÉFRACTAIRE À L'IODE**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Pierre DECAZES

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre VERA

Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

Madame le Docteur Agathe EDET-SANSON

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie

Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>urnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie

Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

#### **ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie



Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**

Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**    UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**    UFR    Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**    UFR    Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**                                      UFR    Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR    Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR    Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## TABLE DES MATIÈRES

<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i> .....	24
<i>I – INTRODUCTION</i> .....	26
A) Épidémiologie .....	26
B) Histologie .....	28
C) Diagnostic.....	30
D) Classification .....	31
E) Traitement et surveillance.....	33
F) Récidive et métastase .....	36
G) Tumeur réfractaire à l'iode.....	37
H) Facteurs pronostiques.....	40
I) Place de la <sup>18</sup> F-FDG-TEP/TDM dans le cancer différencié de la thyroïde .....	41
J) Objectif de l'étude.....	44
<i>II – MATÉRIELS ET MÉTHODES</i> .....	45
A) Population .....	45
B) Diagnostic de CDT réfractaire à l'iode .....	45
C) Acquisition et reconstruction TEP/TDM.....	46
D) Indicateurs TEP/TDM.....	46
E) Analyse statistique .....	47
<i>III – RÉSULTATS</i> .....	48
A) Population .....	48
B) Paramètres TEP/TDM et corrélation.....	52
C) Analyse des courbes ROC .....	54
D) Analyse de survie par Kaplan-Meier .....	57
E) Modèle de risques proportionnels de Cox univarié .....	60
F) Modèle de risques proportionnels de Cox multivarié.....	61
<i>IV – DISCUSSION</i> .....	62
A) Population .....	63
B) Corrélation.....	64
C) Charge tumorale globale .....	65
D) SUVmax .....	66
E) Localisation.....	67
F) Décès.....	68
<i>V – CONCLUSION</i> .....	70
A) Forces .....	70
B) Faiblesses .....	71
C) Conclusion .....	72
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	73
<i>ANNEXES</i> .....	87
<i>RÉSUMÉ</i> .....	101

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Protein kinase B
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMES	Age, Metastases, Extent and Size risk classification
ATA	American Thyroid Association
BRAF	B-type Raf kinase
CDT	Cancer Différencié de la Thyroïde
CSF-1	Colony Stimulating Factor 1
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EARL	EANM Research Ltd
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
18F-FDG	18F-Fluorodeoxyglucose
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GLUT1	Glucose Transporter 1
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
IRA	Iode radioactif
KM	Kaplan-Meier
MACIS	Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion and Size
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
MTV	Metabolic Tumour Volume



NIS	Na/I (sodium/iodide) Symporter
NTRK	Neurotrophin Tropomyosin Kinase Receptor
PAX8	Paired box gene 8
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PERCIST	PET Response Criteria In Solid Tumors
PEV	Proportion of Explained Variance
PI3K	PhosphoInositide 3 Kinase
PPARG	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kinase
RAS	Rat Sarcoma protein
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
ROC	Receiver Operating Characteristic
rTSH	recombinant Thyroid Stimulating Hormone
SUV	Standardised Uptake Value
TAM	Tumour Associated Macrophages
TDM	Tomo-Densito-Métrie
TEP	Tomographie par Émission de Positron
TLG	Total Lesion Glycolysis
TNM	Tumour Node Metastasis
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	Von Hippel-Lindau tumor suppressor

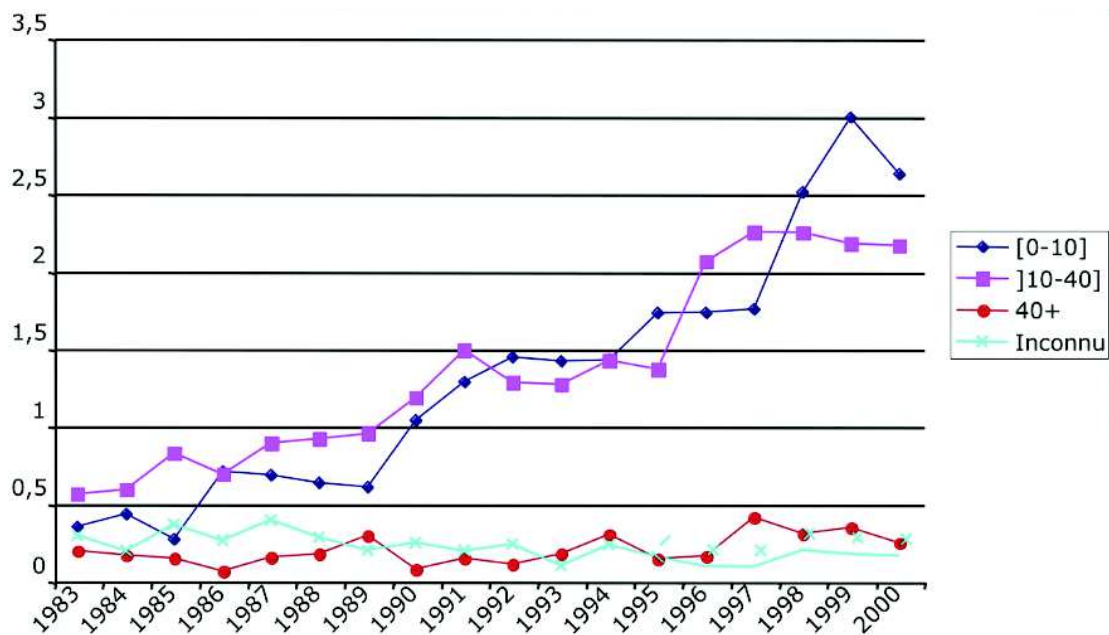
## I – INTRODUCTION

### A) Épidémiologie

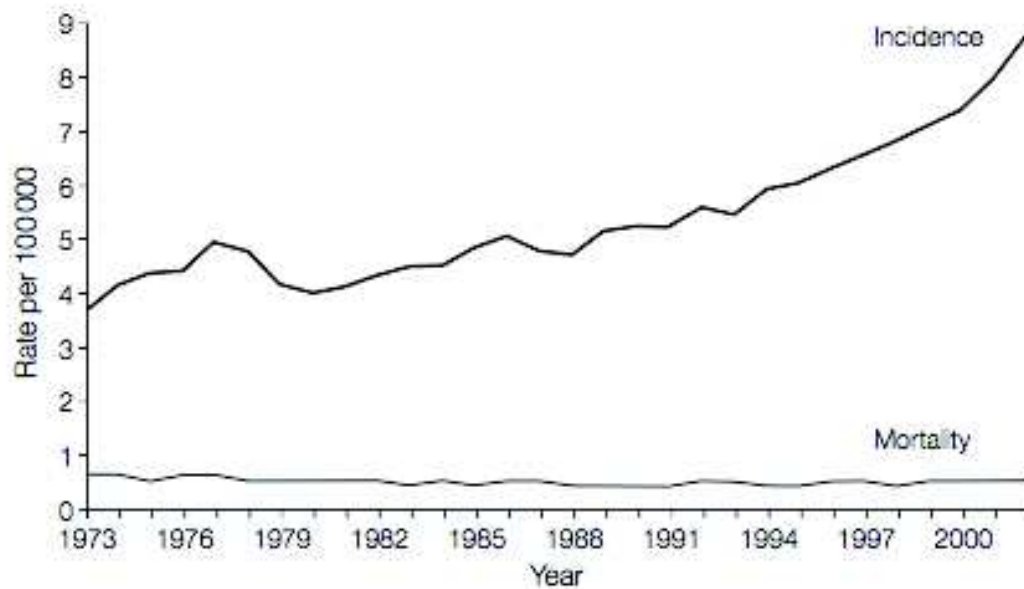
Le cancer de la thyroïde est une maladie rare qui représente moins de 2% de l'ensemble des cancers au niveau mondial, il est classé au 9<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents dans le monde. En 2020, il représente 586 202 nouveaux cas par an dans le monde et 13 109 en France. Le taux d'incidence standardisé à l'âge du cancer de la thyroïde en Europe est de 3,7 pour 100 000 habitants chez l'homme et 12,8 pour 100 000 habitants chez la femme<sup>1</sup>. Le pic d'incidence du cancer de la thyroïde en France se situe entre 45 et 55 ans<sup>2</sup>.

L'incidence du cancer de la thyroïde a augmenté en moyenne dans le monde de 48% chez les hommes et de 66,7% chez les femmes entre 1973 et 2002<sup>3</sup>. En France, cela représente une augmentation de 6,2% par an chez les hommes et de 8,1% par an chez les femmes<sup>4</sup>. Cette augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde peut être attribuée à une meilleure performance des outils diagnostiques et à l'échographie en particulier. En effet, il a été démontré que cette augmentation concernait très majoritairement les tumeurs de moins de 4 cm (**Figure 1**), mieux détectées par les appareils d'échographie récents<sup>5</sup>, et la mortalité liée au cancer de la thyroïde n'a pas significativement varié au cours de cette période (**Figure 2**)<sup>6</sup>.

D'autres facteurs environnementaux, médicaux et sociaux, tels que l'exposition à certains toxiques, l'obésité, l'irradiation cervicale dans l'enfance et l'accès aux soins, participent dans une moindre mesure à cette augmentation<sup>7</sup>.



**Figure 1 – Colonna et al. 2007 A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six registries in France (1983-2000)** La figure 1 illustre l'augmentation de l'incidence des carcinomes thyroïdiens de taille inférieure à 4 cm, contrairement aux carcinomes de taille supérieure à 4 cm.



**Figure 2 – Davies et al. 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United states, 1973-2002** Ce graphique illustre l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde et la stabilité de la mortalité liée au cancer de la thyroïde aux États-Unis de 1973 à 2002.

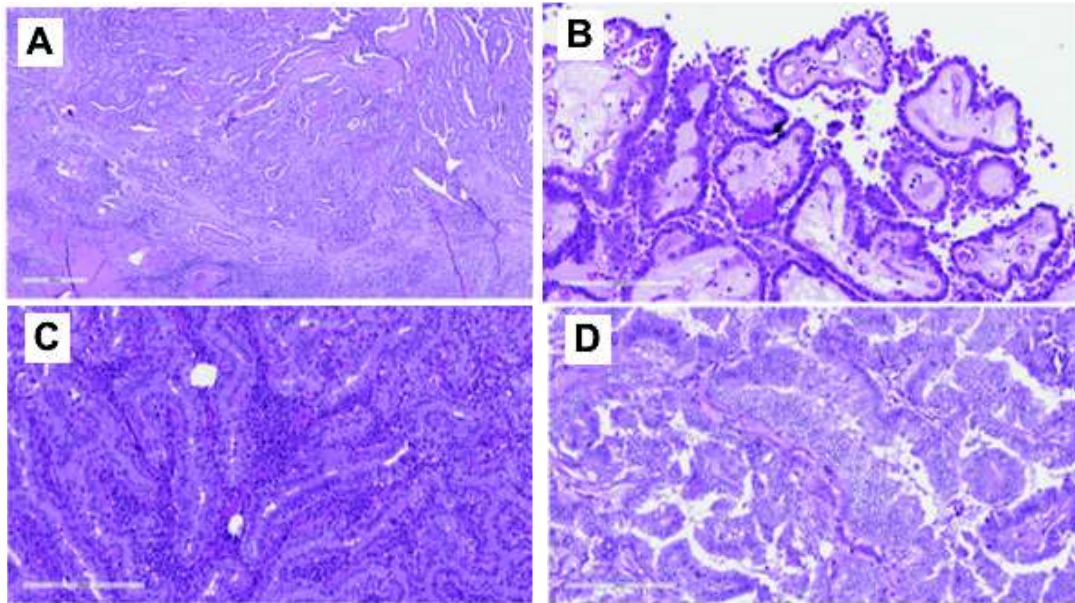
Le cancer de la thyroïde est globalement de bon pronostic, avec une survie relative à 1 an de 94% et à 5 ans de 93%. La survie dépend cependant du type histologique (99% de survie à 5 ans pour les cancers papillaires contre 15% pour les cancers anaplasiques), de l'âge (98% de survie à 5 ans chez les 15 à 44 ans contre 51% chez les plus de 75 ans) et du sexe (81% de survie à 5 ans chez la femme contre 73% chez les hommes)<sup>8</sup>.

## **B) Histologie**

Le cancer de la thyroïde peut se développer aux dépens des cellules folliculaires de la thyroïde pour former les cancers différenciés de la thyroïde, ou aux dépens des cellules C parafolliculaires issues de la crête neurale pour former les cancers médullaires de la thyroïde. Les carcinomes peu différenciés et les carcinomes anaplasiques sont des types histologiques agressifs, également développés aux dépens des cellules folliculaires de la thyroïde.

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) représentent environ 90% des cancers de la thyroïde<sup>9</sup> et sont divisés en deux groupes selon leurs caractéristiques histologiques : les cancers papillaires et les cancers folliculaires (également appelés vésiculaires).

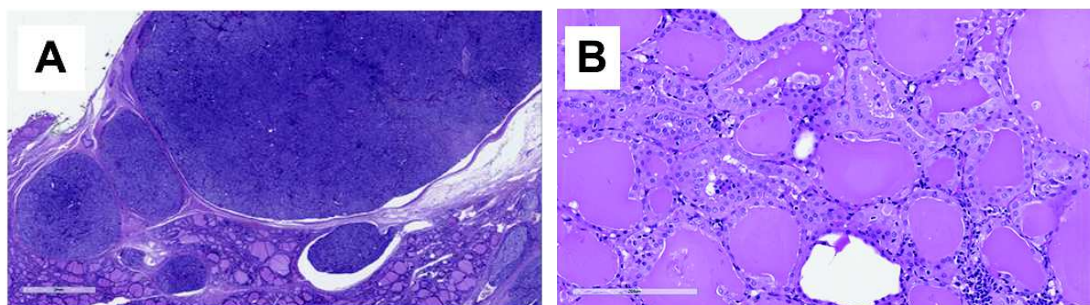
Le carcinome papillaire est le type histologique le plus fréquent, représentant 75 à 85% des CDT<sup>10</sup>. Il est défini par des modifications architecturales en forme de papilles et par ses caractéristiques nucléaires (noyaux clarifiés, pseudo-inclusions, déformations réciproques, noyaux rainurés) (**Figure 3A**). Il existe plusieurs sous-types de carcinome papillaire selon la présence de variations histologiques, associées parfois à une plus grande agressivité tumorale. Parmi les variants agressifs de carcinome papillaire, les plus fréquents sont les variants à cellules en clous de tapissier (Hobnail variant) (**Figure 3B**), à cellules hautes (**Figure 3C**) et à cellules colonnaires (**Figure 3D**).



**Figure 3 – Asa 2019 The current histologic classification of thyroid cancer<sup>11</sup>** (A) Carcinome papillaire Classique (échelle 400  $\mu\text{m}$ ), (B) Carcinome papillaire à cellules en clous de tapissier (échelle 200  $\mu\text{m}$ ), (C) Carcinome papillaire à cellules hautes (échelle 200  $\mu\text{m}$ ), (D) Carcinome papillaire à cellules colonnaires (échelle 200  $\mu\text{m}$ ).

Le carcinome folliculaire (**Figure 4A**) représente environ 15 à 25% des cancers différenciés de la thyroïde et est considéré de moins bon pronostic<sup>10</sup>.

Le carcinome oncocytaire (**Figure 4B**) (également appelé à cellules de Hürthle ou à cellules oxyphiles) préalablement considéré comme un variant agressif du carcinome folliculaire, est désormais classé dans une entité à part selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2017. En effet, les données cliniques, biologiques et génétiques indiquent qu'il s'agit d'un type histologique distinct de cancer thyroïdien<sup>12</sup>.



**Figure 4 – Asa 2019 The current histologic classification of thyroid cancer<sup>11</sup>** (A) Carcinome folliculaire (échelle 2 mm), (B) Carcinome oncocytaire (échelle 200  $\mu\text{m}$ ).

Les mutations génétiques retrouvées dans les CDT touchent la voie de signalisation MAPK (mitogen-activated protein kinase) majoritairement par réarrangements de gènes (RET-PTC et NTRK) ou par mutations ponctuelles des gènes de BRAF et RAS pour le carcinome papillaire<sup>13</sup>, et par les mutations des gènes de PAX8/PPARG et RAS pour le carcinome folliculaire<sup>14</sup>. Des mutations dans la voie de signalisation du phosphoinositide 3 kinase (PI3K)-AKT peuvent également être retrouvées dans le carcinome folliculaire et les carcinomes peu différenciés<sup>15</sup>. Ces mutations entraînent une stimulation de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaire, responsables de l'oncogénèse thyroïdienne. L'angiogénèse est également activée dans les cancers thyroïdiens par activation du VEGFR (récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire) et d'autres facteurs angiogéniques tels que le FGFR (récepteur du facteur de croissance fibroblastique) et le PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes)<sup>16</sup>. Les mutations du promoteur du gène de télomérase TERT, entraînant une immortalisation cellulaire et associées à des formes néoplasiques plus agressives, sont retrouvées dans environ 10% des carcinomes papillaires, 40% des cancers thyroïdiens peu différenciés et plus de 70% des cancers anaplasiques<sup>9</sup>.

### **C) Diagnostic**

Le diagnostic de cancer de la thyroïde repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de thyroïde. La présence d'une adénopathie cervicale ou d'une métastase peut être révélatrice de cancer thyroïdien, mais la présence d'un nodule thyroïdien est la circonstance de découverte de cancer thyroïdien la plus fréquente. Les nodules thyroïdiens ont une prévalence de 19% à 68% dans la population générale, avec une fréquence supérieure selon l'âge et chez les femmes<sup>17,18</sup>. Ils sont cliniquement palpables chez 1% des hommes et 5% des femmes. Leur

découverte est donc le plus souvent fortuite et survient majoritairement lors d'examens d'imagerie réalisés pour la surveillance d'une pathologie thyroïdienne ou autre.

La classification échographique EU-TIRADS<sup>19</sup> (**Annexe 1**) permet de définir le risque de malignité des nodules thyroïdiens avec une sensibilité de 98,1%<sup>20</sup> et une valeur prédictive négative de 96,7%<sup>21</sup>. Cette classification repose sur différents critères liés à la forme, aux contours, à l'échogénicité, à la taille du nodule et à la présence de microcalcifications.

Les nodules suspects de malignité à l'échographie sont ponctionnés à l'aiguille fine et l'analyse cytologique permet l'évaluation du risque de malignité selon la classification de Bethesda<sup>22</sup> (**Annexe 2**). Les nodules possédant un risque de malignité supérieur à 45% constituent une indication à la thyroïdectomie totale. Pour les nodules ayant un risque compris entre 10 et 40%, une lobectomie thyroïdienne est initialement préconisée et pourra être complétée ultérieurement par une thyroïdectomie totale selon le résultat anatomopathologique de la pièce opératoire.

#### **D) Classification**

Les cancers de la thyroïde sont classés en différents stades selon la classification American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM. À chaque stade correspond un taux de survie spécifique à la maladie à 10 ans. Le stade tient compte des critères anatomopathologiques de la tumeur, de la présence de métastases loco-régionales, de métastases à distance et de l'âge du patient. La 8<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC/TNM<sup>23</sup> est la référence en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 (**Annexe 3**).

Le stade I correspond à une survie spécifique à la maladie à 10 ans de 98 à 100% et comprend :

- Les patients de moins de 55 ans, quels que soient les grades de la tumeur primitive (T) et des ganglions lymphatiques régionaux (N), sans métastase à distance (M0)
- Les patients de 55 ans ou plus avec une tumeur primitive de taille inférieure ou égale à 4 cm de grand axe (T1-2), sans métastase ganglionnaire régionale (N0) et sans métastase à distance (M0)

Le stade II correspond à une survie spécifique à la maladie à 10 ans de 85 à 95% et comprend :

- Les patients de moins de 55 ans, quels que soient les grades de la tumeur primitive (T) et des ganglions lymphatiques régionaux (N), avec métastase à distance (M1).
- Les patients de 55 ans ou plus avec une tumeur primitive de taille inférieure ou égale à 4 cm de grand axe (T1-2) ou supérieure à 4 cm mais sans extension extra-thyroïdienne (T3a), avec métastase ganglionnaire régionale (N1) et sans métastase à distance (M0).
- Les patients de 55 ans ou plus avec une tumeur primitive quelle que soit sa taille présentant une extension extra-thyroïdienne limitée aux muscles sterno-hyoïdiens, sterno-thyroïdiens, thyro-hyoïdien ou omo-hyoïdiens (T3b), sans métastase ganglionnaire régionale (N0) et sans métastase à distance (M0).

Le stade III correspond à une survie spécifique à la maladie à 10 ans de 60 à 70% et comprend :

- Les patients de 55 ans ou plus, avec une tumeur primitive quelle que soit sa taille présentant une extension extra-thyroïdienne au tissu sous-cutané, au larynx, à la trachée, à l'œsophage ou au nerf laryngé récurrent (T4a), quel que soit le grade des ganglions lymphatiques régionaux (N) et sans métastase à distance (M0).



Le stade IV correspond à une survie spécifique à la maladie à 10 ans inférieure à 50% et comprend :

- Stade IVa : Les patients de 55 ans ou plus, avec une tumeur primitive quelle que soit sa taille présentant une extension extra-thyroïdienne au fascia prévertébral ou engainant l'artère carotide ou un vaisseau médiastinal (T4b), quel que soit le grade des ganglions lymphatiques régionaux (N) et sans métastase à distance (M0).
- Stade IVb : Les patients de 55 ans ou plus, quels que soient les grades de la tumeur primitive (T) et des ganglions lymphatiques régionaux (N), avec métastase à distance (M1).

#### **E) Traitement et surveillance**

La prise en charge du CDT repose sur différentes thérapeutiques, comprenant la thyroïdectomie, avec ou sans curage ganglionnaire (central ± latéral), l'hormonothérapie substitutive et freinatrice par lévothyroxine et l'IRAthérapie à l'iode 131. La stratégie thérapeutique proposée dépend du risque de récurrence attribué à chaque patient et défini par l'American Thyroid Association<sup>24</sup> et la European Society for Medical Oncology<sup>25</sup> (**Annexe 4**).

Sont classés à « faible risque de récurrence » :

- Les carcinomes papillaires sans variant histologique agressif (à cellules hautes, à cellules en clous de tapissier, à cellules colonnaires), sans invasion vasculaire, sans extension extra-thyroïdienne, dont les marges de résection sont complètes, sans métastase loco-régionale ou métastase à distance, sans adénopathie clinique ou avec ≤ 5 micrométastases ganglionnaires à l'analyse anatomopathologique (< 0,2 cm de grand axe)

- Les carcinomes folliculaires, sans extension extra-thyroïdienne, sans invasion vasculaire ou à invasion vasculaire minime (< 4 foci)
- Les microcarcinomes papillaires uni ou multifocaux, sans extension extra-thyroïdienne, y compris ceux porteurs de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>

Sont classés à « risque intermédiaire de récidence » :

- Les carcinomes papillaires avec variant histologique agressif (à cellules hautes, à cellules en clous de tapissier, à cellules colonnaires)
- Les carcinomes papillaires avec invasion vasculaire à l'examen anatomopathologique
- Les carcinomes papillaires à extension extra-thyroïdienne microscopique à l'examen anatomopathologique
- Les carcinomes papillaires avec une adénopathie clinique ou avec > 5 micrométastases ganglionnaires à l'analyse anatomopathologique (< 3 cm de grand axe).
- Les carcinomes papillaires < 4 cm sans extension extra-thyroïdienne porteurs de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>
- Les microcarcinomes papillaires multifocaux, avec extension extra-thyroïdienne et porteurs de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>

Sont classés à « risque élevé de récidence » :

- Les carcinomes à extension extra-thyroïdienne macroscopique
- Les carcinomes dont les marges de résection sont incomplètes
- Les carcinomes avec une métastase à distance
- Les carcinomes avec une métastase ganglionnaire  $\geq 3$  cm de grand axe
- Les carcinomes folliculaires avec une invasion vasculaire étendue (> 4 foci)
- Les carcinomes avec taux de thyroglobuline post-opératoire évocateur de métastase
- La présence concomitante de mutations BRAF<sup>V600E</sup> et TERT

Le traitement de tous les patients porteurs de CDT repose sur la chirurgie, principalement sur la thyroïdectomie totale. Un curage ganglionnaire central est recommandé pour les patients présentant des adénopathies cliniques et pour les carcinomes papillaires T3 et T4. Un curage ganglionnaire latéral est recommandé chez les patients ayant une adénopathie latéro-cervicale métastatique cytologiquement prouvée.

Une hormonothérapie à visée substitutive et freinatrice par lévothyroxine est administrée aux patients, avec un objectif de TSH entre 0,5 et 2,0 mUI/l pour les patients à « faible risque de récurrence » (**Annexe 5A**), entre 0,1 et 0,5 mUI/l pour les patients à « risque intermédiaire de récurrence » (**Annexe 5B**) et inférieur à 0,1 mUI/l pour les patients à « risque élevé de récurrence » (**Annexe 5C**).

Pour les patients à risques « intermédiaire » et « élevé » de récurrence, il est recommandé de réaliser une IRa thérapie adjuvante à l'iode 131 délivrant une dose de 30 mCi (patients à « risque intermédiaire de récurrence » sans extension extra-thyroïdienne) à 150 mCi (patients à « risque intermédiaire de récurrence » avec extension extra-thyroïdienne et patients à « risque élevé de récurrence »).

Après le traitement initial, la réponse au traitement est évaluée par le dosage de la thyroglobuline, la réalisation d'une échographie cervicale, et parfois d'une scintigraphie corps entier à l'iode 123 ou 131 en sevrage d'opothérapie substitutive ou sous stimulation par rTSH (TSH recombinante) pour les patients à risques « intermédiaire » et « élevé » de récurrence.

L'évaluation de la réponse au traitement est répétée au cours du suivi des patients atteints de CDT et permet de redéfinir le risque de récurrence au cours de l'évolution de la maladie. La fréquence et les modalités de réévaluation de la réponse au traitement sont adaptées à l'évolution de ce risque (**Annexe 6**).

## F) Récidive et métastase

La réponse au traitement (**Annexe 7**) est considérée comme « excellente » en l'absence d'anomalie clinique, avec un taux basal de thyroglobuline  $< 0,2$  ng/ml et l'absence d'anomalie scintigraphique ou échographique.

La réponse au traitement est considérée comme « biologiquement incomplète » en cas de taux basal de thyroglobuline  $\geq 1 - 5$  ng/ml ou d'une augmentation des taux d'anticorps anti-thyroglobuline, en l'absence d'anomalie clinique, scintigraphique ou échographique.

La réponse est considérée comme « structurellement incomplète » en cas de tumeur résiduelle ou de nouvelle métastase loco-régionale ou à distance, identifiées à la scintigraphie ou à l'imagerie anatomique.

La récurrence de CDT repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie, et survient dans 10 à 30% des CDT<sup>26,27</sup>. La récurrence survient dans 75% des cas au niveau cervical<sup>28</sup> et les sites métastatiques à distance les plus fréquents sont pulmonaire (50 à 71%) et osseux (20 à 44%)<sup>26,29,30,31</sup>.

Contrairement au CDT tous stades confondus, le pronostic des CDT métastatiques est sombre, avec une survie globale à 10 ans de 25 à 40%<sup>30,31</sup>.

Le traitement des récurrences et des métastases de CDT repose sur l'association d'une hormonothérapie par lévothyroxine, de traitements locaux et d'IRAthérapie à l'iode 131.

La lévothyroxine est prescrite à doses suppressives (objectif de TSH < 0,1 mUI/l) car la TSH est un facteur de croissance pour les cellules thyroïdiennes et une élévation de la TSH pourrait favoriser la croissance tumorale<sup>32</sup>.

Les traitements locaux peuvent être envisagés pour la prise en charge des récurrences loco-régionales (chirurgie, alcoolisation, thermo-ablation, radiothérapie externe), des métastases osseuses (thermo-ablation, cimentoplastie, ostéosynthèse, radiothérapie externe, chirurgie), des métastases cérébrales (chirurgie, radiothérapie externe), des métastases hépatiques (chirurgie, chimio-embolisation, radio-embolisation, thermo-ablation, radiothérapie externe) et des métastases pulmonaires (thermo-ablation, radiothérapie externe)<sup>33</sup>.

Le traitement systémique des récurrences et métastases de CDT repose sur l'IRAThérapie à l'iode 131 administrée à une dose de 100 à 200 mCi (< 150 mCi pour les plus de 70 ans) tous les 4 à 6 mois jusqu'à la dose cumulée maximale de 600 mCi ou jusqu'à l'apparition de lésions réfractaires à l'iode<sup>24</sup>.

### **G) Tumeur réfractaire à l'iode**

Le CDT devient réfractaire à l'iode dans 60 à 70% des cas de CDT récidivants ou métastatiques<sup>31</sup>, cependant il n'existe pas de consensus international sur la définition d'un cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode. Les recommandations européennes et américaines, ainsi que la plupart des publications retiennent les critères suivants<sup>34,35,36,37,38,39</sup> :

- L'absence initiale de fixation d'iode à la scintigraphie d'une ou de plusieurs lésion(s)
- La perte de fixation d'iode à la scintigraphie d'une ou de plusieurs lésion(s)

- La progression d'une ou de plusieurs lésion(s) malgré une fixation d'iode à la scintigraphie
- La persistance de lésions malgré l'atteinte de la dose maximale d'IRAthérapie à l'iode 131 (600 mCi).

La mutation BRAF<sup>V600E</sup>, par la surexpression de la voie de signalisation MAPK, qui elle-même diminue l'expression des gènes nécessaires à la captation d'iode par les cellules thyroïdiennes folliculaires, participe à la diminution de la sensibilité des cellules tumorales à l'IRAthérapie par iode 131<sup>40</sup>.

Le pronostic des patients atteints de CDT réfractaire à l'iode est sombre, avec une survie globale à 10 ans inférieure à 20% et une médiane de survie de 3 à 5 ans<sup>31,34</sup>.

Le traitement du CDT réfractaire à l'iode (**Annexe 8**) doit être adapté à l'âge et à l'état général du patient. Une attitude de surveillance est recommandée dans un but d'épargne thérapeutique<sup>24</sup>. Les traitements locaux des métastases sont à privilégier, et un traitement systémique n'est recommandé qu'en cas de maladie multimétastatique progressive, présentant plusieurs lésions > 1-2 cm et une progression à moins de 12 mois selon les critères RECIST, ou une lésion à risque de complication<sup>34,36</sup>.

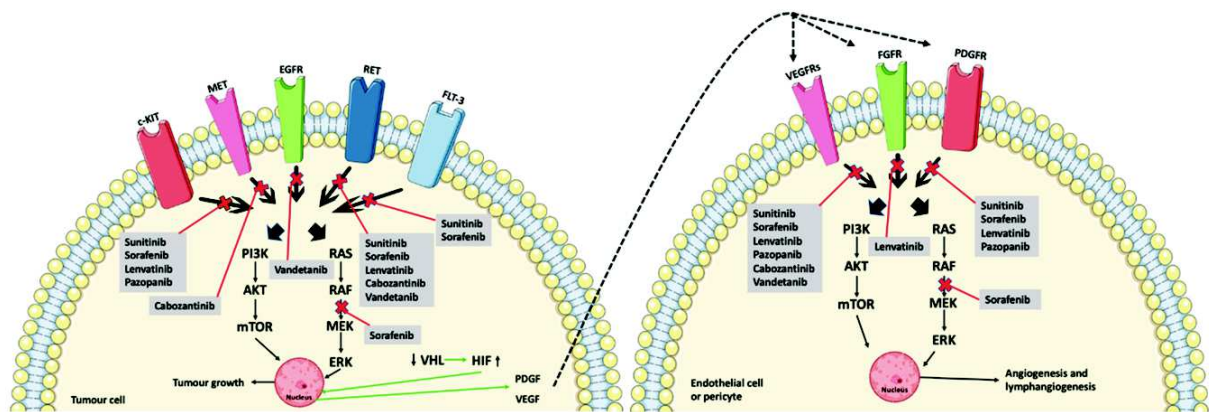
Les traitements systémiques du CDT réfractaire à l'iode (**Figure 5**) sont dominés par les agents anti-angiogéniques et inhibiteurs de tyrosine kinase, le Sorafenib et le Lenvatinib, qui ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France respectivement en 2014 et 2015. Les essais de phase III, prospectifs, en double-aveugle, randomisés contre placebo, DECISION<sup>41</sup> et SELECT<sup>42</sup> ont démontré un bénéfice sur la survie sans progression du Sorafenib et du Lenvatinib respectivement, dans le CDT réfractaire à l'iode. Ces résultats ont été confirmés par des études menées sur population réelle<sup>43,44,45</sup>.

Cependant les inhibiteurs de tyrosine kinase présentent de nombreux effets secondaires : des effets secondaires de grade 3 ou plus sont survenus chez 75,9% des patients traités par Lenvatinib, responsables d'une interruption de traitement dans 14,2% des cas. Les effets secondaires du Lenvatinib les plus fréquents étaient l'hypertension (67,8% des patients), la diarrhée (59,4% des patients) et l'asthénie (59% des patients)<sup>42</sup>. Le traitement par Sorafenib s'accompagnait d'effets secondaires de grade 3 ou plus chez 82,1% des patients, responsables d'une interruption de traitement dans 18,8% des cas. Les effets secondaires du Sorafenib les plus fréquents étaient le syndrome mains-pieds (73,3% des patients), la diarrhée (68,6% des patients) et l'alopecie (67,1% des patients)<sup>41</sup>.

Plusieurs autres traitements inhibiteurs de tyrosine kinase ont fait l'épreuve d'essais cliniques (**Figure 5**), dont le Sunitinib<sup>46</sup>, le Pazopanib<sup>47</sup>, le Cabozantinib<sup>48</sup> et le Vandetanib<sup>49</sup>, mais aucune de ces molécules n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe ou aux États-Unis pour le traitement du CDT.

D'autres traitements systémiques dirigés contre les cibles identifiées par les mutations pilotes sont à l'essai. Le Vemurafenib et le Dabrafenib, deux inhibiteurs de BRAF, ont montré un bénéfice sur la survie sans progression<sup>50,51,52</sup>. Des mutations du gène de l'anaplastic lymphoma kinase (ALK) ont été décrites chez quelques patients atteints de CDT réfractaire à l'iode et pourraient être traitées par des inhibiteurs de l'ALK<sup>53</sup>. Certains inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K/AKT font également l'objet d'essais thérapeutiques dans le CDT réfractaire à l'iode<sup>15</sup>. Un inhibiteur sélectif de RET, le Selpercatinib, a également démontré son efficacité dans une étude de phase II sur les CDT porteurs de mutation ou de gène de fusion RET<sup>54</sup>. Des approches immunologiques ont aussi été abordées, l'une par inhibition de la voie de signalisation CSF-1 (colony stimulating factor 1) permettant de réduire le taux des

macrophages associés aux tumeurs (TAMs), freinant ainsi la progression tumorale<sup>55</sup> ; l'autre repose sur les anticorps inhibiteurs de checkpoints tel que le Pembrolizumab qui a montré des effets prometteurs sur la réponse tumorale dans le CDT réfractaire à l'iode seul<sup>56</sup>, ou en association avec le Lenvatinib<sup>57</sup>. Enfin, une autre piste thérapeutique consiste à restaurer la capacité des cellules tumorales à capter l'iode, en agissant sur la voie de signalisation des MAPK, grâce à un inhibiteur de MEK (mitogen-activated protein kinase kinase), le Selumetinib, afin de pouvoir poursuivre efficacement l'IRAthérapie à l'iode <sup>131</sup><sup>58</sup>.



**Figure 5 – Ancker et al. 2019 Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer<sup>59</sup>** Les inhibiteurs de tyrosine kinase bloquent la signalisation des récepteurs de tyrosine kinase, inhibant ainsi la cascade de phosphorylation et donc l'angiogénèse et la croissance tumorale. Les flèches barrées représentent les voies de signalisation inhibées par les traitements indiqués. Abréviations : RAS (rat sarcoma protein), RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase), MEK (mitogen-activated protein kinase kinase), ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), PI3K (phosphoinositide 3-kinase), AKT (protein kinase B), mTOR (mammalian target of rapamycin), VHL von Hippel-Lindau tumor suppressor, HIF (hypoxia-inducible factor).

## H) Facteurs pronostiques

La survie des patients atteints de CDT est associée à plusieurs facteurs cliniques, histologiques, biologiques, moléculaires et d'imagerie. Les facteurs identifiés de mauvais pronostic du CDT sont l'âge supérieur ou égal à 55 ans<sup>60</sup>, le sexe masculin<sup>8</sup>, le type histologique<sup>10</sup>, le temps de doublement de la thyroglobuline < 1 an<sup>61</sup>, la présence de la mutation



BRAF<sup>62</sup>, l'absence de fixation d'iode à la scintigraphie<sup>30,31,63</sup> et la charge tumorale globale<sup>29,31,64</sup>.

Plusieurs systèmes de stadification ont été élaborés dans l'objectif de pouvoir calculer le risque de mortalité pour chaque patient atteint de CDT. Le système EORTC<sup>65</sup> tient compte de l'âge, du sexe, du type histologique, de l'extension extra-thyroïdienne et du nombre de métastases. Le système MACIS<sup>66</sup> tient compte de la présence de métastases, de l'âge, des marges de résection, de l'extension extra-thyroïdienne et de la taille tumorale primitive. Le système AMES<sup>67</sup> tient compte de l'âge, de la présence de métastases, de l'extension extra-thyroïdienne et de la taille tumorale primitive. Cependant, aucun de ces scores ne permet de prédire précisément le risque de décès lié à la maladie à l'échelle individuelle (valeurs de PEV - Proportion of Explained Variance - faibles, comprises entre 0,05 et 0,30)<sup>68,69</sup>.

#### **D) Place de la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM dans le cancer différencié de la thyroïde**

Les lésions positives à la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie avec le <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose comme radiotracteur (<sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM) sont moins différenciées et de grade histologique plus agressif que les lésions ne fixant pas le <sup>18</sup>F-FDG<sup>70</sup>. Cette hyperfixation à la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM témoigne d'une surexpression du transporteur du glucose GLUT1 qui, dans les cellules thyroïdiennes néoplasiques dédifférenciées, est inversement proportionnelle à l'expression du symporteur NIS nécessaire à la captation de l'iode par les cellules folliculaires thyroïdiennes et responsable de la sensibilité des cellules thyroïdiennes à l'IRAtérapie<sup>71</sup>.

La  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM permet d'identifier des lésions métastatiques ou récidivantes avec une sensibilité de 83,5% et une spécificité de 84,3% chez les patients atteints de CDT récidivant ou métastatique avec une scintigraphie négative<sup>72</sup>.

Wang et al. ont démontré que la positivité de la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM était pronostique d'une moins bonne survie globale à 3 ans ( $p = 0,001$ ). En analyse multivariée, le volume métabolique tumoral  $> 125$  mL était pronostique d'une diminution de la survie globale à 3 ans<sup>73</sup>.

Robbins et al. ont également montré que les lésions de CDT hypermétaboliques à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM étaient associées à une diminution de la survie globale ( $p < 0,001$ ). L'intensité de la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDG était corrélée à la survie. Les patients dont la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM était négative avaient une survie globale à 2 ans de 99% contre 52% pour les patients dont le SUVmax était  $> 13,3$  ( $p < 0,001$ )<sup>63</sup>.

Ces résultats ont été confirmés par Deandreis et al. qui ont retrouvé une survie globale à 2 ans de 60% chez les patients atteints de CDT dont la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM était positive, contre 100% chez les patients dont la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM était négative ( $p = 0,02$ ). Un SUVmax  $> 10$  était pronostique d'une diminution de la survie globale à 2 ans ( $p = 0,03$ ). De plus, un nombre de lésions hypermétaboliques  $> 10$  était associé à une survie globale à 2 ans de 50% contre 70% pour les patients présentant moins de 10 lésions ( $p = 0,009$ )<sup>29</sup>.

En 2015, Masson-Deshayes et al. ont également trouvé que le nombre de lésions de CDT positives à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM était significativement associé à la survie sans progression ( $p = 0,012$ ), ainsi que le TLG (total lesion glycolysis), marqueur d'activité glycolytique et de charge tumorale ( $p = 0,014$ )<sup>74</sup>.

La valeur pronostique sur la survie sans progression du TLG des lésions de CDT à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM a été confirmée par Manohar et al. en 2018 ( $p = 0,007$ ). Leur étude a également retrouvé une diminution significative de la survie sans progression chez les patients dont le MTV (volume métabolique tumoral) était supérieur à la médiane ( $p = 0,007$ )<sup>75</sup>.

Terroir et al. avaient également montré que le MTV/patient était corrélé à la survie globale à 2 ans ( $p = 0,005$ ), bien que les SUVmax/lésion et MTV/lésion ne soient pas corrélés au taux de croissance tumorale à 1 an<sup>76</sup>.

Il a donc été démontré que la fixation élevée des lésions de CDT à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM est un facteur de mauvais pronostic sur la survie<sup>29,63,73,74,75,76</sup>.

C'est pourquoi la réalisation d'une  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM est recommandée dans les situations suivantes<sup>24</sup> :

- Après le traitement initial du CDT en cas de facteurs de mauvais pronostic
- En cas de réponse biologiquement incomplète au traitement (élévation du taux de thyroglobuline sérique sans lésion identifiée à la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode 131)
- En cas de réponse structurellement incomplète au traitement (tumeur résiduelle ou apparition de nouvelle métastase loco-régionale ou à distance, identifiées à la scintigraphie ou à l'imagerie anatomique)
- Chez les patients métastatiques pour la détection de nouvelles lésions
- Pour l'évaluation de la réponse à un traitement local ou systémique chez les patients métastatiques ou présentant une tumeur localement avancée.

Dans ces situations, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM a été prouvée utile pour réévaluer le stade AJCC/TNM et adapter la prise en charge des patients, par la modification du choix des examens complémentaires réalisés ou des thérapeutiques mises en œuvre<sup>77</sup>.

## **J) Objectif de l'étude**

Le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode est une maladie rare, de mauvais pronostic. Les ressources thérapeutiques contre cette maladie sont limitées et présentent d'importants effets secondaires. Pour ces raisons, l'attitude thérapeutique recommandée repose sur la surveillance, dans un but d'épargne thérapeutique. Un traitement local ou systémique est proposé lorsqu'apparaissent une progression tumorale et/ou une lésion à risque de complication. De fait, l'identification de facteurs de mauvais pronostic est indispensable afin de distinguer les patients qui pourraient bénéficier de l'initiation précoce des traitements.

L'objectif de cette étude est l'identification de paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM pronostiques de survie globale chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode.

## II – MATÉRIELS ET MÉTHODES

### A) Population

Cette étude observationnelle rétrospective a inclus les patients pris en charge au Centre Henri Becquerel entre avril 2007 et décembre 2019. Les critères d'inclusion étaient les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde confirmé à l'examen anatomopathologique, la présence de récurrence locale ou de métastase à distance, la présence d'au moins une localisation réfractaire à l'iode, la disponibilité d'une  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM dans l'année du diagnostic de réfractivité et l'absence de traitement systémique ou local avant la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM de référence.

Les données recueillies des patients comportaient : le genre, l'âge au diagnostic, l'histologie, le statut des marges de résection, le stade au diagnostic (8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC/TNM staging system), la dose cumulée d'IRAtérapie, la localisation des métastases, l'historique des traitements précédents, le délai de décès et la cause de décès.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'établissement. Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données anonymisées et de leur droit d'opposition.

### B) Diagnostic de CDT réfractaire à l'iode

Les critères utilisés dans cette étude pour définir les tumeurs réfractaires à l'iode suivent les recommandations récentes<sup>29,38,63,70,78,79,80</sup>. Les patients ont été classés en trois catégories :

- 1- « Absence de fixation d'iode » incluant l'absence initiale de fixation et l'absence de fixation d'iode d'au moins une localisation tumorale après traitement par IRAtérapie ;

- 2- « Progression tumorale malgré l'avidité à l'iode » définie par la progression d'au moins une métastase selon les critères RECIST 1.1 malgré la fixation d'iode dans toutes les métastases ;
- 3- « Exposition prolongée à l'iode » incluant les patients ayant reçu au moins 600 mCi (22.2 GBq) sans signe de rémission.

### **C) Acquisition et reconstruction TEP/TDM**

Une  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM a été réalisée chez tous les patients, après 6 heures de jeûne. L'injection du radiotracer n'était effectuée que si le taux de glycémie capillaire était inférieur à 1,7 g/l. La  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM a été réalisée sous traitement par lévothyroxine chez tous les patients. Les données de la TEP ont été acquises de mi-cuisse à la base du crâne, environ 60 minutes après l'injection d'une dose de  $^{18}\text{F}$ -FDG ajustée au poids de 3,0 à 4,5 MBq/kg. Le système PET était normalisé quotidiennement et le coefficient de calibration était validé si la variation quotidienne était inférieure à 0,3%. La quantification globale, de la dose du calibre au logiciel d'imagerie, était mesurée en interne tous les quadrimestres, avec une double vérification par le service d'assurance qualité de l'EARL (EANM Research Ltd).

### **D) Indicateurs TEP/TDM**

La segmentation manuelle des lésions a été réalisée à l'aide d'un logiciel semi-automatique (PET VCAR, General Electrics®). Un volume d'intérêt a été défini autour de chaque lésion sur les images TEP. La mesure du volume de chaque lésion segmentée a été réalisée par l'application d'une valeur seuil de 42% de SUVmax. Si nécessaire, un ajustement manuel des segmentations était réalisé en adaptant la valeur seuil de SUV. Pour chaque lésion segmentée,

le SUVmax (maximum standardised uptake value), MTV (metabolic tumour volume) et TLG (total lesion glycolysis, calculé par la multiplication du MTV de chaque lésion par le SUV médian correspondant) ont été calculés.

### **E) Analyse statistique**

Les statistiques descriptives de la population et des résultats ont été réalisées avec des variables continues rapportées comme moyenne  $\pm$  écart-type (ET) et des variables catégorielles rapportées comme fréquences (pourcentage). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (version 3.4.2)<sup>81</sup>. Pour caractériser la relation entre le MTV, le SUVmax et le TLG, nous avons calculé le coefficient de corrélation de rang de Spearman entre chaque mesure TEP/TDM appariée. La valeur pronostique des paramètres étudiés a été analysée par des courbes ROC effectuées sur les variables continues. L'effet de chaque paramètre sur la survie globale a été étudié par l'analyse de survie par Kaplan-Meier (KM) par regroupement dichotomique basé sur la médiane. Un test log-rank a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie. La significativité statistique a été considérée à  $p < 0,05$ . Une analyse univariée et multivariée a été effectuée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox pour tester la relation entre les variables de l'étude et les taux de survie.

### III – RÉSULTATS

#### A) Population

Quarante-quatre patients ont été inclus dans cette étude mais dix ont ensuite été exclus en raison de données d'imagerie TEP manquantes pour l'analyse. In fine, trente-quatre patients (19 femmes et 15 hommes ; âge moyen au diagnostic de CDT réfractaire : 65 ans [34 - 82]) ont été analysés.

Les patients ont été suivis pour une durée médiane de 5 ans et 9 mois (de 3 mois à 24 ans et 2 mois). Les caractéristiques de la population sont décrites dans le **Tableau 1**. Les cancers de la thyroïde étaient de type histologique papillaire dans 14 cas (42%), folliculaire dans 9 cas (26%) et peu différencié dans 11 cas (32%).

Tous les patients ont bénéficié en traitement de première ligne d'une thyroïdectomie totale, avec ou sans curage cervical. Les marges de résection étaient complètes dans 23 cas (68%) contre 11 cas (32%) de marges micro ou macroscopiquement incomplètes. L'analyse histologique a révélé une invasion vasculaire dans 20 cas (59%). Au moment du diagnostic de maladie réfractaire à l'iode, les CDT étaient classés selon la classification AJCC/TNM au stade I pour 8 patients (24%), stade II pour 17 patients (50%), stade III pour 2 patients (5,5%), stade IVa pour 2 patients (5,5%) et stade IVb pour 5 patients (15%).

Tous les patients ont reçu un traitement par IRAthérapie à l'iode <sup>131</sup>I, après injection de TSH recombinante (Thyrogen©) ou après sevrage d'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine, avec un nombre moyen de traitements par IRAthérapie de 2 (de 1 à 6). Les patients ont été classés comme réfractaires à l'iode en raison de métastases non fixantes sur une scintigraphie post-thérapeutique dans 27 cas (79%), en raison d'une progression tumorale



malgré une avidité à l'iode dans 5 cas (15%), et en raison d'une exposition prolongée à l'iode dans 2 cas (6%).

Les métastases étaient de localisation cervicale pour 24 patients (71%), médiastinale pour 13 patients (38%), pulmonaire pour 24 patients (71%), hépatique pour 8 patients (24%), illustration en **Annexe 9**, osseuse pour 13 patients (38%) et d'autre localisation pour 5 patients (15%), notamment cérébrale (n=2), pancréatique (n=2) et surrénalienne (n=1).

Vingt des trente-quatre patients (59%) sont décédés, avec un délai médian de 22 mois (de 1 mois à 8 ans et 3 mois). La cause de décès était l'insuffisance respiratoire dans 8 cas (40%), l'insuffisance cardiaque dans 2 cas (10%), l'insuffisance rénale dans 1 cas (5%) et inconnue dans 9 cas (45%).

**Tableau 1 – Caractéristiques cliniques de la population d'étude (n = 34)**  
 Med : médiane ; DS : déviation standard

<b>Caractéristiques des patients</b>		(n = 34)	
Sexe	Féminin	19 (56 %)	
	Masculin	15 (44 %)	
Age au diagnostic	< 55	7 (21 %)	
	≥ 55	27 (79 %)	
Histologie	Papillaire	14 (42 %)	
		Classique	12 (86 %)
	Folliculaire	Variant à cellules hautes	1 (7 %)
		Variant à cellules colonnaires	1 (7 %)
		Classique	9 (26%)
		Oncocytaire	7 (78 %)
		Peu différencié	2 (22 %)
	11 (32 %)		
Marges de résection	R0	23 (68 %)	
	R1	11 (32 %)	
Invasion vasculaire	Absente	14 (41 %)	
	Présente	20 (59 %)	
Stade AJCC/TNM	I	8 (24 %)	
	II	17 (50 %)	
	III	2 (5,5 %)	
	IVa	2 (5,5 %)	
	IVb	5 (15%)	
Dose cumulée d'I <sup>131</sup> (mCi)	Med (DS)	200 (DS 89)	
Critères de réfractivité à l'I <sup>131</sup>	“absence de fixation d'iode”	27 (79 %)	
	“progression tumorale malgré l'avidité à l'iode”	5 (15 %)	
	“exposition prolongée à l'iode”	2 (6 %)	
Localisation des métastases	Cervicale	24 (71 %)	
	Médiastinale	13 (38 %)	
	Pulmonaire	24 (71 %)	
	Hépatique	8 (24 %)	
	Osseuse	13 (38 %)	
	Autre	5 (15 %)	
Décès		20 (59 %)	
Délai au décès (mois)	Med (DS)	22 (DS 23)	
Cause de décès	Insuffisance respiratoire	8 (40 %)	
	Insuffisance cardiaque	2 (10 %)	
	Insuffisance rénale	1 (5 %)	
	Inconnue	9 (45 %)	

Parmi les facteurs connus de mauvais pronostic, nous avons testé l'âge  $\geq 55$  ans et le type histologique péjoratif. Aucun de ces facteurs n'était significatif pour la survie globale à 1 an (**Tableau 2**) et à 5 ans (**Tableau 3**) à l'analyse par courbes ROC, analyse de survie par Kaplan-Meier et par modèle de risques proportionnels de Cox.

Parmi les hommes, le taux de décès était de 66,7% contre 52,6% chez les femmes. Parmi les patients classés dans les stades III, IVa et IVb de la classification AJCC/TNM, le taux de mortalité était de 80 à 100%, contre 47 à 50% pour les patients classés dans les stades I et II de la classification AJCC/TNM.

**Tableau 2 – Analyse des facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale à 1 an**

	Courbes ROC ASC Sensibilité Spécificité p	Analyse de survie par Kaplan-Meier	Cox univarié HR
Âge $\geq 55$ ans	0,383 0,600 0,552 p = 0,803	p = 0,58	0,9752 (p = 0,528)
Type histologique péjoratif	0,510 0,400 0,621 p = 0,477	p = 0,24	1,1738 (p = 0,861)

**Tableau 3 – Analyse des facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale à 5 ans**

	Courbes ROC ASC Sensibilité Spécificité p	Analyse de survie par Kaplan-Meier	Cox univarié HR
Âge $\geq 55$ ans	0,618 0,611 0,625 p = 0,124	p = 0,86	1,02025 (p = 0,414)
Type histologique péjoratif	0,625 0,500 0,750 p = 0,073	p = 0,23	1,759 (p = 0,232)

## B) Paramètres TEP/TDM et corrélation

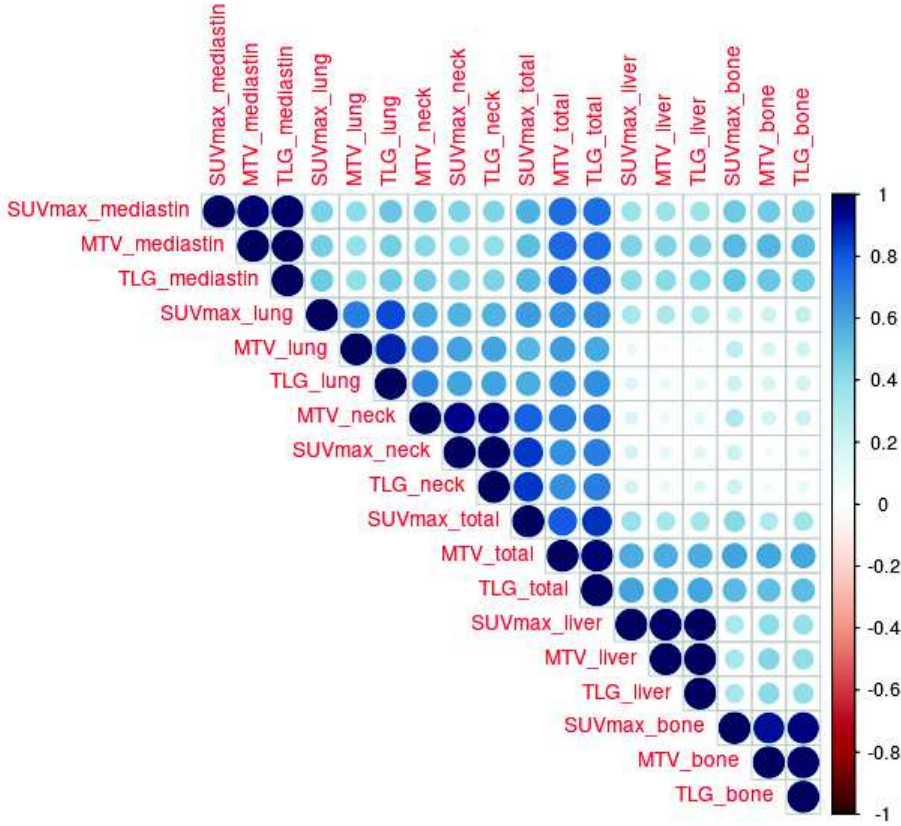
Les indicateurs analysés étaient le MTV (metabolic tumour volume), le SUVmax (maximum standardised uptake value) et le TLG (total lesion glycolysis) pour chaque localisation (cervicale, médiastinale, pulmonaire, hépatique, osseuse et autres). Ces paramètres sont décrits dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 – Description des paramètres TEP de la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM de référence.**  
MTV : metabolic tumour volume ; SUVmax : maximum standardised uptake value ; TLG : total lesion glycolysis

Localisation	MTV	SUV max	TLG
	Moyenne Médiane ± DS [min - max]	Moyenne Médiane ± DS [min - max]	Moyenne Médiane ± DS [min - max]
Cervicale	20,8442353	13,023	227,175
	1,11	5,530	4,365
	39,7053382 [0-152,000]	16,589 [0-56,740]	499,88 [0-2298,590]
Médiastinale	13,734	6,349	129,861
	0	0	0
	42,716 [0-240,662]	11,158 [0-42,190]	431,849 [0-2356,270]
Pulmonaire	8,3385	5,354	42,994
	0	2,690	0
	18,3218073 [0-69,343]	7,951 [0-32,100]	103,246 [0-441,370]
Hépatique	14,011	3,931	99,174
	0	0	0
	40,244 [0-181,160]	10,164 [0-42,090]	296,716 [0-1300,540]
Osseuse	7,597	5,495	38,548
	0	0	0
	14,446 [0-59,120]	9,764 [0-36,890]	78,021 [0-357,240]
Total	64,525	16,704	584,954
	24,127	8,040	127,710
	100,727 [0-495,029]	16,869 [0-56,740]	1063,636 [0-5200,850]

Ces paramètres étaient fortement corrélés par le test de corrélation de Spearman, avec un coefficient de corrélation proche de 1 (minimum  $\rho = 0,74$ ) quelle que soit la localisation de la métastase (**Figure 6**).

*Figure 6 – Corrélation entre les différents paramètres TEP par le test de corrélation de Spearman*



### C) Analyse des courbes ROC

Les résultats numériques de l'analyse des courbes ROC pour la survie globale à 1 an sont présentés dans les **Tableaux 5 à 7**.

Ces données révèlent une diminution significative de la survie pour les métastases de localisation médiastinale, hépatique et la charge tumorale globale.

Les valeurs seuil de MTV étaient respectivement de 3,21 cm<sup>3</sup> (ASC 0,869 ; p=0,002) pour le médiastin, 1,16 cm<sup>3</sup> (ASC 0,824 ; p=0,001) pour le foie, et 79,5 cm<sup>3</sup> (ASC 0,876 ; p=0,004) pour le MTV total.

Les valeurs seuil de SUVmax étaient de 3,9 (ASC 0,862 ; p=0,002) pour le médiastin, 5,3 (ASC 0,824 ; p=0,001) pour le foie, et 18,61 (ASC 0,779 ; p=0,026) pour la valeur maximale de SUVmax.

Les valeurs seuil de TLG étaient de 2,65 (ASC 0,855 ; p=0,002) pour le médiastin, 5,52 (ASC 0,836 ; p=0,001) pour le foie, et 652,75 (ASC 0,924 ; p=0,001) pour le TLG total.

Les paramètres médiastinaux et les MTV et TLG totaux avaient la meilleure sensibilité (1,0) et le SUVmax hépatique avait la meilleure spécificité (0,897).

**Tableau 5 – Performance diagnostique du MTV sur la survie globale à 1 an par analyse des courbes ROC**

Localisation	MTV					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	11,73	0,724	0,8	0,759	0,882	0,057
Médiastinale	3,21	0,869	0,8	0,828	0,882	<b>0,002</b>
Pulmonaire	19,385	0,583	0,4	0,897	0,853	0,244
Hépatique	1,16	0,824	0,8	0,862	0,882	<b>0,001</b>
Osseuse	1,845	0,614	0,6	0,655	0,853	0,187
Total	79,503	0,876	1	0,793	0,853	<b>0,004</b>

**Tableau 6 – Performance diagnostique du SUVmax sur la survie globale à 1 an par analyse des courbes ROC**

Localisation	SUVmax					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	18,61	0,752	0,8	0,759	0,882	<b>0,037</b>
Médiastinale	3,9	0,862	1	0,759	0,882	<b>0,002</b>
Pulmonaire	3,94	0,724	0,8	0,724	0,882	0,055
Hépatique	5,3	0,824	0,8	0,897	0,882	<b>0,001</b>
Osseuse	4,76	0,593	0,6	0,655	0,853	0,235
Total	18,61	0,779	0,8	0,665	0,882	<b>0,026</b>

**Tableau 7 – Performance diagnostique du TLG sur la survie globale à 1 an par analyse des courbes ROC**

Localisation	TLG					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	68,86	0,724	0,8	0,724	0,882	0,057
Médiastinale	2,65	0,855	1	0,724	0,882	<b>0,002</b>
Pulmonaire	7,99	0,669	0,6	0,759	0,882	0,086
Hépatique	5,52	0,836	0,8	0,893	0,879	<b>0,001</b>
Osseuse	9,79	0,593	0,6	0,69	0,853	0,235
Total	652,75	0,924	1	0,862	0,882	<b>0,001</b>

Les résultats numériques de l'analyse des courbes ROC pour la survie globale à 5 ans sont présentés dans les **Tableaux 8 à 10**. Tous les paramètres TEP/TDM étudiés (MTV, SUVmax et TLG) étaient pronostiques d'une diminution significative de la survie à 5 ans, quelle que soit la localisation, à l'exception des MTV et TLG pulmonaires.

**Tableau 8 – Performance diagnostique du MTV sur la survie globale à 5 ans par analyse des courbes ROC**

Localisation	MTV					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	1,65	0,729	0,667	0,75	0,706	<b>0,011</b>
Médiastinale	0,924	0,795	0,667	0,938	0,794	<b>&lt; 0,001</b>
Pulmonaire	7,229	0,606	0,389	0,875	0,618	0,099
Hépatique	1,16	0,722	0,444	1	0,706	<b>0,002</b>
Osseuse	1,845	0,674	0,556	0,812	0,676	<b>0,025</b>
Total	3,2	0,816	0,889	0,688	0,794	<b>0,001</b>

**Tableau 9 – Performance diagnostique du MTV sur la survie globale à 5 ans par analyse des courbes ROC**

Localisation	SUVmax					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	6,33	0,747	0,722	0,875	0,794	<b>0,007</b>
Médiastinale	3,79	0,792	0,667	0,938	0,794	<b>&lt; 0,001</b>
Pulmonaire	3,04	0,757	0,667	0,812	0,735	<b>0,005</b>
Hépatique	4,76	0,722	0,444	1	0,706	<b>0,002</b>
Osseuse	4,76	0,691	0,556	0,812	0,676	<b>0,016</b>
Total	7,36	0,809	0,889	0,75	0,824	<b>0,001</b>

**Tableau 10 – Performance diagnostique du MTV sur la survie globale à 5 ans par analyse des courbes ROC**

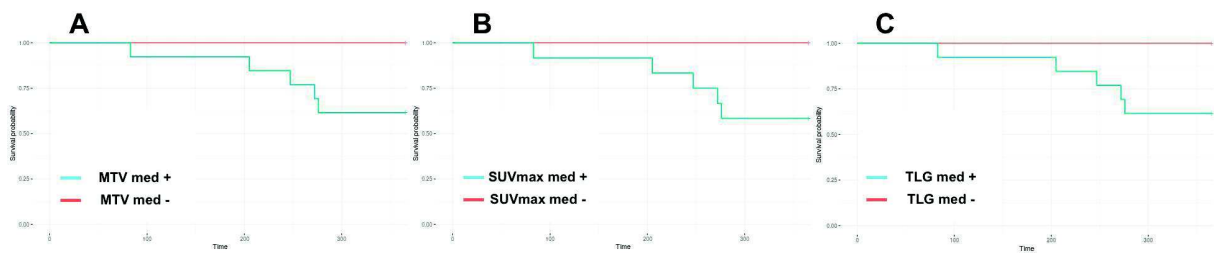
Localisation	TLG					
	Seuil	ASC	Sensibilité	Spécificité	Acuité	p
Cervicale	8,44	0,733	0,667	0,812	0,735	<b>0,01</b>
Médiastinale	2,65	0,802	0,667	0,938	0,794	<b>&lt; 0,001</b>
Pulmonaire	7,229	0,606	0,389	0,875	0,618	0,099
Hépatique	4,95	0,722	0,444	1	0,706	<b>0,002</b>
Osseuse	5,3	0,684	0,556	0,812	0,676	<b>0,019</b>
Total	103,92	0,84	0,833	0,75	0,794	<b>&lt; 0,001</b>



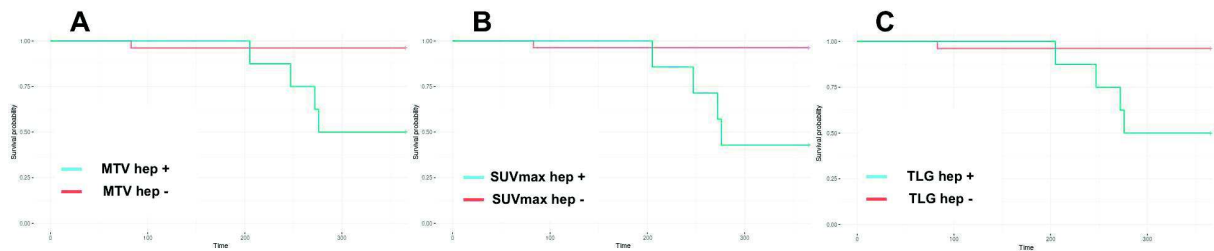
## D) Analyse de survie par Kaplan-Meier

L'analyse de survie par Kaplan-Meier a été réalisée selon les valeurs seuil des courbes ROC. Les MTV ( $p=0.002$ ), SUVmax ( $p=0.009$ ) et TLG ( $p=0.002$ ) médiastinaux ; MTV ( $p = 0.001$ ), SUVmax ( $p<0.001$ ) et TLG ( $p=0.001$ ) hépatiques ; et le MTV total ( $p=0.017$ ) et TLG total ( $p=0.017$ ) étaient des facteurs de mauvais pronostic de survie globale à 1 an. Ces résultats confirment que ces variables étaient des facteurs pronostiques robustes en analyse univariée avec une significativité statistique. Les courbes correspondantes sont présentées dans les Figures 7 à 9.

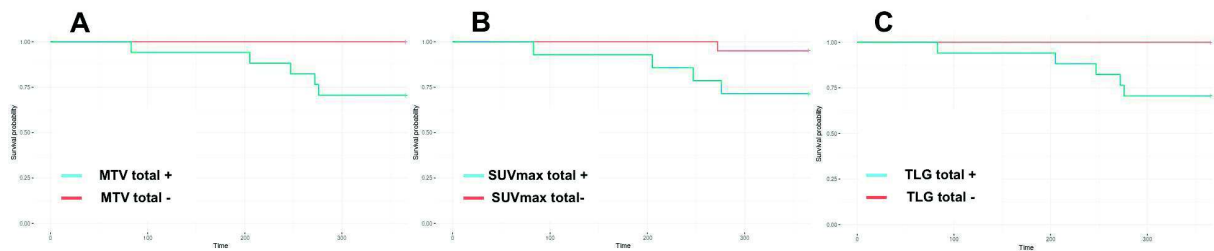
**Figure 7 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 1 an pour les métastases de localisation médiastinale. (A) MTV ( $p = 0,002$ ) ; (B) SUVmax ( $p = 0,009$ ) ; (C) TLG ( $p = 0.002$ )**



**Figure 8 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 1 an pour les métastases de localisation hépatique. (A) MTV ( $p = 0,001$ ) ; (B) SUVmax ( $p < 0,001$ ) ; (C) TLG ( $p = 0,001$ )**

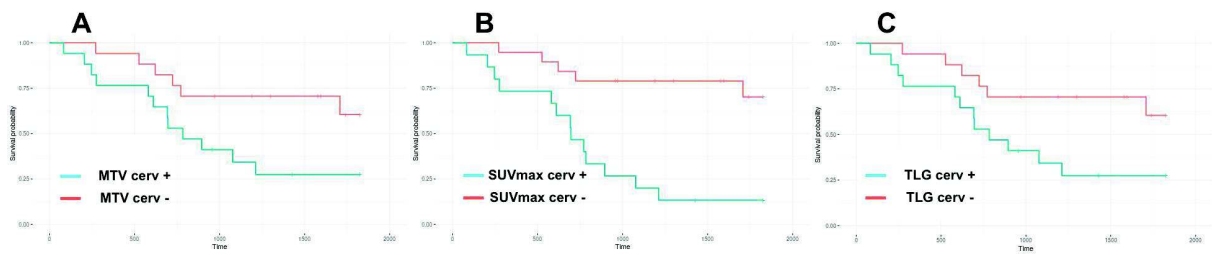


**Figure 9 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 1 an pour la somme des métastases. (A) MTV ( $p = 0,017$ ) ; (B) SUVmax ( $p = 0,053$ ) ; (C) TLG ( $p = 0,017$ )**

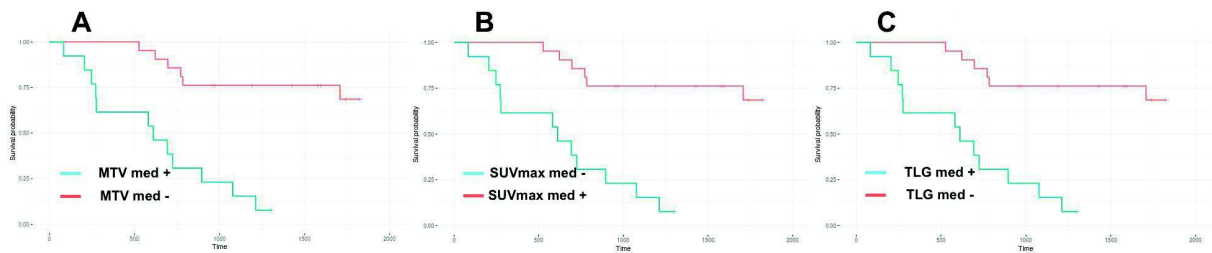


L'analyse de survie par Kaplan-Meier a également été réalisée pour la survie globale à 5 ans, montrant une significativité statistique pour les SUVmax et TLG de toutes les localisations métastatiques, de même que pour les MTV à l'exception de la localisation pulmonaire ( $p=0,18$ ). Les courbes correspondantes sont présentées dans les **Figures 10 à 15**.

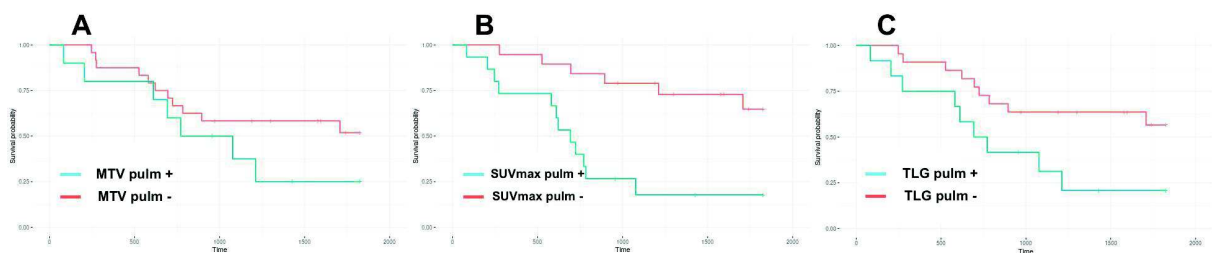
**Figure 10 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour les métastases de localisation cervicale.** (A) MTV ( $p = 0,036$ ) ; (B) SUVmax ( $p < 0,001$ ) ; (C) TLG ( $p = 0,036$ )



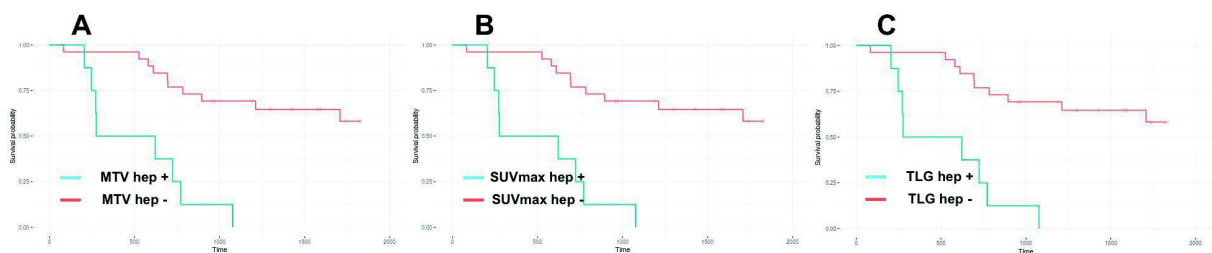
**Figure 11 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour les métastases de localisation médiastinale.** (A) MTV ( $p < 0,0001$ ) ; (B) SUVmax ( $p < 0,0001$ ) ; (C) TLG ( $p < 0,0001$ )



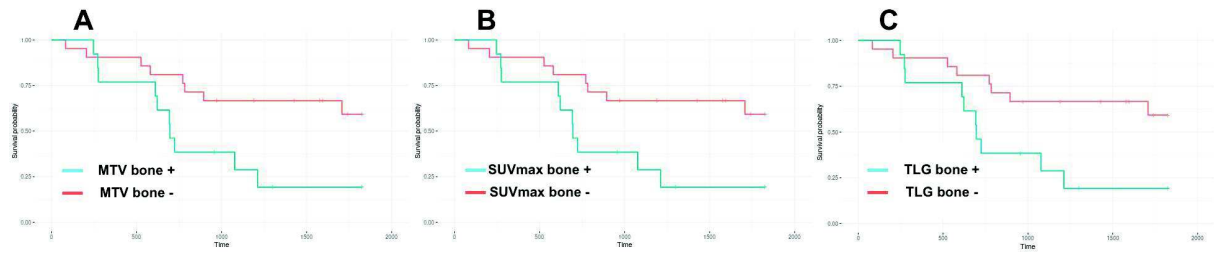
**Figure 12 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour les métastases de localisation pulmonaire.** (A) MTV ( $p = 0,18$ ) ; (B) SUVmax ( $p < 0,001$ ) ; (C) TLG ( $p = 0,029$ )



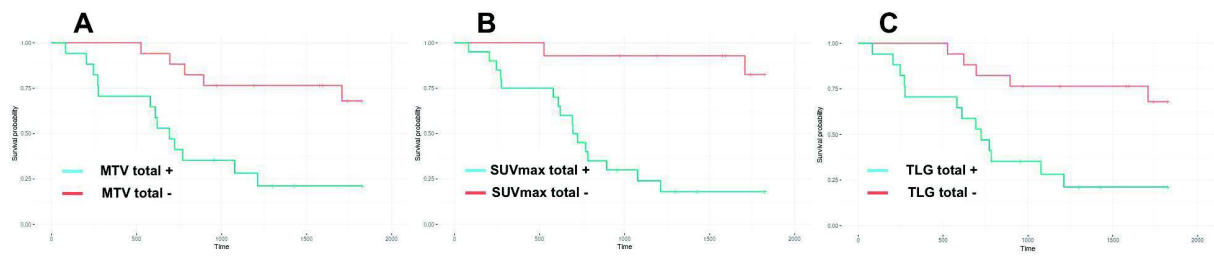
**Figure 13 – Courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour les métastases de localisation hépatique.** (A) MTV ( $p < 0,0001$ ) ; (B) SUVmax ( $p < 0,0001$ ) ; (C) TLG ( $p < 0,0001$ )



**Figure 14 – Courbes d’analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour les métastases de localisation osseuse. (A) MTV ( $p = 0,019$ ) ; (B) SUVmax ( $p = 0,019$ ) ; (C) TLG ( $p = 0,019$ )**



**Figure 15 – Courbes d’analyse de survie par Kaplan-Meier à 5 ans pour la somme des métastases. (A) MTV ( $p = 0,001$ ) ; (B) SUVmax ( $p = 0,002$ ) ; (C) TLG ( $p < 0,0001$ )**



### E) Modèle de risques proportionnels de Cox univarié

L'analyse univariée continue des risques proportionnels de Cox révélait une association significative du SUVmax cervical (HR 1,06 ; p=0,019), SUVmax médiastinal (HR 1,08 ; p=0,014), SUVmax pulmonaire (HR 1,08 ; p=0,049), SUVmax maximal (HR 1,06 ; p=0,042) et du TLG total (HR 1,0004 ; p=0,031) avec la diminution de la survie globale à 1 an. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 11**.

**Tableau 11 – Analyse univariée continue de la survie globale à 1 an**

Localisation	MTV		SUV max		TLG	
	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>
Cervicale	1,01461	0,0532	1,06177	<b>0,019</b>	1,000871	0,095
Médiastinale	1,004493	0,504	1,08023	<b>0,0146</b>	1,000581	0,34
Pulmonaire	1,01509	0,423	1,07607	<b>0,0493</b>	0,00537	0,07
Hépatique	1,009422	0,152	1,04336	0,0934	1,00133	0,14
Osseuse	1,0344	0,601	0,98806	0,815	0,99859	0,83
Total	1,00441	0,0774	1,05952	<b>0,0424</b>	1,000468	<b>0,031</b>

En analyse binaire, seul le MTV hépatique (HR 15,2 ; p=0,015) et les SUVmax cervical (HR 10,031 ; p=0,039) et hépatique (HR 18,7 ; p=0,009) étaient associés à une diminution significative de la survie globale à 1 an. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 12**.

**Tableau 12 – Analyse univariée binaire de la survie globale à 1 an**

Localisation	MTV		SUV max	
	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>
Cervicale	4,439	0,183	10,031	<b>0,039</b>
Médiastinale	1,444	0,999	1,902	0,999
Pulmonaire	1,8194	0,512	8,945	0,050
Hépatique	15,193	<b>0,015</b>	18,708	<b>0,009</b>
Osseuse	2,3749	0,344	2,3749	0,344
Total	1,863	0,999	6,534	0,093

L'analyse univariée continue des risques proportionnels de Cox révélait une association significative avec la diminution de la survie globale à 5 ans de tous les SUVmax (à l'exception de la localisation osseuse), du MTV cervical (HR 1,01 ; p=0,02), hépatique (HR 1,009 ; p=0,025) et du MTV total (HR 1,003 ; p=0,016), et de tous les TLG à l'exception des localisations médiastinale et osseuse. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 13**.

**Tableau 13 – Analyse univariée continue de la survie globale à 5 ans**

Localisation	MTV		SUV max		TLG	
	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>
Cervicale	1,01025	<b>0,02</b>	1,04277	<b>0,0022</b>	1,000651	<b>0,037</b>
Médiastinale	1,004237	0,226	1,05646	<b>0,003</b>	1,00045	0,2
Pulmonaire	1,01529	0,166	1,09354	<b>0,0004</b>	1,000651	<b>0,0078</b>
Hépatique	1,009436	<b>0,0251</b>	1,0409	<b>0,0163</b>	1,0015	<b>0,021</b>
Osseuse	1,01387	0,294	1,04021	0,0519	1,00233	0,31
Total	1,003437	<b>0,0155</b>	1,04937	<b>0,0011</b>	1,00033	<b>0,012</b>

#### F) Modèle de risques proportionnels de Cox multivarié

L'analyse multivariée continue des risques proportionnels de Cox révélait une association significative du MTV cervical (HR 1,04 ; p=0,015) et du MTV hépatique (HR 1,02 ; p=0,042) avec la diminution de la survie globale à 1 an. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 14**.

**Tableau 14 – Analyse multivariée continue de la survie globale à 1 an**

Localisation	MTV		SUV max	
	Hazard Ratio	<i>p</i>	Hazard Ratio	<i>p</i>
Cervicale	1,035985	<b>0,0153</b>	1,03546	0,3453
Médiastinale	0,974565	0,1398	1,21617	0,0544
Pulmonaire	1,008846	0,7364	0,97166	0,8021
Hépatique	1,019756	<b>0,0418</b>	1,07069	0,0841
Osseuse	1,048345	0,3431	0,79654	0,0836

## IV – DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons montré que les paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM des localisations médiastinale, hépatique et de la charge tumorale globale étaient pronostiques de la diminution de la survie globale à 1 an et 5 ans dans le CDT réfractaire à l'iode.

En effet, les différentes variables MTV, SUVmax et TLG pour ces localisations étaient statistiquement associées à une diminution de la survie globale à 1 an et 5 ans, tant par l'analyse des courbes ROC que par l'analyse de survie de Kaplan-Meier.

L'analyse univariée des risques proportionnels de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 1 an du SUVmax médiastinal et global et du TLG total.

L'analyse univariée des risques proportionnels de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 5 ans du MTV hépatique et total, du SUVmax médiastinal, hépatique et global, et du TLG hépatique et total.

L'analyse multivariée de Cox révélait une association significative du MTV hépatique avec la diminution de la survie globale à 1 an.

## A) Population

La population de notre étude était sensiblement différente de celles de trois autres études portant sur les CDT réfractaires à l'iode, menées par Kang et al.<sup>82</sup> en 2019, Manohar et al.<sup>75</sup> en 2018 et Wassermann et al.<sup>83</sup> en 2016

La distribution en âge et en sexe de notre étude se situait dans la fourchette de ces trois autres études. La répartition des types histologiques papillaire (42%), folliculaire (26%) et peu différencié (32%) était également similaire aux taux retrouvés dans la littérature.

À l'inverse, notre population comprenait moins de CDT de stade avancé au diagnostic, soit 20,5% de patients classés stade IV contre 40 et 47% dans les études de Manohar et al.<sup>75</sup> et Kang et al.<sup>82</sup> respectivement. Cette sous-représentation des patients classés stade IV peut être liée à l'actualisation des critères AJCC/TNM en 2018 dont la principale modification était le reclassement du stade IV vers le stade II de tous les patients entre 45 et 55 ans présentant des métastases<sup>84</sup>. Les études de Manohar et al.<sup>75</sup> et Kang et al.<sup>82</sup> ont utilisé la 7<sup>ème</sup> édition de la classification alors que nous avons utilisé la 8<sup>ème</sup> édition intégrant l'actualisation des recommandations.

La répartition des localisations métastatiques de notre étude était comparable à celle des autres études sur le CDT réfractaire, avec notamment le poumon comme site métastatique le plus fréquent.

La distribution de nos patients dans les différentes catégories de CDT réfractaire à l'iode montrait discrètement plus de patients classés « absence de fixation d'iode » et discrètement moins de patients classés « exposition prolongée à l'iode » que celle de Wassermann et al.<sup>83</sup> Les deux autres études de Kang et al.<sup>82</sup> et Manohar et al.<sup>75</sup> avaient simplement considéré comme

réfractaires les CDT présentant une absence de fixation à l'iode, sans distinction entre les différentes catégories selon les recommandations établies<sup>36</sup>.

Les variations identifiées peuvent influencer les résultats de notre étude car certaines publications ont démontré un effet du type de réfractivité à l'iode<sup>83</sup> sur la survie. Le stade tumoral reste cependant un facteur pronostique débattu, certaines études ayant démontré un impact sur la survie<sup>85,86</sup>, et d'autres ne retrouvant pas d'association significative<sup>63,73</sup>.

Dans notre population, les facteurs établis de mauvais pronostic (âge  $\geq 55$  ans, type histologique peu différencié) n'étaient pas significatifs pour la survie à 1 et 5 ans. Ces critères s'appliquent à un stade précoce de la maladie pour identifier les patients à risque de mauvais pronostic, il était donc attendu qu'ils ne soient pas significatifs lors de notre analyse car nos critères d'inclusion sélectionnaient déjà des patients en échappement thérapeutique.

## **B) Corrélation**

Les paramètres de <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM que nous avons étudiés étaient fortement corrélés par le test de corrélation de Spearman, avec un coefficient de corrélation proche de 1 (minimum  $\rho = 0,74$ ) quelle que soit la localisation de la métastase. Ce résultat était attendu car le TLG est calculé par la multiplication du MTV de chaque lésion par le SUV moyen correspondant.

Il nous a toutefois paru intéressant d'étudier les trois paramètres malgré leur corrélation car l'intérêt du SUV<sub>max</sub><sup>63</sup>, du MTV<sup>73</sup> et du TLG<sup>74</sup> avait été démontré dans de précédentes études.



### C) Charge tumorale globale

Les variables MTV et TLG pour les localisations médiastinale, hépatique et globale étaient statistiquement associées à une diminution de la survie globale à 1 an, tant par l'analyse des courbes ROC que par l'analyse de survie de Kaplan-Meier. L'analyse univariée des risques proportionnels de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 1 an du TLG total.

À 5 ans, l'analyse univariée des risques proportionnels de Cox montre une association significative de tous les TLG à l'exception des localisations médiastinale et osseuse, malgré une positivité des SUVmax, vraisemblablement en raison de l'absence d'association significative des MTV de ces localisations avec la survie.

Les MTV et TLG totaux peuvent être considérés comme le reflet de la charge tumorale globale, qui lorsqu'elle est élevée est un facteur connu de mauvais pronostic<sup>29,31,64,75,76</sup>.

En 2006, une étude menée par Durante et al. sur 444 patients ayant des métastases à distance, a montré que les patients présentant des métastases pulmonaires macronodulaires ou des métastases osseuses multiples ou l'association de métastases pulmonaires et osseuses présentaient un risque relatif de décès de 7,3 ( $p < 0,0001$ ) par rapport aux patients ayant des métastases à la scintigraphie post-thérapeutique non visibles sur les radiographies de thorax et osseuses<sup>31</sup>.

Dans une autre étude menée en 2011 sur 80 patients avec un CDT métastatique, la survie globale à 2 ans était de 50% pour les patients ayant plus de 10 lésions hypermétaboliques sur la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM ( $p = 0,009$ ) contre 70-80% pour les patients ayant 1 à 10 lésions et 100% pour les patients ne fixant pas le FDG<sup>29</sup>. De plus, dans une étude récente sur 717 patients ayant

un CDT métastatique, la présence de 3 localisations métastatiques différentes ou plus était le seul facteur pronostique indépendant sur la survie globale à 10 ans en analyse multivariée<sup>64</sup>.

Enfin, une étude menée par Terroir et al. a démontré qu'un MTV/patient  $\geq 15,2 \text{ cm}^3$  était pronostique d'une diminution de la survie globale à 1 an et 2 ans ( $p=0,005$ )<sup>76</sup>. Une autre étude menée par Manohar et al. a également démontré que des valeurs de MTV et TLG supérieures à la médiane étaient associées à une diminution de la survie sans progression ( $p=0,007$ )<sup>75</sup>.

Nos résultats sont donc concordants avec les études précédentes.

#### **D) SUVmax**

L'analyse univariée des risques proportionnels de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 1 an du SUVmax des localisations cervicale, médiastinale, pulmonaire et du SUVmax maximal, et à 5 ans du SUVmax des localisations médiastinale, hépatique et globale, obtenue par analyse des courbes ROC et analyse de survie de Kaplan-Meier.

Le SUVmax est un paramètre reflétant l'activité métabolique des cellules, augmentée dans les tumeurs malignes<sup>87</sup>. Il a par ailleurs été démontré que les métastases de CDT non fixantes à la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode 131 et présentant un SUVmax élevé à la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM présentaient un type histologique agressif dans 77,1% des cas, dont 63% correspondaient à une transformation vers un grade histologique plus élevé par rapport à la lésion primitive<sup>70</sup>.

Plusieurs études ont démontré que le SUV était négativement corrélé à la survie globale, et ont proposé des valeurs seuil de SUVmax entre 5 et 13,3 g/ml<sup>29,63,73,74</sup>. Dans notre étude, les

valeurs seuil de SUVmax étaient de 3,9 (p=0,002) pour le médiastin, 5,3 (p=0,001) pour le foie, et 18,61 (p=0,026) pour la valeur maximale de SUVmax.

Ces données corroborent la significativité statistique du SUVmax dans nos résultats, les métastases hypermétaboliques à la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM correspondant vraisemblablement à des contingents moins différenciés et plus agressifs, associés à une moins bonne survie globale.

### **E) Localisation**

L'analyse multivariée continue des risques proportionnels de Cox révélait une association significative du MTV cervical (p=0,015) et du MTV hépatique (p=0,042) avec la diminution de la survie globale à 5 ans. En analyse binaire, seul le MTV hépatique (HR 15,2 ; p=0,015) était associé à une diminution significative de la survie globale à 1 an.

La localisation métastatique de CDT la plus fréquente est le poumon<sup>26,29,30,31,88</sup>, ce qui s'est vérifié dans notre étude, avec 71% de patients porteurs de métastases pulmonaires. La première cause de décès dans le CDT est l'insuffisance respiratoire<sup>89,90</sup>. Toutefois, dans notre étude le volume métabolique tumoral pulmonaire n'était pas un facteur pronostique de survie à 1 an et à 5 ans. Il est probable que nous n'ayons pas réussi à démontrer ce facteur pronostique en raison de la forte prévalence dans notre étude de métastases pulmonaires de forme miliaire, dont la mesure du volume à la <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM est difficile. En effet, 72% de nos patients porteurs de métastases pulmonaires présentaient une forme miliaire. De même, une étude menée sur 138 patients n'avait pas démontré d'effet du volume pulmonaire sur la survie globale, malgré une association significative sur la survie sans progression en analyse uni et multivariée<sup>91</sup>.

Les paramètres TEP hépatiques étaient des facteurs pronostiques significatifs de survie globale à 1 an et 5 ans identifiés par notre étude. Il est probable que la diffusion métastatique à cet organe atteste d'un stade plus avancé de la maladie. En effet, les métastases hépatiques surviennent dans moins de 7% des cas de CDT métastatiques non réfractaires à l'iode<sup>31,41,83</sup>. À l'inverse, dans notre étude 24% des patients étaient porteurs d'une métastase hépatique, un taux comparable à ceux décrits dans la littérature pour les CDT réfractaires à l'iode, qui sont compris entre 16 et 36%<sup>64,92,93,94</sup>, et il est rare que les métastases hépatiques de CDT soient sensibles à l'iode<sup>95</sup>. Le volume médian des métastases hépatiques de notre étude était 0, avec des valeurs comprises entre 0 et 181,2 cm<sup>3</sup>, ce qui signifie que l'analyse de ces données peut être interprétée comme binaire même lors des tests continus. En atteste l'analyse univariée binaire des risques proportionnels de Cox qui révélait une association significative du MTV hépatique (HR 15,2 ; p=0,015) avec la survie globale à 1 an.

L'étude de Shah et al. qui a analysé une cohorte de 11 patients porteurs de métastases hépatiques de CDT a montré que le taux de survie était faible, sans que cela puisse être formellement imputable aux métastases hépatiques en raison de l'étendue de la maladie métastatique en d'autres sites<sup>96</sup>. La seule présence d'une métastase hépatique est donc un facteur de mauvais pronostic, quel que soit son volume propre.

## **F) Décès**

Dans notre étude, la cause de décès était l'insuffisance respiratoire dans 8 cas (40%), l'insuffisance cardiaque dans 2 cas (10%), l'insuffisance rénale dans 1 cas (5%) et inconnue dans 9 cas (45%).

Le cancer de la thyroïde est la première cause de décès des patients atteints de CDT métastatique<sup>85,86,89,97</sup>. La cause immédiate de décès la plus fréquente est l'insuffisance respiratoire, suivie de l'obstruction des voies aériennes, de l'hémorragie massive et de l'insuffisance circulatoire<sup>89,90</sup>. L'insuffisance respiratoire peut être imputée au remplacement du tissu pulmonaire sain par le tissu tumoral métastatique pulmonaire. Dans les CDT, l'obstruction des voies aériennes et l'érosion des vaisseaux cervicaux provoquant une hémorragie massive sont liées à l'envahissement tumoral cervical. L'insuffisance circulatoire, par compression de la veine cave ou des cavités cardiaques, est liée à l'envahissement tumoral médiastinal<sup>89,98</sup>.

Dans notre étude, le volume métabolique tumoral cervical était un facteur pronostique significatif de survie globale à 1 an en analyse multivariée ( $p = 0,02$ ) et à 5 ans en analyse univariée ( $p = 0,02$ ). Le volume métabolique médiastinal était un facteur pronostique significatif de survie globale à 1 an et à 5 ans par l'analyse des courbes ROC et l'analyse de survie de Kaplan-Meier ( $p = 0,002$ ).

Nos résultats montrant que les volumes cervicaux et médiastinaux élevés sont des facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale sont donc concordants avec la littérature.

## V – CONCLUSION

### A) Forces

Une des forces de notre étude est d'avoir analysé une population rare, dont l'incidence est estimée à 4-5 cas par million d'habitants, soit environs 250 nouveaux cas par an en France<sup>78</sup>. En effet, notre effectif de 34 patients est similaire aux autres cohortes présentant des critères d'inclusion analogues<sup>74,75,76,82,83</sup>.

La durée de suivi de notre population était de 5 ans et 9 mois (de 3 mois à 24 ans et 2 mois), ce qui est supérieur à la plupart des études portant sur le CDT réfractaire à l'iode dont le suivi est réalisé majoritairement entre 3 ans et 3,5 ans<sup>74,75,76,82,83</sup>.

Notre critère de jugement principal était la survie globale à 1 an et 5 ans. La survie globale apparaît comme le critère de jugement le plus pertinent car il s'agit d'un évènement précis, objectif, non soumis à l'interprétation de l'observateur, contrairement à la survie sans progression<sup>91</sup> ou à la survie spécifique à la maladie<sup>99</sup> utilisées dans d'autres études sur le CDT réfractaire à l'iode. La médiane de survie globale des patients atteints de CDT réfractaire à l'iode est de 3 ans<sup>100</sup>, nous avons donc choisi d'étudier la survie globale à 1 an et 5 ans afin d'identifier les facteurs de mauvais pronostic à court et moyen terme.

Une des principales forces de notre étude est son originalité. Beaucoup d'auteurs se sont intéressés aux paramètres de <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM à la recherche de facteurs pronostiques de survie dans le CDT réfractaire à l'iode. En revanche, cette étude est la seule à notre connaissance à avoir étudié ces paramètres en fonction des organes porteurs de métastases de CDT. Cette approche permet une meilleure corrélation des paramètres de <sup>18</sup>F-FDG-TEP/TDM aux causes immédiates de décès, et donc d'identifier chez les patients les lésions à risque de mauvais pronostic qui nécessiteraient une prise en charge précoce.

Enfin, les résultats de notre étude étaient robustes car obtenus au moyen de plusieurs types d'analyse statistique (courbes ROC et analyses de survie par Kaplan-Meier), puis confirmés par l'analyse univariée et multivariée des risques proportionnels de Cox.

## **B) Faiblesses**

La principale faiblesse de notre étude était son caractère rétrospectif et monocentrique, portant sur un faible effectif. Comme cité précédemment, le CDT réfractaire à l'iode est une maladie rare, dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments (taux de thyroglobuline, imagerie anatomique, scintigraphie post-thérapeutique,  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM) et d'évolution relativement longue. Pour ces raisons la mise en place d'une étude prospective pour l'identification de facteurs pronostiques de survie est difficile dans cette population.

La durée de suivi de nos patients ayant été longue, les images de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM ont été acquises sur différentes machines selon le renouvellement du service de médecine nucléaire du Centre Henri Becquerel. Malgré l'utilisation de paramètres standardisés, ces différences d'équipement peuvent introduire un biais dans la comparaison des paramètres étudiés<sup>101</sup>.

Parmi les paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM, nous n'avons pas étudié le SUL peak (pic de SUV normalisé sur la masse maigre du patient). Il s'agit de l'élément quantitatif recommandé selon les critères PERCIST (PET Response Criteria In Solid Tumors)<sup>102</sup> utilisés pour le suivi des patients atteints de cancers solides<sup>103</sup>. Le SUL peak était un facteur pronostique de survie sans progression dans une étude<sup>74</sup>. Il n'a pas été possible pour nous d'analyser ce paramètre en raison de l'hétérogénéité des TDM auxquelles est couplée la TEP et à partir desquelles se calcule la masse maigre.

Cette étude a inclus les patients pris en charge au Centre Henri Becquerel entre avril 2007 et décembre 2019. Au cours de cette période, deux nouveaux traitements inhibiteurs de tyrosine kinase, le Sorafenib et le Lenvatinib, ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France, respectivement en 2014 et 2015. L'absence de traitement systémique préalable à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM figurait parmi nos critères d'inclusion. Cependant certains patients, en particulier ceux inclus après 2014, ont pu bénéficier de ces nouvelles thérapeutiques qui ont démontré leur efficacité sur la survie<sup>41,42</sup>. Cette différence de prise en charge a pu introduire un biais dans notre étude sur la survie entre les patients ayant été traités ou non par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Enfin, la présence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> et le temps de doublement de la thyroglobuline < 1 an sont des facteurs de mauvais pronostic démontrés<sup>61,62</sup> que nous n'avons pas intégrés dans notre analyse. Le schéma rétrospectif de notre étude ne permettait pas un recueil fiable des taux de thyroglobuline et de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> des patients inclus, car les prélèvements sanguins étaient souvent réalisés dans des laboratoires externes et la chirurgie dans un autre centre de soin que le Centre Henri Becquerel.

### **C) Conclusion**

En conclusion, dans cette étude nous avons démontré que dans le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode, les paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM des localisations médiastinale, hépatique et globale étaient pronostiques de la diminution de la survie globale à 1 an et 5 ans. L'identification de ces critères permettrait de proposer l'initiation précoce de traitements aux patients qui pourraient en bénéficier afin d'améliorer leur survie globale.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer prevalence in France: Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):115-122.
3. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control CCC*. 2009;20(5):525-531.
4. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14(12):1056-1060.
5. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six cancer registries in France (1983–2000). *Eur J Cancer*. 2007;43(5):891-900.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-2167.
7. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2018;40(4):855-866.
8. Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Group EW. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: Results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCARE-3 study). *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2598-2608.

9. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054-1067.
10. Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):233-252.
11. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):1-22.
12. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):962-972.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690.
14. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, 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;88(5):2318-2326.
15. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2010;20(7):697-706.
16. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al. Expression of Angiogenesis Stimulators and Inhibitors in Human Thyroid Tumors and Correlation with Clinical Pathological Features. *Am J Pathol*. 1999;155(6):1967-1976.
17. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226-231.

18. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706.
19. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237.
20. Xu T, Wu Y, Wu R-X, et al. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for cancer risk determination. *Endocrine.* 2019;64(2):299-307.
21. Grani G, Lamartina L, Biffoni M, et al. Sonographically Estimated Risks of Malignancy for Thyroid Nodules Computed with Five Standard Classification Systems: Changes over Time and Their Relation to Malignancy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2018;28(9):1190-1197.
22. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346.
23. Lamartina L, Grani G, Arvat E, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(3):7-11.
24. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26(1):1-133.
25. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883.

26. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):148-156.
27. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-428.
28. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, 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;90(10):5723-5729.
29. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):159-169.
30. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(7):2041-2045.
31. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-2899.
32. Biondi B, Wartofsky L. Treatment With Thyroid Hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512.
33. Schlumberger M, Leboulleux S. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. *F1000Prime Rep.* 2015;(7):22.

34. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-245.
35. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-1959.
36. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):356-358.
37. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1633-1651.
38. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of <sup>131</sup>I 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;29(4):461-470.
39. Van Nostrand D. Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2018;28(9):1083-1093.
40. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4700-4711.

41. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9940):319-328.
42. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-630.
43. Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer in Real-Life Practice. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2018;28(1):72-78.
44. Fleeman N, Houten R, Chaplin M, et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1209.
45. Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, Yu H-T, Liassou D, Feinberg BA. Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. *Adv Ther*. 2020;37(6):2841-2852.
46. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010;16(21):5260-5268.
47. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962-972.

48. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor–Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3315-3321.
49. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905.
50. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1272-1282.
51. Dadu R, Shah K, Busaidy NL, et al. Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF(V600E) -positive papillary thyroid cancer: M.D. Anderson Cancer Center off label experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):77-81.
52. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015;25(1):71-77.
53. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(11):4233-4238.
54. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020;383(9):825-835.

55. Ryder M, Gild M, Hohl TM, et al. Genetic and pharmacological targeting of CSF-1/CSF-1R inhibits tumor-associated macrophages and impairs BRAF-induced thyroid cancer progression. *PloS One*. 2013;8(1):e54302.
56. Mehnert JM, Varga A, Brose M, et al. Pembrolizumab for advanced papillary or follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*. 2016;34(15\_suppl):6091-6091.
57. Haugen B, French J, Worden FP, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy in patients with radioiodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC): Results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):6512-6512.
58. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-632.
59. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. Multikinase Inhibitor Treatment in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):10.
60. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016;26(3):373-380.
61. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011;21(7):707-716.



62. Elisei R, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3943-3949.
63. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-Deoxy- D -Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498-505.
64. Zhang X-Y, Sun J-W, Qiu Z-L, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with no less than three distant organ system metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2019;66(2):254-265. doi:10.1007/s12020-019-01999-6
65. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1979;15(8):1033-1041.
66. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114(6):1050-1057; discussion 1057-1058.
67. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States. *Surgery.* 2004;136(3):609-616.
68. Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* 2007;245(3):366-378.

69. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res.* 2003;23(5b):4283-4288.
70. 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;113(1):48-56.
71. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu S-Y. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2012;37(2):121-127.
72. Dong M-J, Liu Z-F, Zhao K, 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.* 2009;30(8):639-650.
73. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1107-1113.
74. Masson-Deshayes S, Schwartz C, Dalban C, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Differentiated Thyroid Cancers: *Clin Nucl Med.* 2015;40(6):469-475.
75. 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;43(9):641-647.

76. Terroir M, Borget I, Bidault F, et al. The intensity of <sup>18</sup>F-FDG uptake does not predict tumor growth in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):638-646.
77. Rosenbaum-Krumme SJ, Gorges R, Bockisch A, Binse I. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(9):1373-1380.
78. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M, Network on behalf of the T. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(4):209-223.
79. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):301-310.
80. Kiyota N, Robinson B, Shah M, et al. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. *Thyroid*. 2017;27(9):1135-1141.
81. Team RDC. R: a language and environment for statistical computing [internet]. R Foundation for Statistical Computing: Vienna; 2008. Available from: <http://www.R-project.org>.
82. Kang SY, Bang J-I, Kang KW, Lee H, Chung J-K. FDG PET/CT for the early prediction of RAI therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *PLoS ONE*. 2019;14(6): e0218416.
83. Wassermann J, Bernier M, Spano J, et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *The Oncologist*. 2016;21(1):50-58.

84. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27(6):751-756.
85. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatre E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res*. 1991;51(4):1234-1241.
86. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and Death Causes in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):313-319.
87. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1991;32(4):623-648; discussion 649-650.
88. Lee J, Soh E-Y. Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting With Distant Metastasis at Initial Diagnosis: Clinical Outcomes and Prognostic Factors. *Ann Surg*. 2010;251(1):114-119.
89. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4043-4049.
90. Leite AKN, Cavalheiro BG, Kulcsar MA, et al. Deaths related to differentiated thyroid cancer: a rare but real event. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):222-227.
91. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2017;23(10):1193-1200.

92. Sherman SI, Wirth LJ, Droz J-P, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(1):31-42.
93. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JWA, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):643-650.
94. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor–Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3315-3321.
95. Song H-J, Xue Y-L, Xu Y-H, Qiu Z-L, Luo Q-Y. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(5):165-174.
96. Shah DH, Samuel AM. Metastasis to the liver in well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1996;6(6):607-611.
97. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):87-93.
98. Smith SA, Hay ID, Goellner JR, Ryan JJ, McConahey WM. Mortality from papillary thyroid carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases. *Cancer*. 1988;62(7):1381-1388.
99. Salvatore B, Klain M, Nicolai E, et al. Prognostic role of FDG PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer treated with 131-iodine empiric therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8344.

100. Pfister DG, Fagin JA. Refractory Thyroid Cancer: A Paradigm Shift in Treatment Is Not Far Off. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4701-4704.
101. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006;47(6):1059-1066.
102. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
103. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in Clinical PET/CT Operations: Results of an International Survey of Active PET/CT Users. *J Nucl Med*. 2011;52(2):303-310.

## ANNEXES

### *Annexe 1 – Russ et al. 2017 European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS.*

Catégories EU-TIRADS et risque de malignité.

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechoogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

*Annexe 2 – Cibas et al. 2017 The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.*

Risque de malignité et prise en charge clinique recommandée.

<i>Diagnostic category</i>	<i>Risk of malignancy if NIFTP ≠ CA (%)</i>	<i>Risk of malignancy if NIFTP = CA (%)</i>	<i>Usual management<sup>a</sup></i>
Nondiagnostic or unsatisfactory	5–10	5–10	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0–3	0–3	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	6–18	~ 10–30	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	10–40	25–40	Molecular testing, lobectomy
Suspicious for malignancy	45–60	50–75	Near-total thyroidectomy or lobectomy <sup>b,c</sup>
Malignant	94–96	97–99	Near-total thyroidectomy or lobectomy <sup>c</sup>

Adapted with permission from Ali and Cibas (7).

<sup>a</sup>Actual management may depend on other factors (e.g., clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

<sup>b</sup>Some studies have recommended molecular analysis to assess the type of surgical procedure (lobectomy vs. total thyroidectomy).

<sup>c</sup>In the case of “suspicious for metastatic tumor” or a “malignant” interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.

NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; CA, carcinoma; FNA, fine-needle aspiration.



**Annexe 3 – Lamartina et al. 2018 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect.**

Comparaison des 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> éditions de la classification AJCC/TNM

<b>7th edition</b>	<b>Age &lt;45 years</b>			<b>8th edition</b>	<b>Age &lt;55 years</b>		
I	Any tumor size	Any lymph node status	Absence of distant metastases (M0)	I	Any tumor size	Any lymph node status	Absence of distant metastases (M0)
II	Any tumor size	Any lymph node status	Presence of distant metastases (M1)	II	Any tumor size	Any lymph node status	Presence of distant metastases (M1)
<b>7th edition</b>	<b>Age ≥45 years</b>			<b>8th edition</b>	<b>Age ≥55 years</b>		
I	Tumor of ≤2cm limited to the thyroid (T1)	Absence of lymph node metastases (Nx/N0)	Absence of distant metastases (M0)	I	Tumor of ≤4cm limited to the thyroid (T2)	Absence of lymph node metastases (Nx/N0)	Absence of distant metastases (M0)
II	Tumor of ≤4cm limited to the thyroid (T2)	Absence of lymph node metastases (Nx/N0)	Absence of distant metastases (M0)	II	Tumor of any size with lymph node metastases (N1) or with gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyroidhyoid, omohyoid) with/without lymph node metastases (T3b)		Absence of distant metastases (M0)
III	Tumor of any size with lymph node metastases of the central compartment (N1a) or with minimal extrathyroid extension (T3) with/without lymph node metastases of the central compartment		Absence of distant metastases (M0)	III	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve (T4a)	Any lymph node status	Absence of distant metastases (M0)
IVa	Tumor of any size with lymph node metastases of the lateral compartment (N1b) or with gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve (T4a) with/without lymph node metastases		Absence of distant metastases (M0)	IVa	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels (T4b)	Any lymph node status	Absence of distant metastases (M0)
IVb	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels (T4b)	Any lymph node status	Absence of distant metastases (M0)	IVb	Any tumor size	Any lymph node status	Presence of distant metastases (M1)
IVc	Any tumor size	Any lymph node status	Presence of distant metastases (M1)	-	-	-	-

**Annexe 4 – Filetti et al. 2019 Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines.**

Définition du risque de récurrence selon les recommandations de pratique clinique de l'ESMO basées sur le système de stratification du risque de l'ATA 2015.

Level of risk (ERR)	Histology	Definition	ERR	
Low ( $\leq 5\%$ )	NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, formerly referred to as 'non-invasive encapsulated follicular-variant PTC'	<1%	
	PTC	With all of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>No macroscopic tumour-tissue remnants after resection</li> <li>No locoregional invasion or local metastases</li> <li>Clinical N0 or pathological N1 disease (&lt;5 micrometastases, each measuring &lt;0.2 cm<sup>b</sup>)</li> <li>No distant metastases</li> <li>No RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on first post-treatment whole-body RAI scan (if <sup>131</sup>I is given)</li> <li>No vascular invasion</li> <li>Non-aggressive histology<sup>c</sup></li> </ul> <i>BRAF V600E</i> -mutated PTCs can be assigned to the low-risk category only if the tumour is <1 cm	1%–6% <sup>d</sup>	
	FTC <sup>e</sup>	Intrathyroidal, well-differentiated FTC with capsular invasion and minimal (<4 foci) or no vascular invasion	2%–3%	
Intermediate (6%–20%)	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Microscopic invasion of perithyroidal soft tissues</li> <li>Tumour-related symptoms</li> <li>Intrathyroidal tumour measuring &lt;4 cm, <i>BRAF V600E</i>-mutated (if known)</li> <li>Aggressive histology<sup>c</sup></li> <li>Vascular invasion</li> <li>Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and known <i>BRAF V600E</i> mutation</li> <li>Clinical N1 or pathological N1 disease (&gt;5 involved lymph nodes, each measuring &lt;3 cm)</li> </ul>	3%–8% 9% 10% ≈15% 15%–30% 20% 20%	
		• RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan	–	
		FTC <sup>e</sup>	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical N1 or pathological N1 disease (&gt;5 involved lymph nodes, each measuring &lt;3 cm)</li> <li>RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan</li> </ul>	20% –
		–	–	
High (>20%)	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gross ETE (macroscopic invasion of perithyroidal soft tissues)</li> <li>Pathological N1 disease: one or more nodal metastases measuring &gt;3 cm</li> <li>Extranodal extension</li> <li>Concomitant <i>BRAF V600E</i> and <i>TERT</i> mutations<sup>f</sup></li> <li>Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases</li> <li>Incomplete tumour resection</li> <li>Distant metastases</li> </ul>	30%–40% 30% 40% >40% Virtually 100% 100% 100%	
		FTC <sup>e</sup>	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Widely invasive or extensive vascular invasion (&gt;4 foci)</li> <li>Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases</li> <li>Incomplete tumour resection</li> <li>Distant metastases</li> </ul>	30%–55% Virtually 100% 100% 100%

<sup>a</sup>Based on the 2015 ATA risk stratification staging system [8].

<sup>b</sup>All tumour sizes refer to largest diameter.

<sup>c</sup>Aggressive histologies: tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma, squamous differentiation, diffuse sclerosing variant, solid/trabecular variant.

<sup>d</sup>If the tumour is >4 cm, the ERR increases to 8%–10%, but the tumour is nevertheless classified as low-risk.

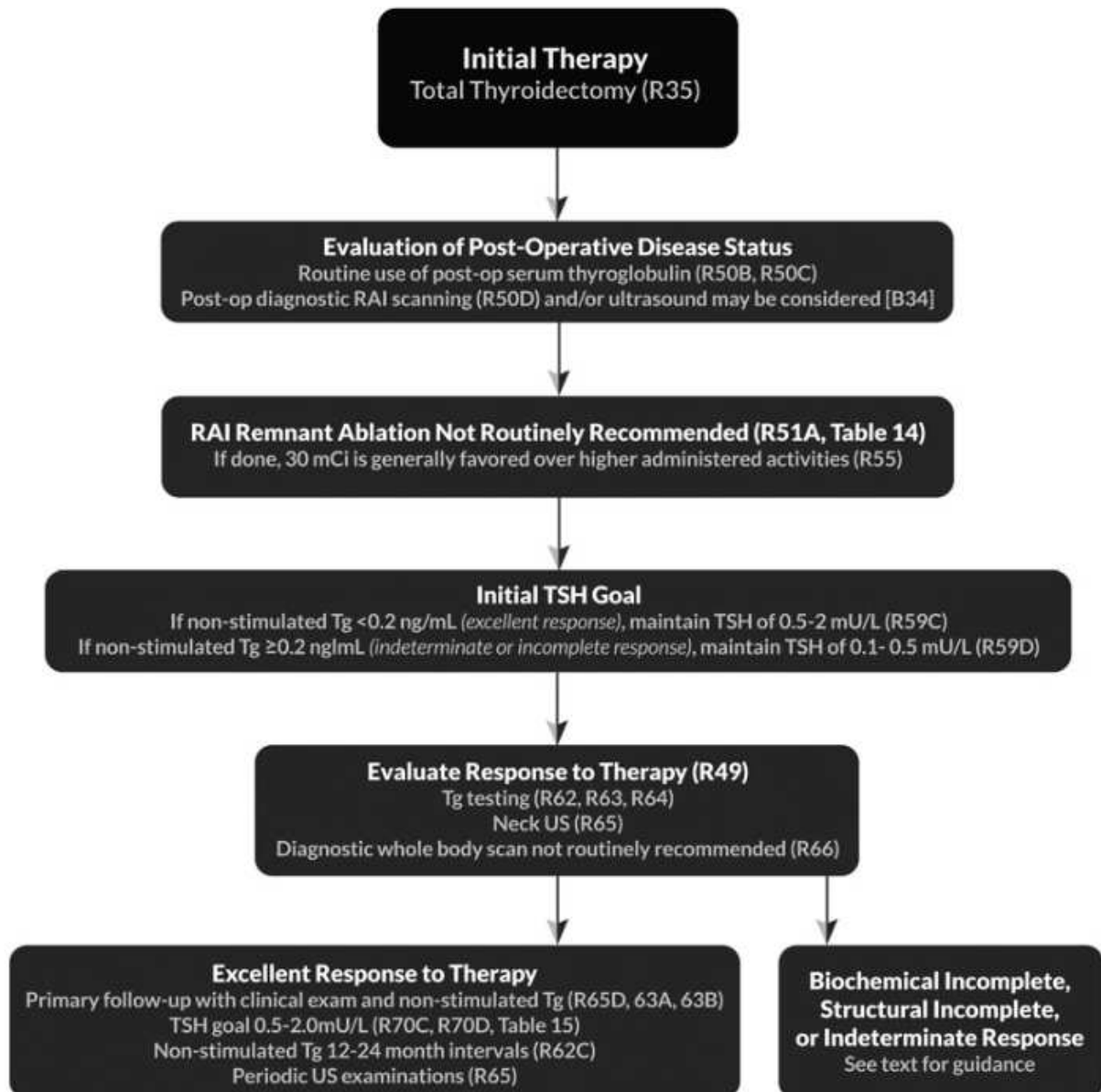
<sup>e</sup>Formerly considered a type of FTC, Hürthle cell carcinoma has distinct clinical, biological and genetic features [24] that justify its recognition as a distinct type of DTC by the WHO [16]. Some authors consider it a more aggressive form of DTC. When associated with extensive vascular and/or capsular invasion, the recurrence risk should be classified as high. For minimally invasive Hürthle cell carcinoma, robust data are lacking on the true risk of recurrence.

<sup>f</sup>The *BRAF V600E* mutation is associated with aggressive histologic features, lymph node metastases and ETE, but its relative contribution to the risk of recurrence is not well-defined. Co-existing *BRAF V600E* and *TERT* mutations act synergically to increase the risk of recurrence [25, 26].

<sup>131</sup>I, iodine-131; ATA, American Thyroid Association; DTC, differentiated thyroid cancer; ERR, estimated risk of recurrence; ETE, extrathyroidal extension; FTC, follicular thyroid cancer; NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; PTC, papillary thyroid cancer; RAI, radioactive iodine; Tg, thyroglobulin; WHO, World Health Organization.

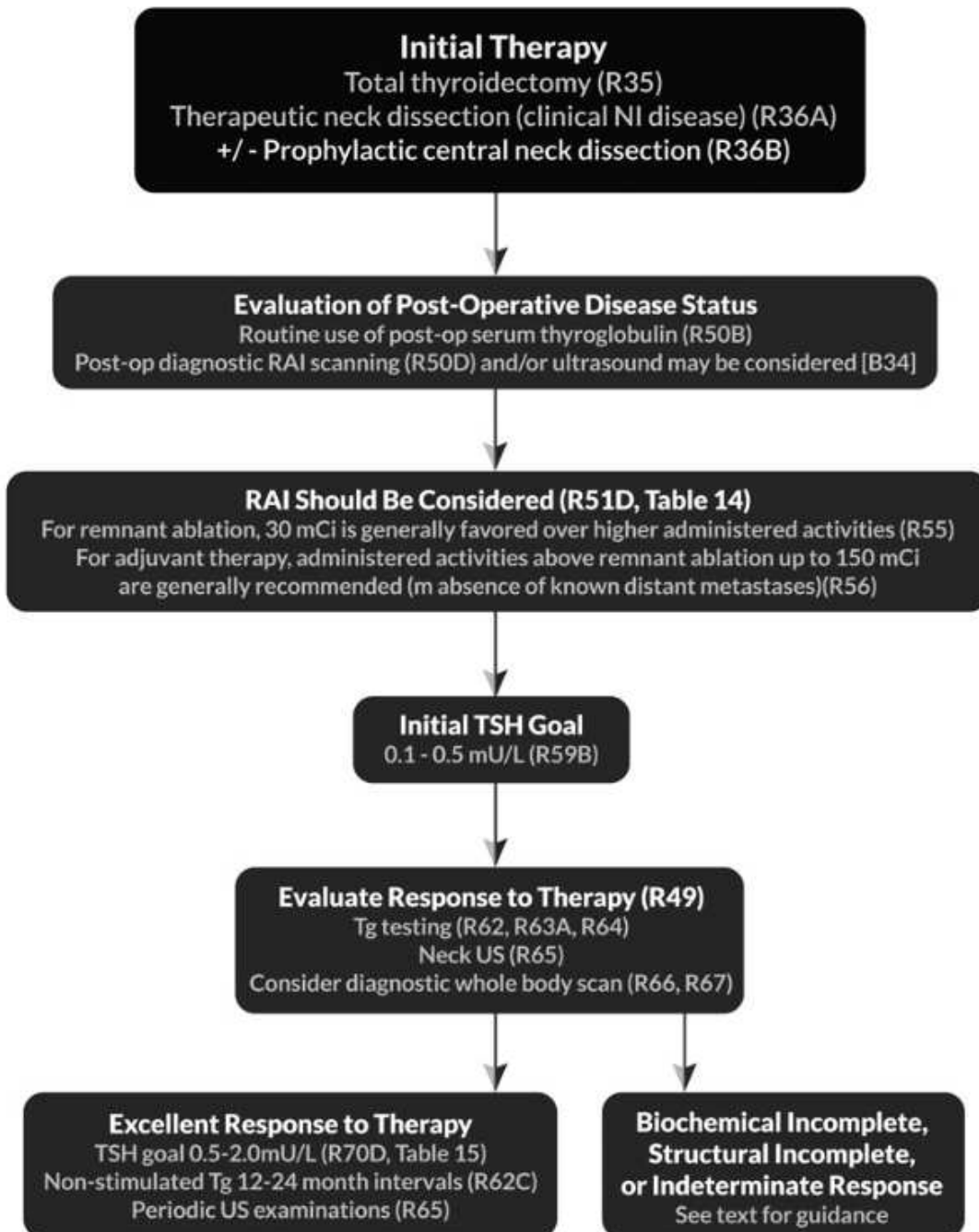
*Annexe 5A – Haugen et al. 2016: 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the ATA guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.*

Recommandations de prise en charge des patients atteints de CDT à “faible risque de récurrence”



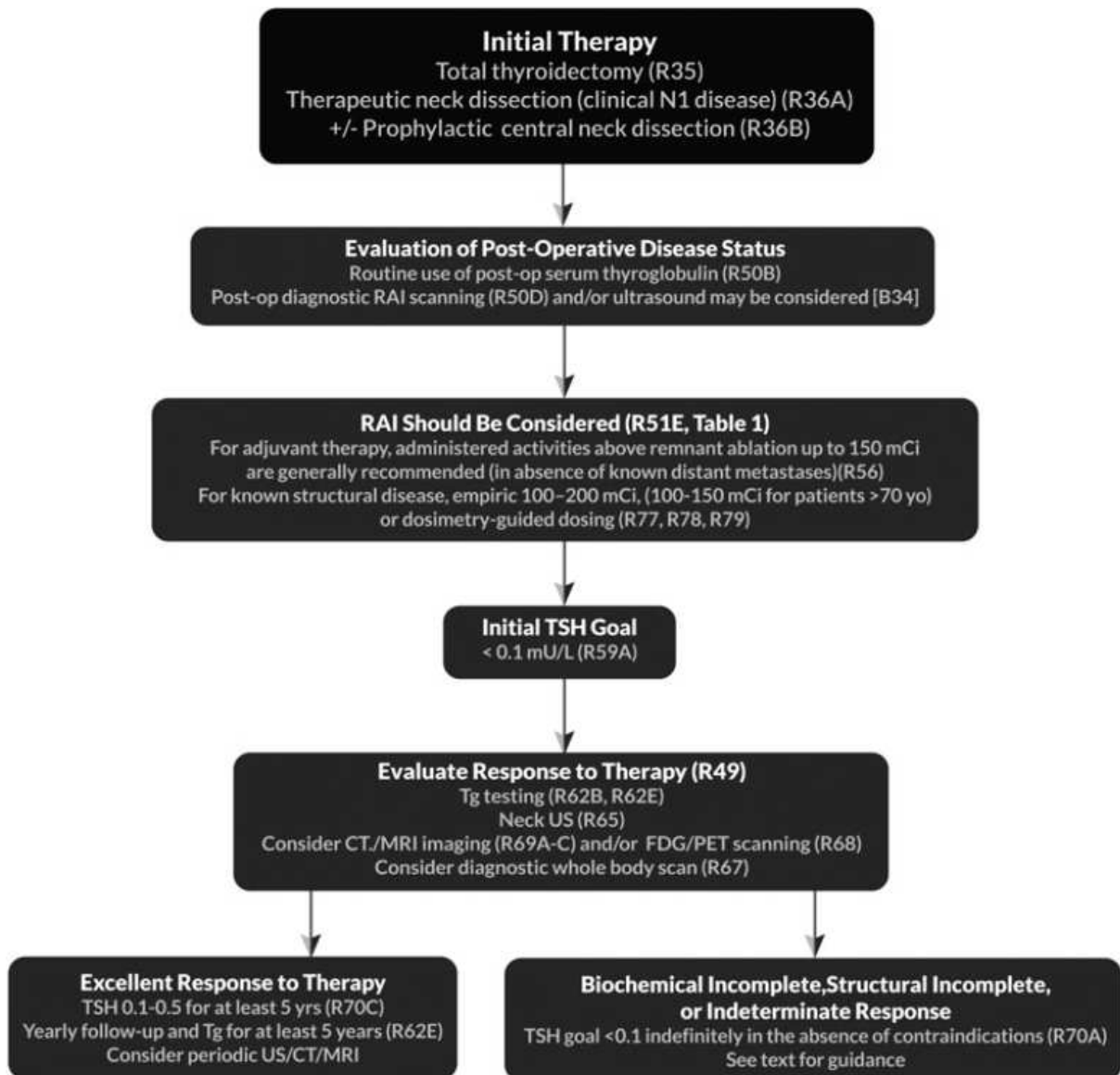
*Annexe 5B – Haugen et al. 2016: 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the ATA guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.*

Recommandations de prise en charge des patients atteints de CDT à “risque intermédiaire de récurrence”



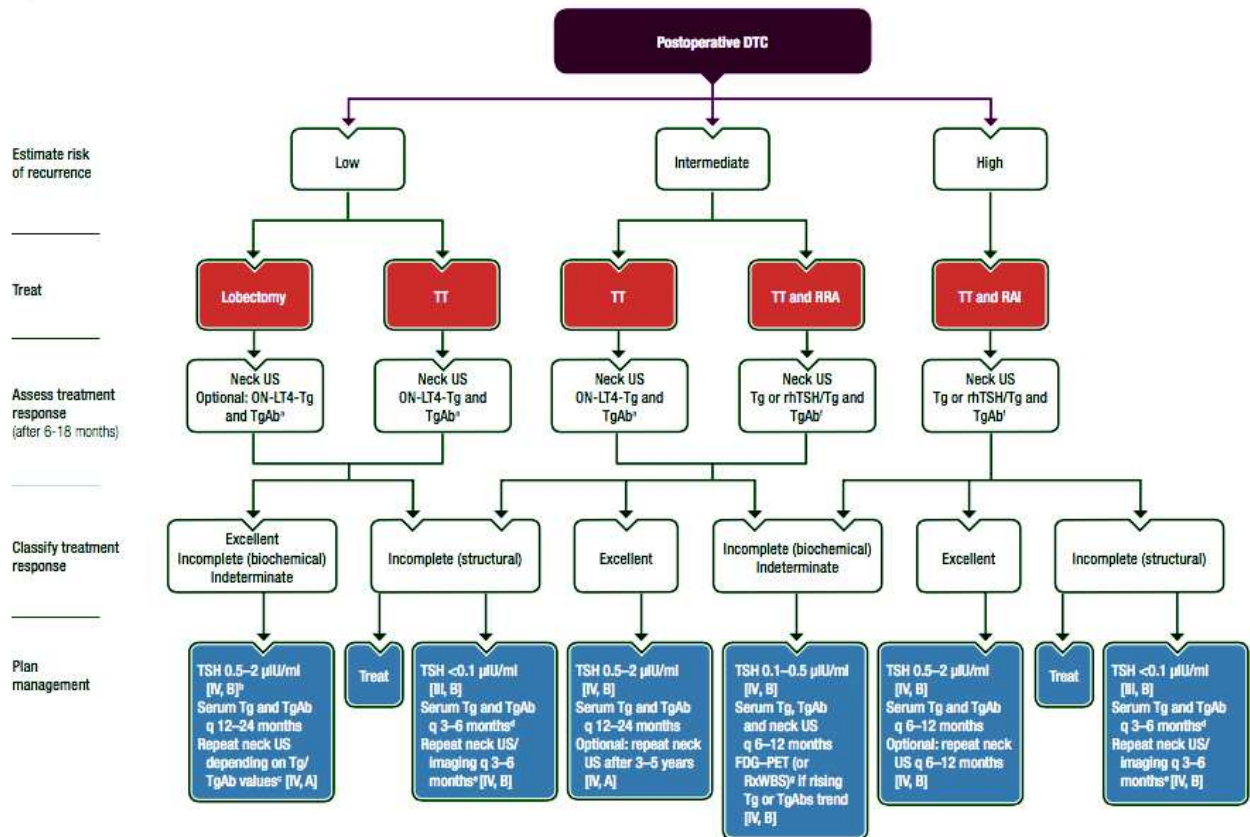
*Annexe 5C – Haugen et al. 2016: 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the ATA guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.*

Recommandations de prise en charge des patients atteints de CDT à “risque élevé de récurrence”



Annexe 6 – Filetti et al. 2019 Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines.

Recommandations de prise en charge post-opératoire.



*Annexe 7 – Filetti et al. 2019 Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines.*

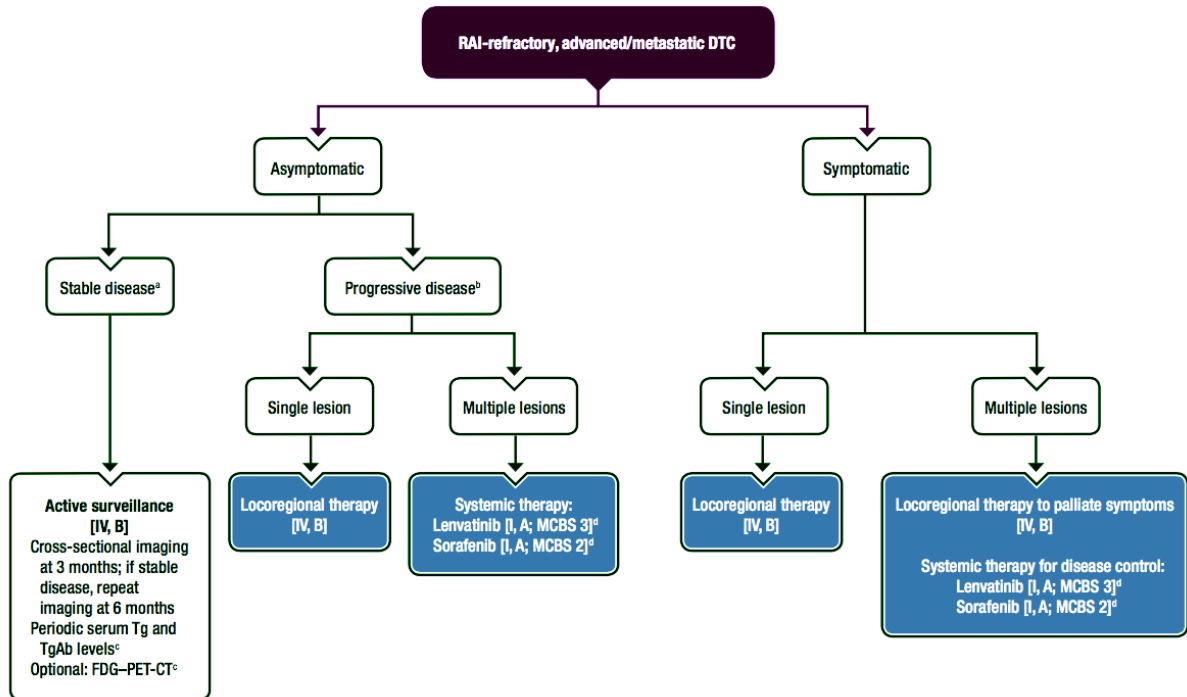
Évaluation de la réponse au traitement.

Responses to treatment	Treatments		
	TT+RRA	TT alone	Lobectomy
Excellent	Negative imaging and Undetectable TgAb and Tg <0.2 ng/ml or stimTg <1 ng/ml	Negative imaging and Undetectable TgAb and Tg <0.2 ng/ml	Negative imaging and Undetectable TgAb and Stable Tg levels
Biochemical incomplete	Negative imaging and Tg ≥1 ng/ml or stimTg ≥10 ng/ml or rising TgAb levels	Negative imaging and Tg >5 ng/ml or rising Tg values with similar TSH levels or rising TgAb levels	Negative imaging and Rising Tg values with similar TSH levels or rising TgAb levels
Structural incomplete	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)
Indeterminate	Nonspecific imaging findings or Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning or Tg 0.2–1 ng/ml or stimTg 1–10 ng/ml or TgAb stable or declining in patient with no imaging evidence of disease	Nonspecific imaging findings or Tg 0.2–5 ng/ml or TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease	Nonspecific imaging findings

<sup>a</sup>Modified from the 2015 ATA ongoing risk stratification (response to therapy) system [8].  
ATA, American Thyroid Association; DTC, differentiated thyroid cancer; RAI, radioactive iodine; RRA, radioactive iodine remnant ablation; stimTg, TSH-stimulated serum thyroglobulin; Tg, thyroglobulin; TgAb, anti-serum thyroglobulin antibody; TSH, thyroid-stimulating hormone; TT, total thyroidectomy.

*Annexe 8 – Filetti et al. 2019 Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines.*

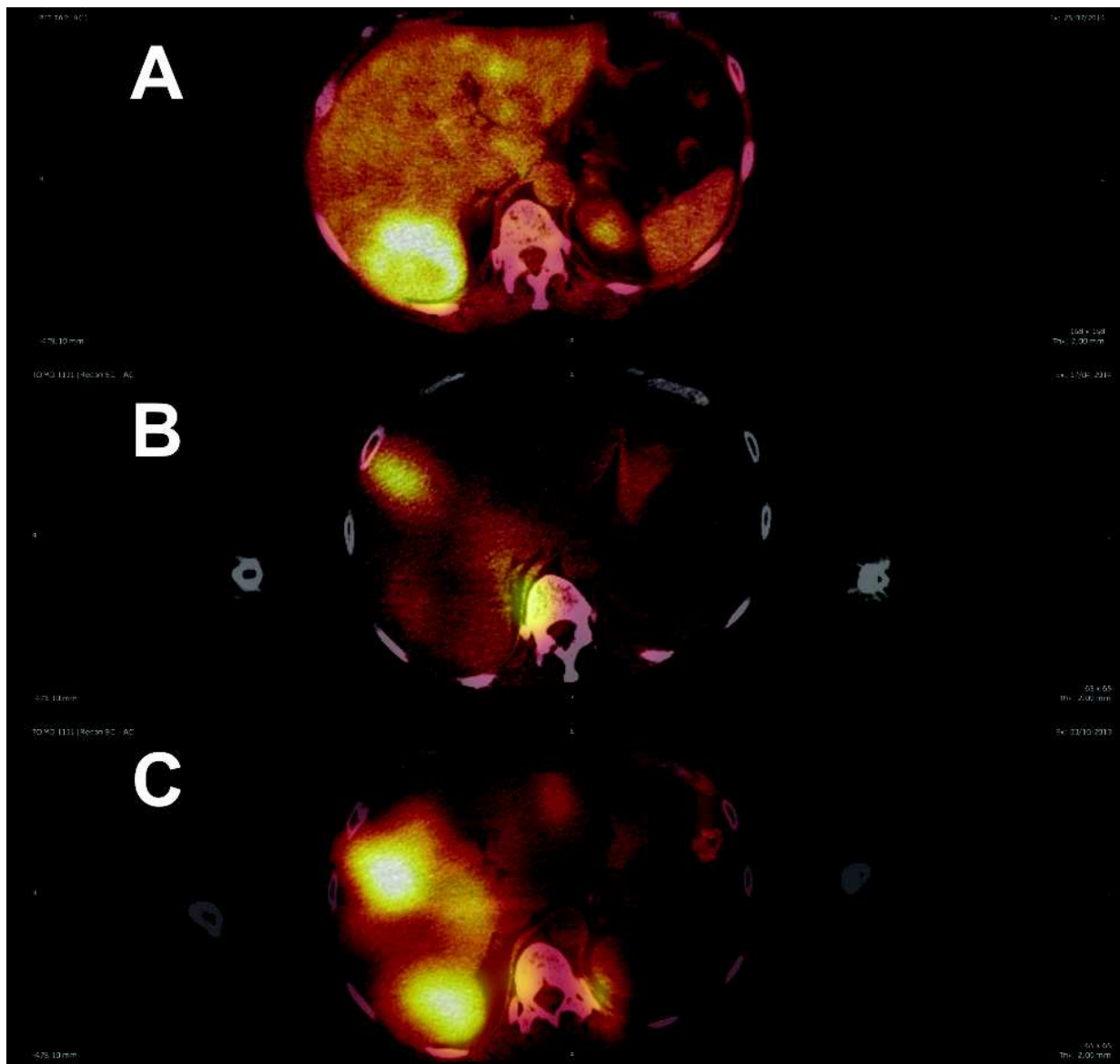
Prise en charge des CDT réfractaires à l'iode.





*Annexe 9 – Métastase hépatique réfractaire à l'iode chez une patiente de 53 ans, atteinte de carcinome folliculaire diagnostiqué réfractaire à l'iode devant la perte de fixation d'iode après une dose cumulée de 200 mCi d'iode 131, décédée d'une détresse respiratoire aigue 27 mois après le diagnostic de réfractivité.*

(A)  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM en juillet 2014 ; (B) scintigraphie à l'iode 131 en avril 2014 ; (C) scintigraphie à l'iode 131 en octobre 2013. MTV hépatique : 181,2 cm<sup>3</sup> ; SUVmax hépatique 7,7 ; TLG hépatique 917,7.







mem/NIP	mem/Docum	Jobs	Date Dernieres Nouvelles	Duree OS Depuis Dpr/Refa	Duree OS Depuis Dpr/Refa	Duree OS Depuis TEP	OS5 DepuisDpr/Refa	Duree OS Depuis TEP	Duree OS5 DepuisTEP	OS1 DepuisTEP	Duree OS1 DepuisTEP
55001	5566001		17/06/2014	1208	39	1212	1208	1212	1	1212	0
55002	5566002		12/04/2014	812	26	772	812	772	1	772	0
55004	5566004		30/08/2011	271	8	272	271	272	1	272	0
55005	5566005		17/06/2016	661	21	663	661	663	1	663	0
55006	5566006		20/04/2014	115	3	83	115	83	1	83	0
55007	5566007		01/11/2015	559	18	611	559	611	1	611	0
55008	5566008		28/04/2014	893	29	895	893	895	1	895	0
55009	5566009		10/04/2010	50	1	205	50	205	1	205	0
55010	5566010		13/10/2015	1708	56	1708	1708	1708	1	1708	0
55011	5566011		13/04/2014	1070	35	1077	1070	1077	1	1077	0
55012	5566012		18/07/2016	823	27	724	823	724	1	724	0
55014	5566013		18/01/2011	641	21	622	641	622	1	622	0
55014	5566014		21/05/2009	247	8	247	247	247	1	247	0
55015	5566015		12/10/2015	690	22	696	690	696	1	696	0
55016	5566016		18/05/2011	804	26	804	804	804	1	804	0
55018	5566018		04/06/2015	265	8	276	265	276	1	276	0
55019	5566019		20/12/2016	778	25	784	778	784	1	784	0
55020	5566020		20/10/2010	581	19	591	581	591	1	591	0
55022	5566022		21/11/2015	1937	63	1937	1825	1825	0	1825	0
55023	5566023		12/04/2016	3015	3228	3015	1825	1825	0	1825	0
55024	5566024		25/06/2019	1905	89	1905	1825	1825	0	1825	0
55027	5566027		25/02/2019	2085		2085	1825	1825	0	1825	0
55028	5566028		13/06/2019	2163		2185	1825	1825	0	1825	0
55029	5566029		23/07/2019	950		956	950	956	0	956	0
55031	5566031		22/04/2014	970		970	970	970	0	970	0
55032	5566032		05/07/2019	1184		1190	1184	1190	0	1190	0
55034	5566034		25/06/2019	1280		1289	1280	1289	0	1289	0
55035	5566035		03/06/2019	1578		1578	1578	1578	0	1578	0
55036	5566036		19/06/2019	3856		3856	1825	1825	0	1825	0
55038	5566038		11/09/2017	1596		1596	1596	1596	0	1596	0
55039	5566039		28/06/2019	1283		1427	1283	1427	0	1427	0
55040	5566040		17/06/2019	3588		3715	1825	1825	0	1825	0
55041	5566041		06/06/2019	4283		4425	1825	1825	0	1825	0
55042	5566042		08/11/2018	1737		1740	1737	1740	0	1740	0

## RÉSUMÉ

### Introduction :

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) réfractaire à l'iode est une maladie rare, de mauvais pronostic. Les ressources thérapeutiques contre cette maladie sont limitées et présentent d'importants effets secondaires. Pour ces raisons, l'attitude thérapeutique recommandée repose sur la surveillance, dans un but d'épargne thérapeutique. Un traitement est proposé lorsqu'apparaissent une progression tumorale et/ou une lésion à risque de complication. De fait, l'identification de facteurs de mauvais pronostic est indispensable afin de distinguer les patients qui pourraient bénéficier de l'initiation précoce des traitements. L'objectif de cette étude est l'identification de paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM pronostiques de survie globale chez les patients atteints de CDT réfractaire à l'iode.

### Matériels et méthodes :

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé les paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM de 34 patients atteints de CDT réfractaire à l'iode entre avril 2007 et décembre 2019. Les paramètres recueillis étaient le MTV, SUVmax et TLG pour chaque localisation (cervicale, médiastinale, pulmonaire, hépatique, osseuse et globale). Les courbes ROC, courbes d'analyse de survie par Kaplan-Meier et analyses univariées et multivariées de Cox ont déterminé les facteurs pronostiques de survie globale à 1 an et 5 ans.

### Résultats :

Les paramètres MTV, SUVmax et TLG pour les localisations médiastinale, hépatique et la charge tumorale globale étaient statistiquement associés à une diminution de la survie globale à 1 an et 5 ans, tant par l'analyse des courbes ROC que par l'analyse de survie de Kaplan-Meier. L'analyse univariée de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 1 an du SUVmax médiastinal (HR 1,08 ;  $p=0,014$ ) et global (HR 1,06 ;  $p=0,042$ ) et du TLG total (HR 1,0004 ;  $p=0,031$ ). L'analyse univariée de Cox confirme la significativité statistique sur la survie globale à 5 ans du MTV hépatique (HR 1,01 ;  $p=0,025$ ) et total (HR 1,003 ;  $p=0,016$ ), du SUVmax médiastinal (HR 1,06 ;  $p=0,003$ ), hépatique (HR 1,04 ;  $p=0,02$ ) et global (HR 1,05 ;  $p=0,001$ ) et du TLG hépatique (HR 1,001 ;  $p=0,02$ ) et total (HR 1,0003 ;  $p=0,01$ ). L'analyse multivariée de Cox révélait une association significative du MTV hépatique (HR 1,02 ;  $p=0,042$ ) avec la diminution de la survie globale à 1 an.

### Conclusion :

Dans cette étude nous avons démontré que dans le CDT réfractaire à l'iode, les paramètres de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM des localisations médiastinale, hépatique et globale étaient pronostiques de la diminution de la survie globale à 1 an et 5 ans. L'identification de ces critères permettrait de proposer l'initiation précoce de traitements aux patients qui pourraient en bénéficier afin d'améliorer leur survie globale.

**Mots-clés : cancer différencié de la thyroïde, réfractaire à l'iode,  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM, facteurs pronostiques**