

## ARTICLE ORIGINAL

# FACTEURS PREDICTIFS D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE CENTRALE DANS LES CANCERS DIFFERENCIÉS DE LA THYROÏDE. ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE

R. BEN M'HAMED, S. MEZRI, C. ZGOLLI, M. BALTI, G. CHEBBI, H. BRAHEM, K. AKKARI, S. BENZARTI.  
SERVICE D'ORL ET DE CHIRURGIE MAXILLOFACIALE, HÔPITAL MILITAIRE PRINCIPAL  
D'INSTRUCTION DE TUNIS, TUNISIE.  
FACULTÉ DE MEDECINE DE TUNIS UNIVERSITÉ TUNIS EL MANAR

## RESUME

Les cancers papillaires et vésiculaires de la thyroïde sont les cancers endocriniens les plus fréquents. L'envahissement ganglionnaire semble peu influencer la survie globale, mais majore les risques de récurrence locorégionale et de métastases à distance.

Cet envahissement est une complication fréquente des cancers papillaires de la thyroïde, moins rapporté dans les cancers vésiculaires. Il implique un évidement ganglionnaire qui n'est pas sans risques.

Pour déterminer les moyens de limiter les curages ganglionnaires, nous avons tenté de déterminer les critères per opératoires prédictifs de métastase ganglionnaire centrale et ainsi identifier les patients qui doivent bénéficier de cette procédure. Notre étude est une étude rétrospective portant sur 71 patients (49 femmes et 22 hommes) traités entre 2000 et 2011 d'un cancer différencié de la thyroïde de type papillaire ou vésiculaire. Après analyse des critères épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques, nous avons trouvé une association significative entre l'envahissement extra capsulaire, l'envahissement ganglionnaire latéral, la bilatéralité et l'envahissement ganglionnaire central. Un évidement ganglionnaire central prophylactique doit donc être particulièrement considéré chez ces patients.

**Mots clés :** carcinome thyroïdien, évidement ganglionnaire, métastase ganglionnaire.

## SUMMARY

Papillary and follicular thyroid carcinomas are the most common form of endocrine carcinomas. Lymph node involvement seems to be a low risk factor for death, but it increases the risk for loco-regional recurrences and distant metastasis.

Lymph node involvement is a common complication of papillary thyroid carcinoma, less reported in vesicular carcinoma. It involves node dissection and its resulting morbidity.

To determine means of limiting lymph node dissections, we attempted to determine intra-operative criteria predictive of node metastasis and so identify the patients likely to benefit from this procedure.

Our study is a retrospective study of 71 patients (49 women and 22 men) treated between 2000 and 2011 from differentiated thyroid cancer (papillary or follicular). After analyses of the demographic, clinical and anatomopathological factors, we found a significant association among extra capsular invasion, lateral lymph node metastasis, bilaterality, and central compartment lymph node metastasis. A prophylactic neck dissection of the central compartment should be considered particularly in these patients.

**Keywords :** thyroid carcinoma, lymph node dissection, lymph node metastases.

## INTRODUCTION

Les cancers différenciés de la thyroïde tendent à métastaser à travers le système lymphatique. Les métastases ganglionnaires cervicales sont rapportées chez 40 à 60% des patients lors du diagnostic initial (1) et 20 à 53% des patients opérés d'un évidement ganglionnaire prophylactique n'ont pas d'envahissement ganglionnaire (2-5). De plus la morbidité de la chirurgie thyroïdienne est augmentée quand un évidement ganglionnaire est associé à la thyroïdectomie totale. Le taux de complications permanentes (hypocalcémie, paralysie récurrentielle) atteint les 17,3%, alors que ce taux est de 6,1% après thyroïdectomie isolée (6).

L'atteinte ganglionnaire ne semble pas avoir de valeur

pronostique. Cette notion s'oppose aux règles classiques de la cancérologie. Les métastases ganglionnaires des cancers différenciés de la thyroïde jouent donc un rôle particulier. Leur prise en charge est toujours sujette à débat.

Le but de ce travail est de préciser l'incidence de l'atteinte ganglionnaire métastatique dans les cancers différenciés de la thyroïde et de déterminer les facteurs per opératoires prédictifs d'atteinte ganglionnaire centrale. Ces informations pourraient aider à réduire le nombre d'évidement ganglionnaire inutile.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 71 patients

## FACTEURS PREDICTIFS D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE CENTRALE DANS LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE. ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE

R. BEN M'HAMED et al



pris en charge pour un carcinome différencié de la thyroïde sur une période de 11 ans (2000 à 2011). Tous les patients inclus dans cette étude ont été opérés d'une thyroïdectomie totale associée à un curage médiastino-récurrentiel et/ ou latéral prophylactique.

Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  déviations standard (DS). Les effets de l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la taille tumorale, la localisation tumorale, la multifocalité, la bilatéralité, l'atteinte ganglionnaire latérale, la rupture capsulaire, l'invasion extra thyroïdienne, l'invasion vasculaire sur l'atteinte ganglionnaire centrale ont été évalués par une analyse univariée utilisant le test *t* de Student pour l'analyse des variables quantitatives et le test du  $\chi^2$  pour l'analyse des variables qualitatives. Une valeur de  $P < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant SPSS version 14.0 pour Windows. Une étude multivariée utilisant une régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs indépendants prédictifs d'atteinte ganglionnaire centrale.

### RÉSULTATS

Notre population était constituée de 71 patients (49 femmes et 22 hommes), l'âge moyen était de  $42 \pm 15,47$  ans. Tous nos patients ont eu une thyroïdectomie totale associée à un évidement ganglionnaire médiastino-récurrentiel unilatéral dans 50% des cas et bilatéral dans 42% des cas et un évidement latéral fonctionnel emportant les secteurs IIa, IIb, III et IV, unilatéral dans 22,5% des cas et bilatéral dans 7% des cas lors du premier traitement. La taille du plus grand nodule variait entre 5 et 150 mm avec une moyenne de 30 mm. Quatorze patients avaient une tumeur de moins de 10 mm de diamètre. L'atteinte multifocale et bilatérale étaient notés respectivement dans 31% (22 patients) et 16% (12 patients) des cas. L'invasion vasculaire, l'effraction capsulaire et l'envahissement extra thyroïdien étaient détectés dans respectivement 7% (5 patients), 35,2% (25 patients) et 16,9% (12 patients). 48% des patients (34/71) avaient une atteinte ganglionnaire (centrale dans 43,8% des cas et latérale dans 4,2% des cas). Une hypocalcémie temporaire ( $< 6$  mois) a été notée dans 6 cas (8%) et 5 patients (7%) ont gardés une hypocalcémie définitive. Une atteinte récurrentielle temporaire a été notée dans 15% (11 patients) et définitive unilatérale dans 3% des cas (2 patients).

Après étude univariée, 3 facteurs ont été identifiés comme prédictifs d'atteinte ganglionnaire central : la bilatéralité ( $P = 0,045$ ), l'envahissement extra thyroïdien ( $P = 0,000$ ) et l'effraction capsulaire ( $P = 0,006$ ).

Le sexe, l'âge et la multifocalité n'étaient pas corrélés à une atteinte ganglionnaire centrale.

Nous avons réalisé une étude multivariée afin de savoir si ces paramètres étaient indépendamment corrélés à l'atteinte ganglionnaire métastatique. L'envahissement extra thyroïdien est le seul facteur qui était reconnu comme fac-

teur indépendant prédictif d'atteinte ganglionnaire métastatique du compartiment central ( $p = 0,023$ ).

### DISCUSSION

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire central dans les carcinomes différenciés de la thyroïde est de 43,8% dans notre série. Elle varie entre 30 et 75% quand un curage de principe est réalisé, même en l'absence de ganglion palpable (7). Cette fréquence reste voisine de 30% dans les formes peu évoluées localement comme les T1 et T2 (8-10). Quand cette estimation repose que sur des données échographiques, près de la moitié des patients ont une atteinte ganglionnaire méconnue (8, 11). L'atteinte ganglionnaire est généralement considérée comme n'altérant pas le pronostic des carcinomes différenciés (7,12,14). Cependant, plusieurs études (15-17) ont montré l'inverse, à savoir que l'envahissement ganglionnaire était une variable indépendante influençant le pronostic, même pour des tumeurs T1-T2. Quel que soit l'avis des auteurs concernant le rôle du curage dans la survie spécifique, tous soulignent à juste titre que le curage initial de principe diminue la fréquence des récidives locorégionales et que celles-ci, une fois détectées, nécessitent des interventions difficiles, source de morbidité importante.

Les carcinomes papillaires sont plus lymphophiles (53,8% d'atteinte ganglionnaire dans notre série) que les carcinomes vésiculaires (50% d'atteinte ganglionnaire). Ils sont à l'origine d'une atteinte ganglionnaire précoce du compartiment central. Ainsi Gimm (18) a analysé 29 curages ganglionnaires effectués de principe pour carcinome papillaire. Il a montré que l'envahissement ganglionnaire du compartiment central était :

- précoce, 10% des ganglions des tumeurs de 0,1 cm étaient envahis ;
  - fréquent, 83% des ganglions suspects étaient histologiquement métastatiques ;
  - non latéralisé, l'envahissement ganglionnaire étant aussi fréquent à droite qu'à gauche ( $p_{N+}/n_b$  de ganglions : à droite 1-6/4-6, à gauche 1-9/4-9) ;
  - et de proximité, l'envahissement ganglionnaire ipsilatéral était de 62 % pour les tumeurs du lobe droit et 63 % pour celles du lobe gauche, 13 % des patients avaient un envahissement central controlatéral pour des tumeurs primitives multifocales (18). Sivanandan a analysé 80 curages latéraux unis ou bilatéraux effectués pour carcinomes papillaires. Dans 82 % des cas, l'atteinte ganglionnaire était multifocale (19).
- Pour les carcinomes vésiculaires, l'envahissement ganglionnaire est plus rare (6 à 12 % des cas, 35 % s'il existe une composante oxyphile) et plus tardif ; les tumeurs primitives N+ ayant une taille moyenne de 3-4 cm (20-22). La cartographie de l'envahissement ganglionnaire est similaire à celle des carcinomes papillaires. Plusieurs auteurs ont essayé de déterminer, par des ana-



## FACTEURS PREDICTIFS D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE CENTRALE DANS LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE. ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE

lyses unies ou multi variées, les facteurs qui pourraient influencer cette atteinte ganglionnaire. Certains auteurs ont noté que les patients de moins de 40-45 ans étaient plus souvent N+ que les autres (3, 4, 23). L'envahissement des ganglions cervicaux a souvent été rapporté chez l'enfant et l'adolescent (24-26). Dans notre série, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire était plus importante (mais non de façon significative) chez les patients de moins de 45 ans. Le sexe masculin n'était pas prédictif d'atteinte ganglionnaire dans notre série. Ahuja et col (23) ont remarqué que ce facteur était prédictif d'atteinte ganglionnaire chez les patients de moins de 20 ans et de plus de 40 ans. Notre étude a confirmé que la taille tumorale n'était pas un facteur prédictif d'atteinte ganglionnaire ( $P=0,69$ ) (6, 27). Contrairement à ce qui a été rapporté par Henry et col (28), la multifocalité n'apparaît pas comme un facteur prédictif dans notre série ( $P=0,2$ ). Noguchi et col (5) ont rapporté que les tumeurs multifocales étaient plus corrélées à une atteinte ganglionnaire bilatérale que les lésions unifocales, choses qui n'ont pas été confirmées dans notre série. L'atteinte bilatérale, l'effraction capsulaire et l'envahissement extra thyroïdien apparaissent comme des facteurs prédictifs d'atteinte ganglionnaire ( $P=0,045$ ,  $P=0,006$ ,  $P=0,000$ ). McHenry et col (27), ont montré que l'atteinte ganglionnaire était cinq fois plus fréquente en cas d'invasion extra thyroïdienne. Qubain a analysé par immunocytochimie 2551 adénopathies envahies par un carcinome d'origine folliculaire : pour les carcinomes papillaires, 26 % des  $T \leq 1$  cm étaient N+ vs 66 % des  $T > 1$  cm. Pour les carcinomes vésiculaires tous les  $T < 4$  cm étaient N0 vs 44 % de N+ pour les  $T \geq 4$  cm, le compartiment central étant dans cette étude touché dans 93 % des cas (21).

La taille des ganglions ne permet pas de préjuger de leur envahissement, les adénopathies du compartiment central étant naturellement plus petites que celles du compartiment latéral. Un aspect kystisé à l'échographie serait prédictif d'envahissement pour les carcinomes papillaires (29).

En peropératoire, des adénopathies augmentées de volume, indurées, confluentes, la présence d'un ganglion sentinelle, sont suspectes. Mais l'aspect macroscopique seul ne permet pas d'orienter un curage. Ainsi, il a été démontré que 6 % des adénopathies « suspectes » sont indemnes d'envahissement microscopique (30), alors que 17 % des adénopathies « normales » sont histologiquement envahies (31).

Après étude multivariée seul apparaît comme facteur prédictif d'atteinte ganglionnaire centrale l'envahissement extra thyroïdien. Durant l'examen extemporané, l'anatomopathologiste est capable de spécifier si le patient a une effraction capsulaire, une invasion vasculaire ou extra thyroïdienne et donc nous aider à guider l'évidement ganglionnaire.

Pour Machens, l'effraction capsulaire et l'invasion extra

thyroïdienne influençaient l'atteinte ganglionnaire des carcinomes papillaires et des carcinomes vésiculaires (32). Alors que le caractère multifocal d'un carcinome semble avoir une influence plus limitée (32, 33).

Pour les carcinomes papillaires, Mirallié n'a retrouvé en analyse multivariée que deux facteurs pronostiques, l'absence d'encapsulation de la tumeur et l'envahissement péri thyroïdien ; l'âge du patient et la taille de la tumeur ne semblaient pas jouer de rôle (33).

Implications thérapeutiques :

Le picking ganglionnaire est une technique à éviter. Après picking, Tisell a souligné que le taux de récurrence ganglionnaire cervicale est de 23 % et survient dans un délai médian de 7,3 ans, alors qu'il n'est, après lymphadénectomie réglée, que de 6% et survient dans un délai médian de 15,6 ans (34). Le curage ganglionnaire prophylactique semblerait inutile. S'il permet de retrouver dans 14 % des cas un envahissement indétectable en pré ou peropératoire sur l'aspect macroscopique ou cytologique, il ne modifie ni la survie des patients, qui est avec ou sans curage de 98 % à 20 ans, ni le taux de récurrences ganglionnaires estimé à 2 % même chez les patients qui n'ont eu aucun geste ganglionnaire (31). Les micrométastases ganglionnaires pourraient en fait rester quiescentes de nombreuses années ou même régresser (31).

Pour d'autres, ce curage prophylactique serait même dangereux. Ainsi, Hundhal a étudié une cohorte de 122 patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage de la loge centrale pour un carcinome papillaire bien différencié infra centimétrique sans envahissement ganglionnaire, classé T1N0. Le taux de morbidité postopératoire a été de 21,8 % (15% dans notre série). Les hypocalcémies représentaient 14,2% (7% dans notre série) des complications, les paralysies récurrentielles 1,7% (35) (3% dans notre série). Cette morbidité varie toutefois selon les équipes.

La lymphadénectomie doit donc être raisonnée, adaptée au patient, à la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire suspecté sur la clinique, l'échographie, la cytologie et les données anatomopathologiques. Dès qu'existent des facteurs péjoratifs d'envahissement ganglionnaire. Une lymphadénectomie ramenant au moins six adénopathies permet un bilan d'extension précis. Les curages latéraux ne doivent être que des curages de nécessité. Ceux-ci peuvent être pratiqués en deuxième intention, sans difficulté au sein de loges laissées vierges lors de la thyroïdectomie.

## FACTEURS PREDICTIFS D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE CENTRALE DANS LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE. ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE



### CONCLUSION

Notre étude ainsi que d'autres études, montrent bien la possibilité d'estimer en per opératoire le risqué d'atteinte ganglionnaire dans les carcinomes différenciés de la thyroïde et d'éviter ainsi à ceux qui n'ont pas d'atteinte gan-

glionnaire (1/3 des patients dans notre série) un curage ganglionnaire prophylactique inutile avec toute sa morbidité.

### REFERENCES

1. M.Shindo, JC.Wu, E.Park, F.Tanzella. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:650-654.
2. O.Ozaki, K.Ito, K.Kobayashi, A.Suzuki, Y.Manabe. Modified neck dissection for patients with non advanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1988;12:825-829.
3. LE.Tisell, B.Nilsson, J.Mo Ène, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996;20:854-859.
4. GFW.Scheumann, O.Gimm, G.Wegener, H.Hundeshagen, H.Dralle. Prognostic significance and surgical management of loco regional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-568.
5. M.Noguchi, T.Kumaki, T.Taniya, I.Miyazaki. Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg* 1990;125:804-806.
6. R.Bergamaschi, G.Becouarn, J.Roncercay, JP.Arnaud. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998;176:71-75.
7. C.Proye, B.Carnaille, M.Vix, A.Gontier, et coll. Récidives ganglionnaires des cancers thyroïdiens opérés. De l'inutilité des curages ganglionnaires de principe (carcinomes médullaires exclus). *Chirurgie* 1992;118:448-53.
8. A.Machens, R.Hinze, O.Thomusch, H.Dralle. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-8.
9. A.Machens, HJ.Holzhausen, C.Lautenschlager, PN.Thanh, and al. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;98:712-9.
10. G.Pellegriti, C.Scollo, G.Lumera, C.Regalbuto, and al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
11. K.Shimamoto, H.Satake, A.Sawaki, T.Ishigaki, and al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998;29:4-10.
12. JD.Lin, MJ.Liou, TC.Chao, Weng HF, and al. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endoc Relat Cancer* 1999;6:109-15.
13. N.Sato, M.Oyamatsu, Y.Koyama, I.Emura, and al. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol* 1998;69:151-5.
14. W.Eichhorn, H.Tabler, R.Lippold, M.Lochmann, and al. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at same institution. *Thyroid* 2003;13:949-58.
15. S.Noguchi, N.Murakami, H.Kawamoto. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994;18:552-8.
16. C.Passler, C.Scheuba, G.Prager, K.Kaczirek, and al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endoc Relat Cancer* 2004;11:131-9.
17. G.Scheumann, O.Gimm, G.Wegener, H.Hundeshagen, and al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
18. O.Gimm, FW.Rath, H.Dralle. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:252-4.
19. R.Sivanandan, KC.Soo. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88:1241-4.
20. SM.Chow, SCK.Law, SK.Au, TW.Leung, Chan PT, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head Neck* 2002;24:670-7.
21. SW.Qubain, S.Nakano, M.Baba, S.Takao, and al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-56.
22. A.D'Avanzo, P.Treseler, PHG.Ituarte, M.Wong, and al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004;100:1123-9.
23. S.Ahuja, H.Ernst, K.Lenz. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastases. *J Endocrinol Invest* 1991;14:543-49.
24. RA.Frankenthaler, RV.Sellin, A.Cangir, H.Goeppfert. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-43.
25. D.Zimmerman, ID.Hay, IR.Gough, and al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104:1157-1166.
26. ML.Carcangiu, G.Zampi, A.Pupi, A.Castagnoli, and al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-828.
27. CR.McHenry, IB.Rosen, PG.Walash. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1991;162:353-356.
28. JF.Henry, J.AudiVret, A.Denizot, L.Bordigoni, C.de Micco. Envahissement intra-thyroïdien et ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés; *Rev Franc Endocrinol Clin* 1989;30:13-20.
29. A.Kessler, Y.Rappaport, A.Blank, S.Marmor, and al. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003;31:21-5.
30. S.Noguchi. Surgical options. In: Clark OH, Noguchi S, editors. *Thyroid cancer*. St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 2000:257-75.
31. E.Gemsenjäger, A.Perren, B.Seifert, G.Schüler, and al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:182-90.
32. A.Machens, HJ.Holzhausen, C.Lautenschlager, PN.Thanh, H.Dralle. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;98:712-9.
33. E.Mirallié, C.Sagan, A.Hamy, J.Paineau, and al. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Eur J Cancer* 1999;35:420-3.
34. LE.Tisell. Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1025-6.
35. SA.Hundhal, B.Cady, MP.Cunningham, E.Mazzaferri, and al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer* 2000;89:202-17.