

**Utilisation d'une faible dose d'iode
radioactif pour les totalisations
isotopiques des cancers**

**thyroïdiens bien différenciés à
faible risque, après chirurgie**

20/09/2012

LUCIE HERGOTT-FAURE

Généralités



- Cancers thyroïdiens différenciés : cancers endocriniens les plus fréquents
- Incidence en augmentation
4 à 5000 nouveaux cas par an en France
- Bon pronostic mais
5% de décès et 10 à 20 % de récurrence locorégionale nécessitant une surveillance très prolongée

Recommandations actuelles



- Conférence de consensus française de 2007 pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire
- Totalisation isotopique recommandée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale selon :
 - l'âge du patient,
 - l'extension de la tumeur (stade pTNM),
 - le type histologique et/ou la multifocalité
- Faisant craindre une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure

Recommandations actuelles



- **Objectifs du traitement :**
 - Détruire le tissu thyroïdien normal restant (reliquats thyroïdiens) pour faciliter la surveillance ultérieure
 - Traiter d'éventuels foyers tumoraux post opératoires macro ou microscopiques
 - Compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique
- **Indications :**

Indications de la totalisation isotopique.

Consensus : pas de totalisation isotopique car pas de bénéfice démontré

Patients à très faible risque évolutif : pT ≤ 1 10 mm, unifocal, N0-Nx, M0-Mx

Consensus : totalisation isotopique par au moins 3 700 MBq (100 mCi) d'iode 131 après sevrage en hormones thyroïdiennes

Patients à haut risque évolutif : exérèse tumorale incomplète non ré-opérable ou exérèse tumorale complète mais risque important de récurrence ou de mortalité : grosse tumeur et/ou extension extra thyroïdienne (T3 et T4), extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1).

Pas de consensus : nécessité de la totalisation isotopique ? quelle activité ? quelle stimulation ?

Patients à faible risque : tous les autres cas

Problématique



- Concerne les patients à faible risque :
(d'après la conférence de consensus de 2007)

Dans les autres cas les bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas démontrés, l'indication d'irathérapie n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en RCPO.

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1663-73.

- Etude de phase 3, randomisée, comparant :
 - 2 méthodes de stimulation : sevrage vs TSH recombinante humaine (rh TSH)
 - 2 doses d'iode ¹³¹I : 1,1 GBq (30 mCi) vs 3,7 GBq (100 mCi)
- Menée dans 24 centres français, dirigée par l'Institut Gustave Roussy

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1663-73.

- Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- Cancer thyroïdien différencié à faible risque (papillaire, folliculaire)
- Stade pTNM :
 - ✦ pT1N1 ou pT1Nx (avec taille de la tumeur \leq 1 cm)
 - ✦ pT1 tout N (avec taille de la tumeur entre 1 et 2 cm)
 - ✦ pT2No
- Absence de métastase à distance
- Performance status à 0 ou 1
- Pas de comorbidité majeure dans les 5 années précédentes
- Test de grossesse négatif chez les femmes

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1663-73.

- Critères d'évaluation

- Critère primaire : Succès de la totalisation

- ✦ Évaluée 8±2 mois après administration de la dose
- ✦ Écho cervicale et dosage de la thyroglobuline sous rh TSH
- ✦ Ou scintigraphie corporelle totale (si Anticorps anti-Tg +)

- Critères secondaires :

- ✦ Symptômes d'hypothyroïdie
- ✦ Survenue d'événements indésirables
- ✦ Qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF36

- Critères évalués au moment de la randomisation, lors du traitement, puis à 3 et 8 mois du traitement

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-73.

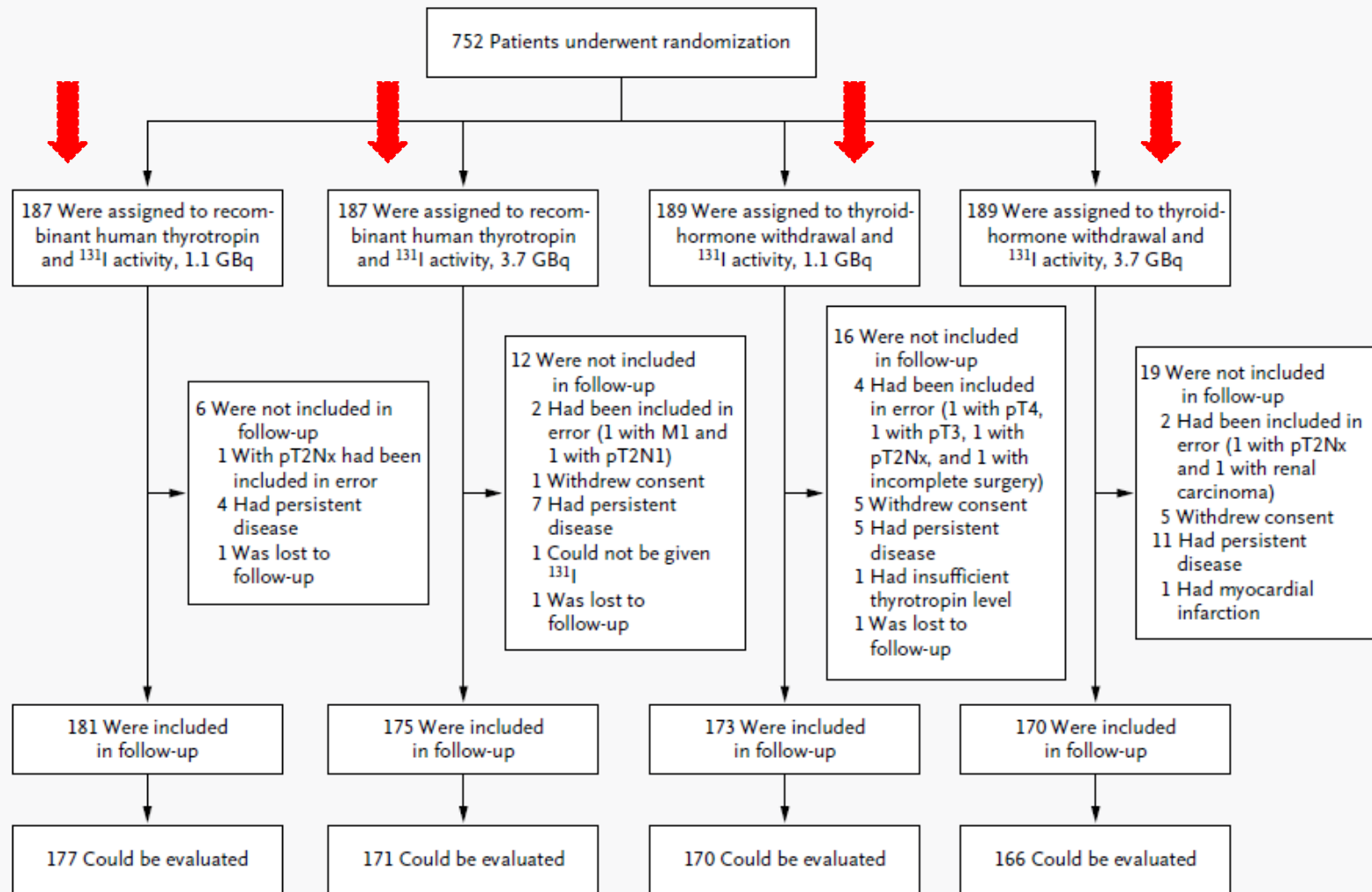


Figure 1. Randomization and Follow-up of the Study Patients.

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-73.

Characteristic	Recombinant Human Thyrotropin		Thyroid Hormone Withdrawal	
	1.1 GBq (N=177)	3.7 GBq (N=171)	1.1 GBq (N=170)	3.7 GBq (N=166)
Neck ultrasonography — no. (%)				
Normal	171 (97)	161 (94)	163 (96)	157 (95)
Suspicious	6 (3)	10 (6)	7 (4)	9 (5)
Cytologic test normal	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	3 (2)
Cytologic test abnormal	0	1 (<1)	0	2 (1)
Cytologic test not performed	5 (3)	6 (4)	6 (4)	4 (2)
Presence of antithyroglobulin antibody — no. (%)				
Total-body scan normal	6 (3)	3 (2)	7 (4)	7 (4)
Total-body scan abnormal	0	0	1 (<1)	0
Total-body scan not performed*	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Absence of antithyroglobulin antibody				
Local determination				
Thyroglobulin ≤1 ng/ml — no./total no. (%)	157/167 (94)	160/167 (96)	152/160 (95)	152/158 (96)
Central determination				
Thyroglobulin ≤1 ng/ml — no./total no. (%)	148/158 (94)	155/160 (97)	146/152 (96)	142/148 (96)
Thyroglobulin ≤1.4 ng/ml — no./total no. (%)	150/158 (95)	156/160 (98)	146/152 (96)	143/148 (97)
Missing data — no.	9	7	8	10
Thyroid ablation				
With local thyroglobulin determination — no. (%)				
Complete	160 (90)	159 (93)	156 (92)	156 (94)
Incomplete	17 (10)	12 (7)	14 (8)	10 (6)
With central thyroglobulin determination — no./total no. (%)†				
Complete	151/168 (90)	154/164 (94)	150/162 (93)	145/156 (93)
Incomplete	17/168 (10)	10/164 (6)	12/162 (7)	11/156 (7)

8 patients

23 patients

-1,2% (IC : - 4,5 à 2,2)

600 patients

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1663-73.

- Discussion :

- Critère primaire

- ✦ Pas de différence d'efficacité entre faible dose (1,1 GBq) et forte dose (3,7 GBq) d'iode
- ✦ Pas de différence d'efficacité entre les 2 méthodes de stimulation (sevrage vs rh TSH)

- Critères secondaires :

- ✦ Moins de symptômes d'hypothyroïdie et meilleure qualité de vie dans le groupe préparé par rh TSH (significatif)
- ✦ Complications lacrymales plus fréquentes dans le groupe préparé par sevrage et recevant une forte dose
- ✦ Dose d'iode sans effet sur les symptômes d'hypothyroïdie et la qualité de vie

Etude française de Schlumberger et al.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1663-73.



- **Conclusion :**

- Utilisation de rh TSH et d'une faible dose d'iode : option intéressante et efficace dans le prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés à faible risque
- Permet de réduire l'activité administrée : moindre toxicité
- Amélioration de la qualité de vie
- Nécessité de confirmer ces résultats avec d'autres études et notamment par un suivi à long terme

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.



- Etude randomisée, comparant :
 - 2 méthodes de stimulation : sevrage vs TSH recombinante humaine (rh TSH)
 - 2 doses d'iode 131 : 1,1 GBq (30 mCi) vs 3,7 GBq (100 mCi)
- Menée dans 29 centres britanniques
- Objectifs de non infériorité

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.

- **Critères d'inclusion :**

- Age : 16 à 80 ans
- Cancer thyroïdien différencié à (papillaire, folliculaire) avec indication de totalisation isotopique
- Stade pTNM : pT1 à T3, tout N, Mo
- Performance status de 0 à 2
- Thyroïdectomie en 1 ou 2 temps avec ou sans curage central

- **Critères d'exclusion :**

- Présence de variants malins agressifs, cancers anaplasiques ou médullaires
- Grossesse
- Comorbidités sévères associées
- Autre cancer limitant l'espérance de vie
- Antécédent d'irathérapie (I¹³¹ ou I¹²³) ou scintigraphie
- Autre traitement préalable du cancer thyroïdien excepté chirurgie

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.

● Critères d'évaluation

○ Critère primaire : Succès de la totalisation

- ✦ Évaluée à 6 et 9 mois après administration de la dose
- ✦ Scintigraphie corporelle totale et dosage de la thyroglobuline
- ✦ Ou scintigraphie corporelle totale seule (si Anticorps anti-Tg +)

○ Critères secondaires :

- ✦ Nombre de jour d'hospitalisation
- ✦ Symptômes d'hypothyroïdie
- ✦ Survenue d'événements indésirables pendant et dans les 3 mois suivant le traitement
- ✦ Qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF36
- ✦ Facteurs socio-économiques

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.

- **Caractéristiques de patients :**
 - 438 patients
 - Stade TNM :
 - ✦ pT3 tout N : 23%,
 - ✦ Tout pT N1 : 16%
 - ✦ pT1No : 17 %, pT1N1 : 5%, pT1Nx : 7%
 - ✦ pT2No : 30%, pT2N1 : 5%, pT2Nx : 12%

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85.



Table 2. Ablation Success Rates at 6 to 9 Months, According to Four Comparisons of Radioiodine Doses and Methods of Preparation.*

Variable	Comparison 1		Comparison 2	
	Low-Dose Radioiodine	High-Dose Radioiodine	Thyrotropin Alfa	Thyroid Hormone Withdrawal
Ablation success based on diagnostic scan alone — no./total no. (%)	198/214 (92.5)	197/207 (95.2)	197/210 (93.8)	198/211 (93.8)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-2.7 (-7.2 to 1.9)		-0.03 (-4.6 to 4.6)	
P value	0.26		0.99	
Ablation success based on thyroglobulin alone — no./total no. (%)	159/186 (85.5)	153/173 (88.4)	162/185 (87.6)	150/174 (86.2)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-2.9 (-9.9 to 4.0)		1.4 (-5.6 to 8.3)	
P value	0.41		0.70	
Ablation success based on both diagnostic scan and thyroglobulin — no./total no. (%)	182/214 (85.0)	184/207 (88.9)	183/210 (87.1)	183/211 (86.7)
Risk difference (95% CI) — percentage points†	-3.8 (-10.2 to 2.6)		0.4 (-6.0 to 6.8)	
P value	0.24		0.90	
Risk difference on sensitivity analyses‡	-4.9 (-11.2 to 1.4)		0.4 (-6.0 to 6.8)	

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85.

Table 2. Ablation Success Rates at 6 to 9 Months, According to Four Comparisons of Radioiodine Doses and Methods of Preparation.*

Variable	Comparison 3	
	Low-Dose Radioiodine plus Thyrotropin Alfa	High-Dose Radioiodine plus Thyroid Hormone Withdrawal
Ablation success based on diagnostic scan alone — no./total no. (%)	100/108 (92.6)	100/105 (95.2)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-2.6 (-9.0 to 3.7)	
P value	0.42	
Ablation success based on thyroglobulin alone — no./total no. (%)	81/96 (84.4)	72/84 (85.7)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-1.3 (-11.8 to 9.1)	
P value	0.80	
Ablation success based on both diagnostic scan and thyroglobulin — no./total no. (%)	91/108 (84.3)	92/105 (87.6)
Risk difference (95% CI) — percentage points†	-3.3 (-12.7 to 6.0)	
P value	0.48	
Risk difference on sensitivity analyses‡	-4.4 (-13.5 to 4.6)	

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85.

Table 2. Ablation Success Rates at 6 to 9 Months, According to Four Comparisons of Radioiodine Doses and Methods of Preparation.*

Variable	Comparison 4	
	Low-Dose Radioiodine plus Thyrotropin Alfa	High-Dose Radioiodine plus Thyrotropin Alfa
Ablation success based on diagnostic scan alone — no./total no. (%)	100/108 (92.6)	97/102 (95.1)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-2.5 (-9.0 to 4.0)	
P value	0.45	
Ablation success based on thyroglobulin alone — no./total no. (%)	81/96 (84.4)	81/89 (91.0)
Risk difference (95% CI) — percentage points	-6.6 (-16.0 to 2.8)	
P value	0.17	
Ablation success based on both diagnostic scan and thyroglobulin — no./total no. (%)	91/108 (84.3)	92/102 (90.2)
Risk difference (95% CI) — percentage points†	-5.9 (-14.9 to 3.0)	
P value	0.20	
Risk difference on sensitivity analyses‡	-6.1 (-14.9 to 2.7)	

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.

- Critères secondaires :
 - Effets indésirables (douleurs cervicales, nausées)
 - ✦ 21% des patients ayant reçu 1,1 GBq
 - ✦ 33% des patients ayant reçu 3,7 GBq
 - ✦ Pas de différence significative entre sevrage et rh TSH
 - Qualité de vie et symptômes d'hypothyroïdie
 - ✦ Pas de différence significative entre 1,1 GBq et 3,7 GBq
 - ✦ Différence significative entre rh TSH et sevrage en faveur de rh TSH : moins de difficultés de concentration, moins de fatigue, moins de d'œdèmes et de troubles du sommeil
 - Réduction de la durée d'hospitalisation après rh TSH et 1,1 GBq ainsi que de la durée d'arrêt de travail

Etude anglaise de Mallick et al.

Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med 2012;366:1674-85.



- **Discussion :**

- Non infériorité de la faible dose et préparation par rh TSH
- Y compris chez les patients T3 ou avec extension ganglionnaire
- moins d'effets secondaires précoces, meilleure qualité de vie et réduction de la durée d'hospitalisation en chambre plombée
- Mais nécessité d'un suivi prolongée afin d'évaluer le risque de récurrence à long terme

Conclusion



- Irathérapie utilisant une faible dose après rh TSH semble être intéressante chez les patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés à faible risque, après thyroïdectomie totale, pour lesquels il n'y a pas de véritable consensus
- Utilisation d'une plus faible dose permet de réduire la nocivité du traitement
- Préparation par rh TSH permet une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie
- Mais nécessité d'un suivi à long terme afin d'évaluer le risque de récidence à distance du traitement

Conclusion



- Différence entre les 2 études en ce qui concerne les critères d'évaluation :
 - Étude britannique utilisant Tg et scintigraphie corporelle totale. Pas d'échographie thyroïdienne
 - Etude française utilisant Tg et échographie thyroïdienne. Scintigraphie corporelle totale utilisée seulement quand anticorps anti-Tg +
 - Résultats équivalents dans les 2 études

Conclusion



- D'autres études publiées depuis ces 2 études retrouvent des résultats similaires
 - *Haugen BR. Radioiodine remnant ablation : current indications and dosing regimens. Endocr Pract 2012;18:604-10*
 - *Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK et al. Comparision of 800 and 3700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2012;33:268-74*
 - *Fallahi B, Beiki D, Takara A et al. Low versus High radioiodine dose in post operative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma : a large randomized clinical trial. Nucl Med Commun 2012;33:275-82*
- D'autres études sont en cours



Merci de votre attention