

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 11 Janvier 2022

L'iode radioactif, c'est pas systématique

Prof S. Leboulleux

Retour sur l'utilisation d'iode radioactif dans les cancers de la thyroïde et les cas où l'on pourrait lever le pied.

L'iode entre dans la thyroïde par son transporteur (NIS) sous la gouvernance de la TSH. La thyroglobuline, une protéine spécifique de la thyroïde, se voit décorée d'atomes d'iode par la thyroperoxydase (TPO), pour former les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

L'iode radioactif (I131) est utilisé:

- pour finir l'ablation de la thyroïde et détruire les tissus sains restants
- comme adjuvant pour détruire les potentiels restes de tissus tumoraux
- comme traitement pour des tissus tumoraux identifiés

Une étude de 1994 sur 940 patients suivis pendant 15 ans en médiane, montre une baisse des récidives à 20% après traitement à l'iode radioactif vs 40% de rechutes sans l'iode. Ainsi que 9% de décès sans iode vs 0% de décès avec.

Depuis, les outils diagnostiques et les traitements ont fortement évolué: meilleure résolution à l'ultrason (US) et au CT, apparition du SPECT-CT, de la TSHrh (humaine recombinante), du dosage ultra-sensible de la thyroglobuline ainsi que des consensus européens, des guidelines et classifications.

La classification ATA de 2015 propose 3 catégories de risque de rechute avec <5% (faible), 5-20% (intermédiaire) et > 20% (élevé).

Le dosage standard pendant très longtemps était de 100mCi (3,7GBq) en post-opératoire. La discussion s'est ouverte sur les quinze dernières années pour une utilisation plus parcimonieuse, afin d'éviter le sur-traitement et d'augmenter l'efficacité en cas de résistance à l'iode 131.

Méthode de stimulation de la TSH	Activité I-131	
	30 mCi (1.1 GBq)	100 mCi (3.7 GBq)
TSHrh	30 mCi + TSHrh	100 mCi + TSHrh
Sevrage en hormones thyroïdiennes	30 mCi + Sevrage	100 mCi + Sevrage

Deux études prospectives randomisées de 2012, ESTIMABL (fr) et HILO (uk), montrent qu'un dosage de 30mCi après un traitement de TSHrh, ou un sevrage, peut être utilisé dans les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) à faible risque de récurrence.

ESTIMABL

752 patients inclus, dont 684 évaluables. 75% des patients sont à faible risque de récurrence.

Le taux de réponse excellent, 6-10 mois après l'intervention, est au dessus de 90% pour les 4 groupes soit: 90%, 93%, 92% et 94%, avec une moyenne à 92%

Le suivi médian est de 5,4 années, avec 0 décès par cancer de la thyroïde et 11 rechutes (1,5%), qui sont réparties dans les différents groupes de manière homogène.

HILO présente des résultats identiques avec 438 patients randomisés. 54% des patients sont à faible risque de récurrence et 87% présentent une réponse excellente (ablation complète). Le suivi médian est de 6,5 années avec 1 décès et 25 rechutes (4,8%). Il n'y a pas de différence de rechutes entre les doses d'iode.

Globalement les deux études prouvent la non-infériorité de la TSHrh par rapport au sevrage ainsi que la non-infériorité d'une petite dose d'iode (30mCi) vs la dose standard (100mCi).

On peut se demander si le traitement par iode ¹³¹I est nécessaire chez ces patients.

Selon les méta-analyses, l'impact de l'iode sur la rechute est soit nul soit significatif (analyse de registre)....

MAIS, pour les patients à faible risque de récurrence (ATA 2015), il n'y a aucune étude qui ait pu montrer un impact significatif de l'¹³¹I sur le risque de récurrence et la survie globale. ([Ex](#))

[ESTIMABL2](#) est une étude prospective sur 3 ans, qui répartit une population atteinte de CTD à bas risque de récurrence entre un traitement par 30mCi vs une surveillance.

Critères d'inclusion: carcinomes différenciés, somme des lésions entre 1 et 2 cm, résection complète de la thyroïde, échographie p/o normale, pas de métastases à distance et pas d'exposition récente à l'¹³¹I

Critère de jugement:

- Traitement supplémentaire (chir, ¹³¹I) suite à une anomalie à la scintigraphie
- Échographie anormale pendant la surveillance
- Anomalies biologiques: Thyroglobuline (Tg) ou Anticorps anti-Tg

Population: 776 patients inclus, une majorité de femmes avec un âge moyen de 52 ans, avec >95% de carcinomes papillaires.

Résultats:

	Suivi sans ¹³¹ I	¹³¹ I 30 mCi après TSHrh	Différence
% des patients sans événements	95.6%	95.9%	-0.3%
	IC95%=[93.0;97.5]	IC95%=[93.3 ; 97.7]	[-2.7%; 2.2%]
% des patients avec événements (n)	4.4% (16)	4.1% (15)	
	IC95%= [2.5; 7.0]	IC95%= [2.3; 6.7]	

Le seul facteur prédictif d'évènement est le taux de thyroglobuline dosé sous levothyrox avant la randomisation:

- ≤ 1 ng/mL: 3,2 % des patients ont eu un événement (OR =1)
- >1 ng/mL: 14,8% des patients ont eu un événement (OR = 5.2)

Il n'y a pas de différence selon âge, sexe, multifocalité ni présence ou non de curage ganglionnaire. La qualité de vie et le score d'anxiété sont similaires dans les deux groupes.

Limitations:

- le critère de jugement principal est composite puisque c'est une maladie structurale et biologique.
- durée de suivi de 3 ans (prochain suivi à 5 ans et suivi de la cohorte prévue)

Le taux de rechute est de 4,2% et il n'y a pas eu de décès lié au cancer de la thyroïde.

Somme toute, une surveillance simple n'est pas inférieure à un traitement par iode pour les patients à risque faible de rechute. Ceux-ci peuvent être suivis avec un seuil de Tg à 2ng/mL sans anticorps anti-Tg.

Cela représente la prise en charge de ~50% des patients avec cancer de la thyroïde.

Le futur de la décroissance thérapeutique dans le cancer de la thyroïde:

- ESTIMABL 3: Un curage prophylactique est-il nécessaire?
- INTERMEDIATE: faut-il traiter tous les patients à risque intermédiaire de rechute?

Résistance au traitement par I131

Parfois, la tumeur arrête de fixer l'iode et celui-ci devient inefficace... Dans ce cas là, une re-différenciation est possible en inhibant la voie des MAP kinases, ce qui pousse les cellules tumorales à capter l'iode à nouveau.

Ex: patiente qui a une mutation BRAF reçoit Dabrafenib-Trametinib et ses cellules développent des follicules, de la thyroglobuline, du TPO, du NIS....Ce qui permet de traiter la patiente à l'iode.

Plusieurs études prospectives couvrent le sujet avec des cancers de souche folliculaires métastatique, avec une mutation des MAP kinases et qui sont réfractaires à l'I131. Le bilan initial est suivi de 6 semaines de traitement par ITK puis une scintigraphie pour évaluer l'activité thérapeutique de l'iode.

Elles montrent une activité augmentée de la fixation de l'iode 131 chez 40% à 95% des patients. Le nombre de patients traités reste limité (4 à 21 patients).

Une analyse génomique avant un traitement par iode radioactif permet de proposer la re-différenciation en cas d'activation de la voie de MAP-kinases.

