



HESPER



Lyon 1



UNIVERSITÉ  
DE LYON



INSTITUT  
NATIONAL  
DU CANCER



Hospices Civils de Lyon

**ORAN- Journées de Médecine Nucléaire- 4 juin 2022**

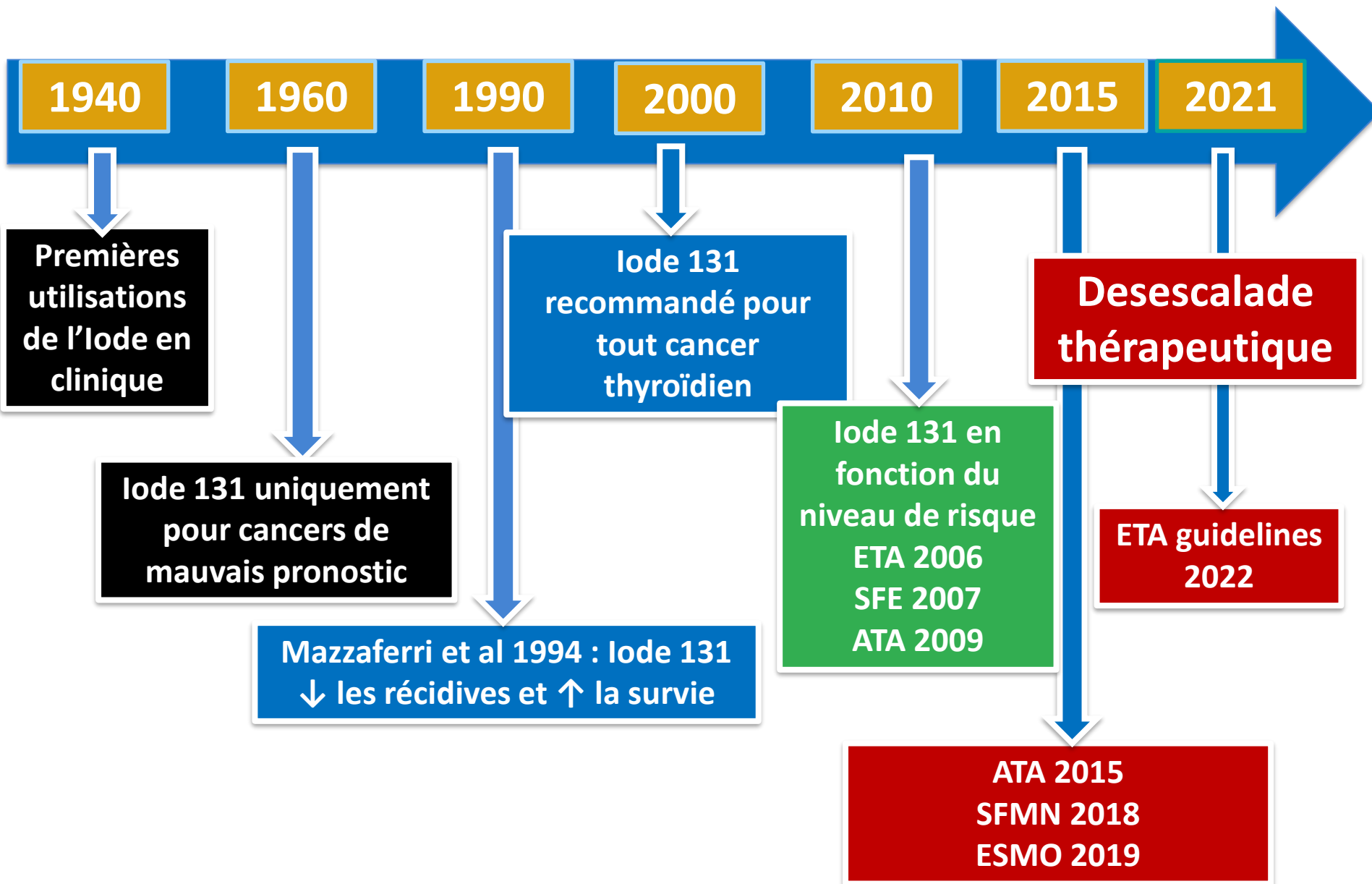
# **Iode 131 indications dans le cancer thyroïdien différencié selon les dernières recommandations**

Francoise Borson-Chazot

Hospices Civils de Lyon et Université Lyon1



# Historique de l'utilisation de l'IODE 131



# Pourquoi cette évolution?

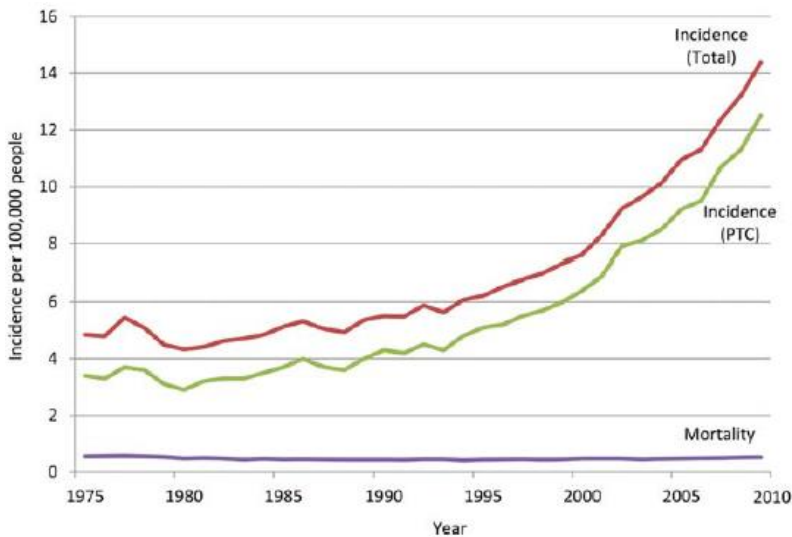
Le « panorama du cancer thyroïdien s'est modifié »

Microcarcinomes papillaires: > 50% des KC diagnostiqués en France 2006-2018

Plus de 80% des patients sont actuellement à faible risque de récurrence

Risque d'évolution défavorable 5-10%

Nécessité d'une prise en charge adaptée au niveau de risque pour éviter des traitements inutiles, coûteux et potentiellement pourvoyeurs de complications



*Ho et al, 2015*

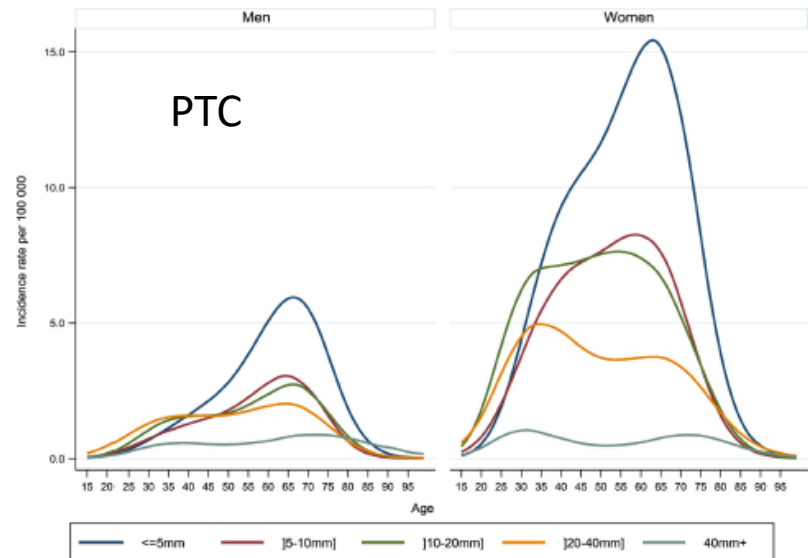


Fig. 2. Incidence rate by sex and tumor size by age (period 2008-2016).

*Colonna et al, ann endoc 2021*

## **Pourquoi cette évolution ?**

Une meilleure connaissance des bénéfices à attendre du traitement par l'iode radioactif

- Améliorer la survie globale
- Réduire le risque de récurrence locale ou métastatique:
- Faciliter la surveillance à long terme (dosage de Tg)
- Permettre la stadification du cancer

## Pourquoi cette évolution ?

Une meilleure connaissance des bénéfices à attendre du traitement par l'iode radioactif

- Améliorer la survie globale **uniquement cancer à haut risque**
- Réduire le risque de récurrence locale ou métastatique:  
**Indiscutable pour les hauts risques, non démontré dans les autres cas**
- Faciliter la surveillance à long terme (dosage de Tg)
- Permettre la stadification du cancer



# Quel objectif ?

## Trois objectifs possibles de l'iode radioactif

- **Ablation:** Détruire le tissu thyroïdien résiduel pour obtenir une Thyroglobuline indétectable **facilitant le suivi**
- **Traitement adjuvant:** Détruire des foyers tumoraux potentiels pour **réduire le risque de récurrence**
- **Traitement d'une maladie persistante ou récidivante connue**

# Pour qui ?



Nécessité d'identifier les patients qui **bénéficient**  
du traitement par iode 131 :

**Identifier les facteurs de risque de rechute**

**TNM: excellent prédicteur du risque de mortalité mais risque de mortalité faible**

**Pour le risque de récurrence: échelles de stratification du risque depuis ATA 2015**



# DTC and recurrence risk

## ATA 2015 Classification



### Haut risque (> 20 %)

Grosse extension extrathyroïdiale,  
Resection incomplète,  
LN > 3 cm  
distant metastases,

FTC widely invasive	30-55 %
pT4a large extra-thyroidal extension	30-40 %
<b>pN1 with capsular effraction, &gt; 3 LN</b>	<b>38 %</b>
PTC > 1 cm, <b>TERT +/- BRAF mutation</b>	40%
<b>pN1, LN &gt; 3 cm</b>	<b>30 %</b>
PTC, <b>BRAF muté</b> , extra thyroidal extension	10-40 %
PTC, vascular invasion	15-30 %
N1 clinic	20 %
<b>pN1, &gt; 5 LN</b>	<b>20 %</b>
CP intra-thyroidal, < 4 cm, <b>BRAF mutation</b>	10 %
pT3 extension extra-thyroidienne minime	3-8 %
<b>pN1, &lt; 5 LN &lt; 0,2 cm</b>	<b>5 %</b>
PTC 2-4 cm intrathyroïdien	5 %
Micro CP multifocal	4-6 %
<b>pN1 sans rupture capsulaire, ≤ 3 ganglions</b>	<b>2 %</b>
CV à invasion minime	2-3 %
Intrathyroïdien, < 4 cm, <b>BRAF sauvage</b>	1-2 %
Micro CP unifocal intra-thyroïdien, <b>BRAF muté</b>	1-2 %
CP variant folliculaire encapsulé, intrathyroïdien	1-2 %
Micro CP unifocal	1-2 %

### Risque intermediaire (5-20 %)

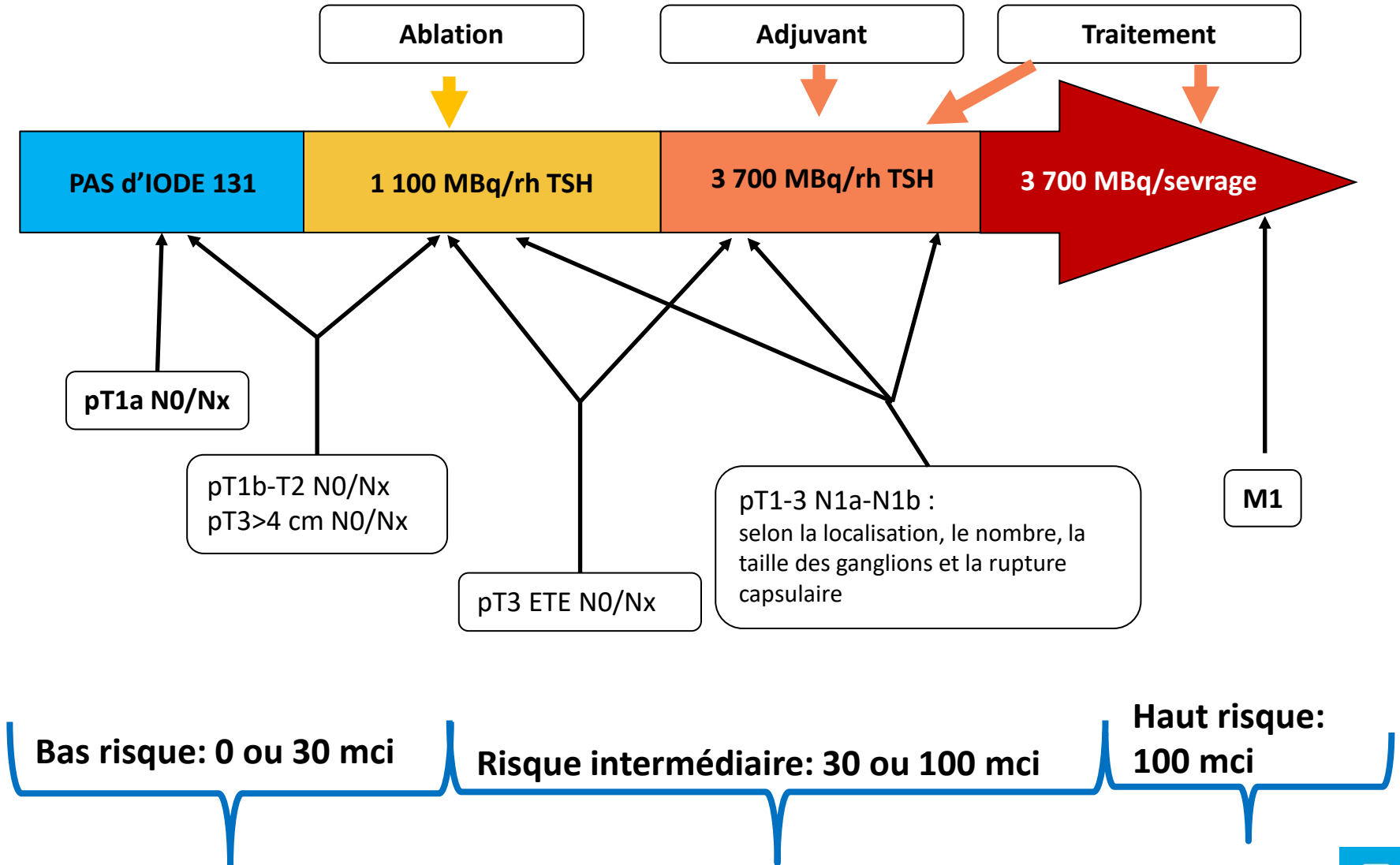
Histologie agressive,  
Invasion vasculaire,  
Ext extra thyr minime  
>5 LN (0,2-3 cm)

### Bas risque (< 5 %)

DTC intrathyroïdien  
<5 LN micrometas  
(<0,2 mm)



# Administration post-opératoire d'iode 131



# Cas clinique

- Patiente de 40 ans avec goitre multinodulaire et fonction thyroïdienne normale
- Echographie thyroïdienne retrouvant un nodule droit de 30 mm Eu-Tirads 3 et un nodule gauche suspect de 16 mm
- Cytoponction, nodule droit benin, nodule gauche Bethesda V
- Thyroïdectomie totale
- Histologie: variant folliculaire de cancer papillaire de 17 mm de diamètre classé pT1bNxR0

## Cancer à faible risque



# Ablation isotopique et cancer à faible risque

## Quelle activité, quelle préparation ?

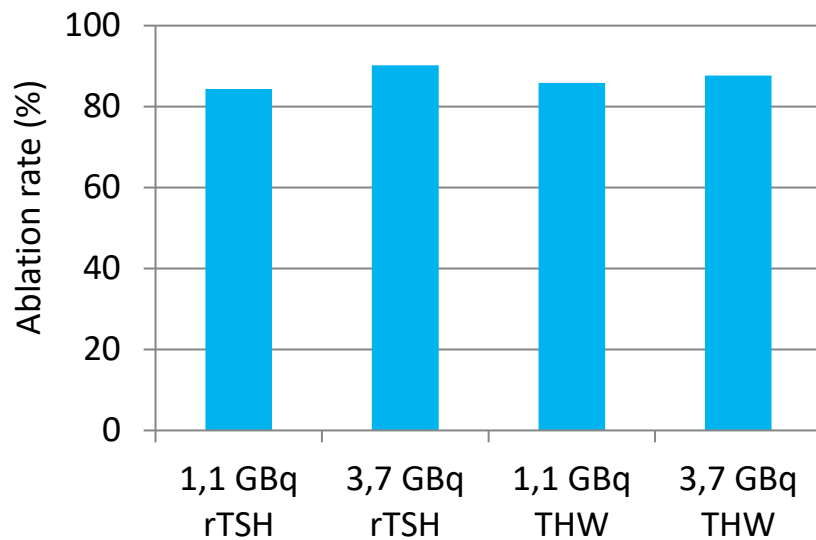
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

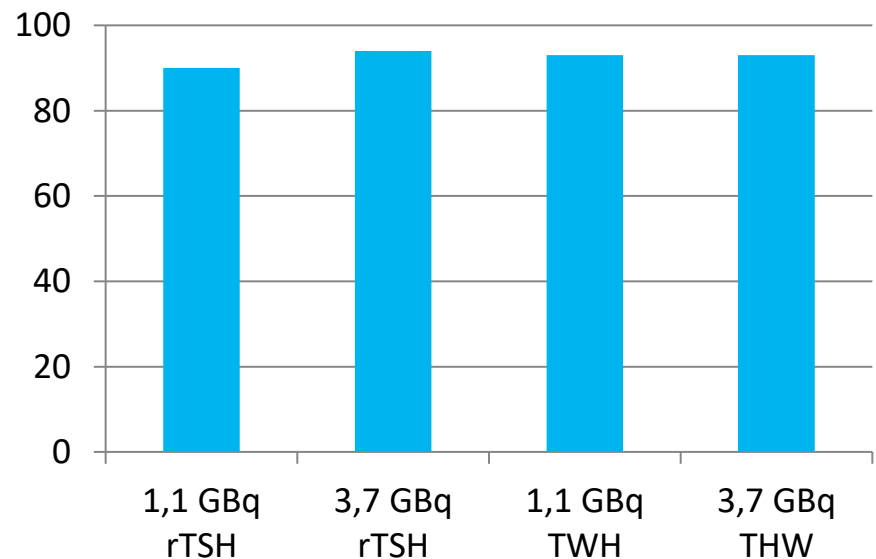
MAY 3, 2012

VOL. 366 NO. 18

Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer



Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer



Notre patiente

FVPTC 17 mm pT1b faible risque

Risque de récurrence estimé à 2-3%

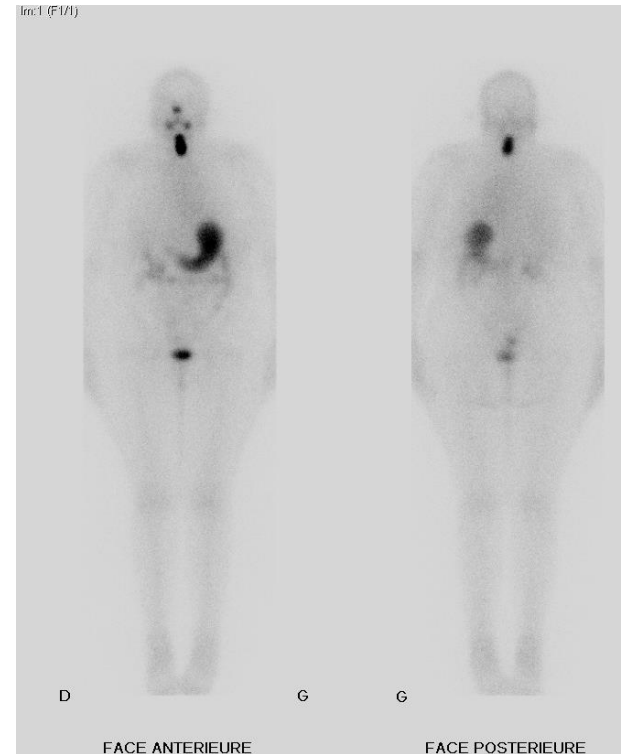
La patiente a reçu 30 mci/rhTSH

TSH 97 mU/l

Tg 2 µg/l, anticorps anti-Tg négatifs

scintigraphie corporelle totale:

residu cervical exclusif



**Le traitement était-il vraiment nécessaire ?**

# Intérêt du traitement par l'iode radioactif des carcinomes à faible risque de récurrence ?

## ESTIMABL2

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer

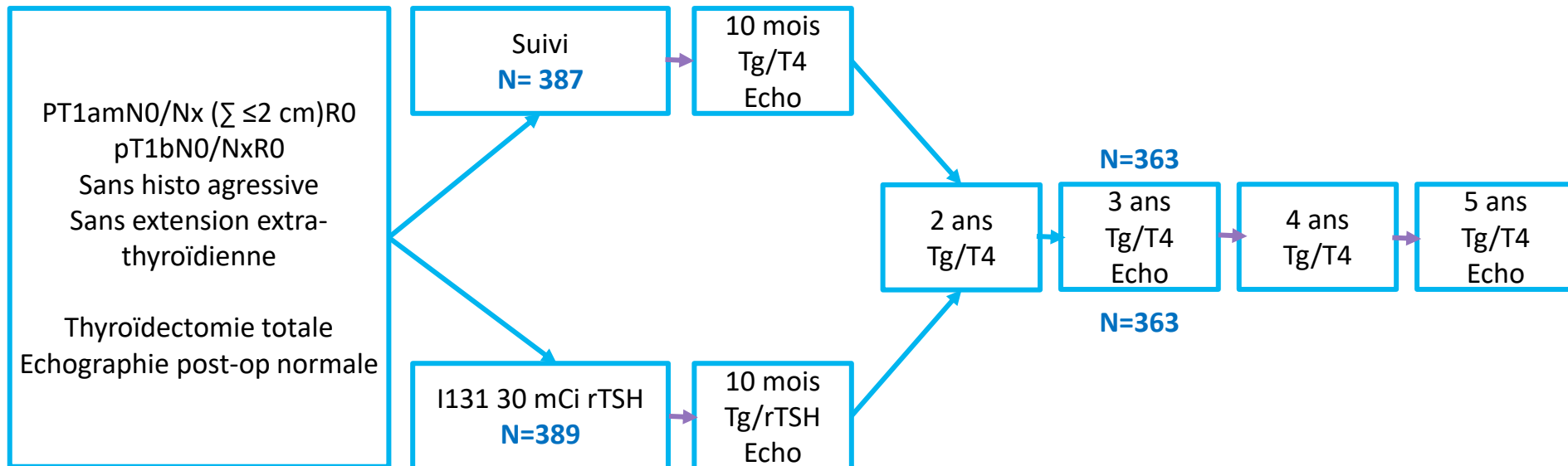
S. Leboulleux, C. Bournaud, C.N. Chougnet, S. Zerdoud, A. Al Ghuzlan,  
B. Catargi, C. Do Cao, A. Kelly, M.-L. Barge, L. Lacroix, I. Dygai, P. Vera, D. Rusu,  
O. Schneegans, D. Benisvy, M. Klein, J. Roux, M.-C. Eberle, D. Bastie,  
C. Nascimento, A.-L. Giraudet, N. Le Moullec, S. Bardet, D. Drui, N. Roudaut,  
Y. Godbert, O. Morel, A. Drutel, L. Lamartina, C. Schwartz, F.-L. Velayoudom,  
M.-J. Schlumberger, L. Leenhardt, and I. Borget

N Engl J Med 2022;386:923-32

March 10, 2022.



## ESTIMABL 2 : a randomized prospective study



# ESTIMABL 2 : a randomized prospective study

EVENT  
Abnorm US  
Abnormal scintigraphy  
Abnormal biology

- Occurrence or 50% rise in Tg AB
- Tg/T4 or rTSH > 5 ng/mL
- Tg/T4 > 2 ng/mL (1 ng/mL) 6 months after 131I administration

Variable	Radioiodine (N=363)		No Radioiodine (N=367)		Between-Group Difference†
	no.	% (95% CI)	no.	% (95% CI)	percentage points (90% CI)
<b>Primary composite end point</b>					
No primary event during 3 yr	348	95.9 (93.3 to 97.7)	351	95.6 (93.0 to 97.5)	-0.3 (-2.7 to 2.2)
Occurrence of event during 3 yr	15	4.1 (2.3 to 6.7)	16	4.4 (2.5 to 7.0)	

	Events during the 3 years		Total	Risk % [IC95%]
	No	Yes		
Tg ≤ 1 ng/mL	617	22	639	3.4% [2.2 – 5.2]
Tg > 1 ng/mL	50	8	58	13.8% [6.1-25.4]



# Recommandations ATA 2015/ EANM 2018/ESMO 2019/ETA 2021

## Faible risque de récurrence

Tous les critères		Risque récurrence
Papillaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas d'extension extra-thyroïdienne</li><li>• R0</li><li>• N0 ou N1 &lt; 5 métastases &lt; 2 mm</li><li>• M0</li><li>• Pas d'invasion vasculaire</li><li>• Pas d'histologie agressive</li><li>• BRAFV600E uniquement si &lt; 1 cm</li></ul>	1-6%
Vésiculaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intrathyroïdien</li><li>• Invasion capsulaire</li><li>• Invasion vasculaire minime (&lt;4 foyers)</li></ul>	2-3%

- **Pas de totalisation isotopique si pT1a ou b sans critère d'agressivité**
- Autres cas: iode radioactif non systématique
- Si totalisation: faible activité sous TSH recombinante
- **Les indications doivent prendre en compte l'éventuelle maladie résiduelle post-opératoire (écho cervicale, Tg ++)**

Filetti *et al*, Ann Oncol 2019



# Cas clinique

## Septembre 2019

- Homme de 58 ans
- Thyroïdectomie totale avec curage prophylactique central
  - Carcinome peu différencié de 38 mm ; 0N+/6 : pT2N0R0

Niveau de risque ?

# Recommandations ESMO 2019

## Risque intermédiaire de récidence

	1 critère parmi	Risque récurrence
Papillaire	• Invasion microscopique tissu péri thyroïdien	3-8%
	• Symptômes	9%
	• BRAFV600E uniquement si < 4cm	10%
	• Histologie agressive	15%
	• Invasion vasculaire	15-30%
	• MicroCP multifocal avec extension extra thyroïdienne BRAFV6003	20%
	• N1 clinique ou > 5 N+ (< 3cm)	20%
	• Métastase ganglionnaire fixant l'iode	
Vésiculaire	• N1 clinique ou > 5 N+ (< 3cm)	20%
	• Métastase ganglionnaire fixant l'iode	

- Iode radioactif systématique ?
- Si oui: quelle activité 30 ou 100 mci ? En sevrage ou sous TSH recombinante?



# Cas clinique

## Septembre 2019

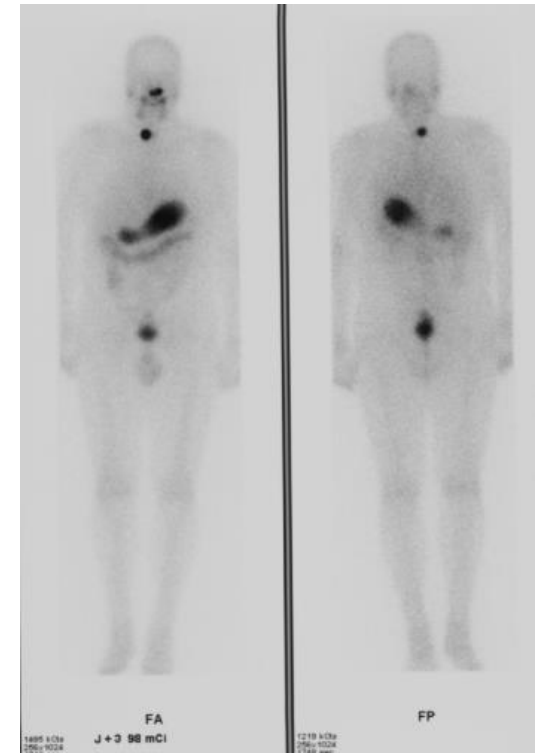
- Homme de 58 ans
- Thyroïdectomie totale avec curage prophylactique central
  - Carcinome peu différencié de 38 mm; 0N+/6 : pT2N0R0

## Octobre 2019

- Traitement par iode-131 : 100 mCi en sevrage

**Était –il vraiment nécessaire de donner la dose en sevrage ?**

Octobre 2019



SCE post-thérapeutique  
Tg = 8 ng/mL sans anticorps

# Quelle préparation en cas de risque intermédiaire à élevé ?

Series retrospective de 178 patients DTC cN1b

- Metastases ganglionnaires débordant le compartiment central
- Exclusion des patients à haut risque (pT4, R1, distant metastases)

**Pas de différence en termes de réponses à l'évaluation post-thérapeutique**

	rhTSH (n = 91)	THW (n = 87)	p-value
Excellent response 1 year after initial therapy <sup>a</sup>	76 (83.5%)	73 (84%)	1.0
Structural disease 1 year after initial therapy	4 (4.4%)	4 (4.6%)	1.0
Recurrence during follow-up <sup>b</sup>	4 (4.4%)	4 (4.6%)	1.0
Structural recurrence	2 (2.2%)	4 (4.6%)	0.43
Biochemical recurrence <sup>c</sup>	2 (2.2%)	0	0.5
No evidence of disease in the last assessment <sup>d</sup>	84 (92.3%)	85 (97.7%)	0.17
Persistent disease in the last assessment <sup>e</sup>	7 (7.7%)	2 (2.3%)	



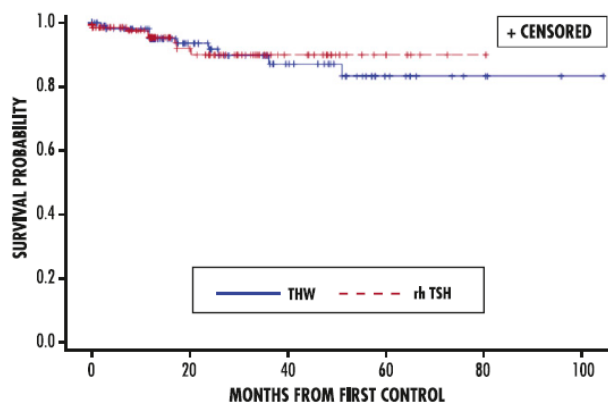
# Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyrNod)

**Obj principal :** Demonstrate non-inferiority of rhTSH vs. THW in terms of disease-free status at the first follow-up control (6 to 18 months post-RAI) in pT1N1, pT2N1, pT3 N1 M0 DTC

**Table 3. Clinical Status at the Time of the First Evaluation (6 to 18 Mo After RAI Administration) According to TSH Stimulation Method**

Clinical Status	ITT Population		PP Population	
	rhTSH Group (N = 205)	THW Group (N = 199)	rhTSH Group (N = 202)	THW Group (N = 194)
Complete response, N (%)	154 (75.1)	143 (71.9)	152 (75.2)	139 (71.6)
Biochemical incomplete response, N (%)	21 (10.2)	29 (14.6)	21 (10.4)	29 (14.9)
Structural incomplete response, N (%)	21 (10.2)	13 (6.5)	20 (9.9)	12 (6.2)
Indeterminate response, N (%)	9 (4.4)	14 (7.0)	9 (4.5)	14 (7.2)
Success rate (95% CI)	75.1% (68.6 to 80.9)	71.9% (65.1 to 78.0)	75.2% (68.7 to 81.0)	71.6% (64.8 to 77.9)
Risk reduction (95% CI)	3.3% (-6.6 to 13.0)		3.6% (-6.3 to 13.5)	

Response rates were not statistically different between rhTSH and THW patients (Fisher exact test:  $P = 0.4577$ ).



# Cancer thyroïdien à risque faible ou intermédiaire: Intérêt de l'échographie et du dosage de Tg post-opératoire

505 patients, CDT risque faible (272) ou intermédiaire (233)

A 3-4 mois post TT :

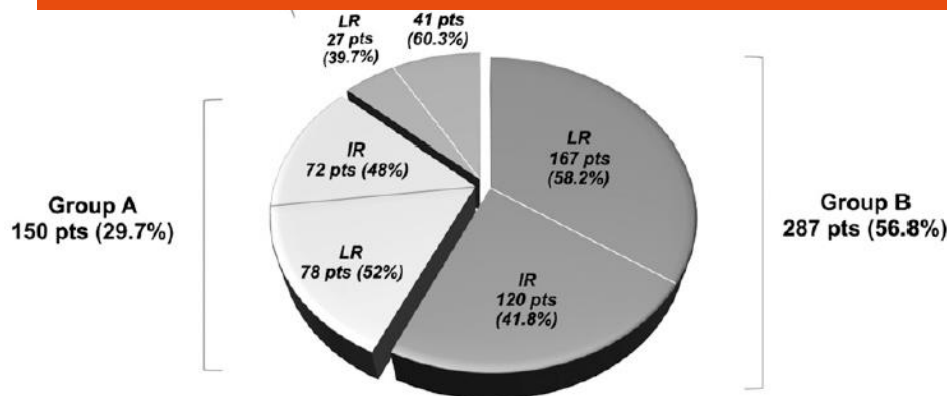
Echographie

bTg

<sup>131</sup>I 1.1 GBq ⇒ post Tx WBS

	Métastases*		Total
	Oui	Non	
LT4-Tg > 0,1 µg/l	Ganglionnaire : 19 (5,3 %)	329 (EP = 92,6 %)	VPP = 7,3 %

**Etude prospective randomisée INTERMEDIATE (S Bardet)**  
**IRA suivant constatations post-opératoires vs activités fixes**  
**suivant le niveau de risque +++**



- Ne pas traiter par iode 131 les patients Tg +/écho – → retard au diagnostic de métastase dans 2 % des cas
- Traiter par iode 131 tous les patients Tg +/écho – → surtraitement de 93 % des cas

Figure 1. Values of LT4-HSTg at time of postoperative evaluation stratified into 3 different groups: A (<0.1 ng/mL), B (0.1 to 1 ng/mL), and C (>1 ng/mL). In each group, the percentages of LR and IR patients are indicated.

# ETA 2022 et totalisation isotopique

- Pour toutes les catégories SAUF les patients métastatiques :  
Préparation par TSH recombinante
- Pour les catégories à faible risque de récurrence et risque intermédiaire de récurrence
  - Importance de l'évaluation post-opératoire (Tg et échographie) dans la décision de totalisation par I131
  - Prise en compte des facteurs de risque individuels
    - Age avancé
    - Histologies agressives
    - Multiples N1, N1b, extension extra ganglionnaire



# Cas clinique

- Matthieu, 17 ans, ATCD de radiothérapie cérébrale
- nodule de 2,5 cm de diamètre du lobe gauche, adénopathies palpables
- Cytoponction: cancer thyroïde papillaire
- Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire
- Anatomopathologie: carcinome thyroïdien papillaire de 16 mm de diamètre, à développement extra-thyroïdien, envahissement ganglionnaire (5/9 N+ dont 1 ganglion > 3 cm) pT3N1



## Haut risque de récurrence

	1 critères parmi	Risque récurrence
<b>Papillaire</b>	• Extension extra-thyroïdienne macroscopique	30-40%
	• N1 > 3 cm	30%
	• Extension extra ganglionnaire	40%
	• BRAFV600E + TERT	>40%
	• Tg post op évoquant des métastases à distance	100%
	• R1	100%
	• M+	100%
<b>Vésiculaire</b>	• Invasion vasculaire extensive (> 4 foyers)	30-55%
	• Tg post op évoquant des métastases à distance	100%
	• R1	100%
	• M+	100%

→ **Consensus: Totalisation isotopique 100 mCi**



# Prise en charge

Administration de 100 mCi  $^{131}\text{I}$  en sevrage

TSH = 50 mU/l

Tg : 258  $\mu\text{g/l}$

Atg : 4 U/ml (<45)

Administration de 3 doses d' $^{131}\text{I}$

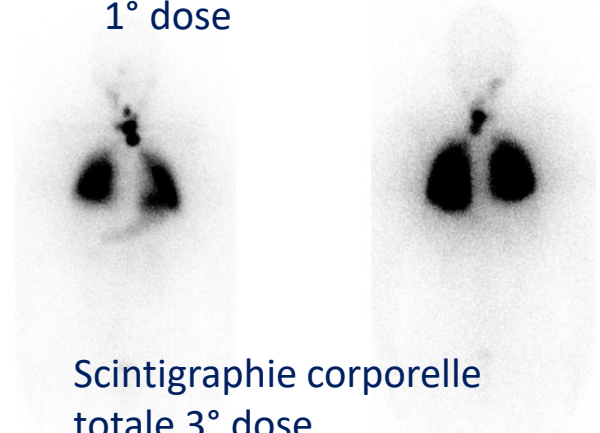
TSH= 47 mUI/L, Tg: 0,8  $\mu\text{g/L}$ , AC anti-Tg = 0

Rémission

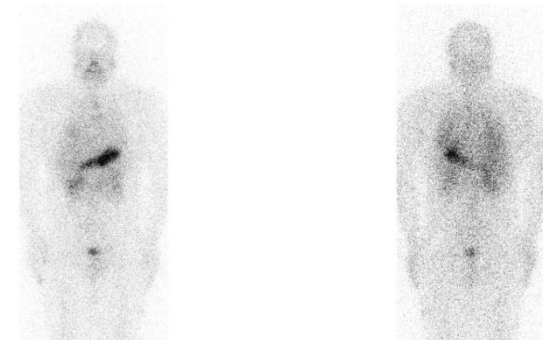
L'iode  $^{131}\text{I}$  reste le traitement indispensable des cancers à haut risque et guérit les malades

- *Age jeune*
- *Tumeur bien différenciée*
- *Métastases petites*
- *Fixation du FDG absente ou faible*

Scintigraphie corporelle totale:  
1° dose



Scintigraphie corporelle  
totale 3° dose



# Evaluation post-thérapeutique 6-12 mois après thyroïdectomie totale et administration de 131I

**Réponse excellente: Tg sous LT4 < 0,2 µg/l or Tg stimulée < 1 µg/l, TgAB- echographie normale**

**Récidives 1-4%**

**Décès < 1%**

**Réponse biochimique incomplète : Tg sous LT4 >0,2 µg/l ou Tg stimulée > 1 µg/l, or Tg AB +, imagerie normale**

**Normalisation > 30%**

**Imagerie anormale : 20%**

**Death < 1%**

**Anomalies structurales: imagerie anormale +/- Tg augmentée**

**50-85% maladie persistante**

**Risque de décès**

**Réponse indéterminée: Tg sous LT4 >0,2 µg/l; sous rhTSH > 1 µg/l, ou Tg AB, imagerie négative**

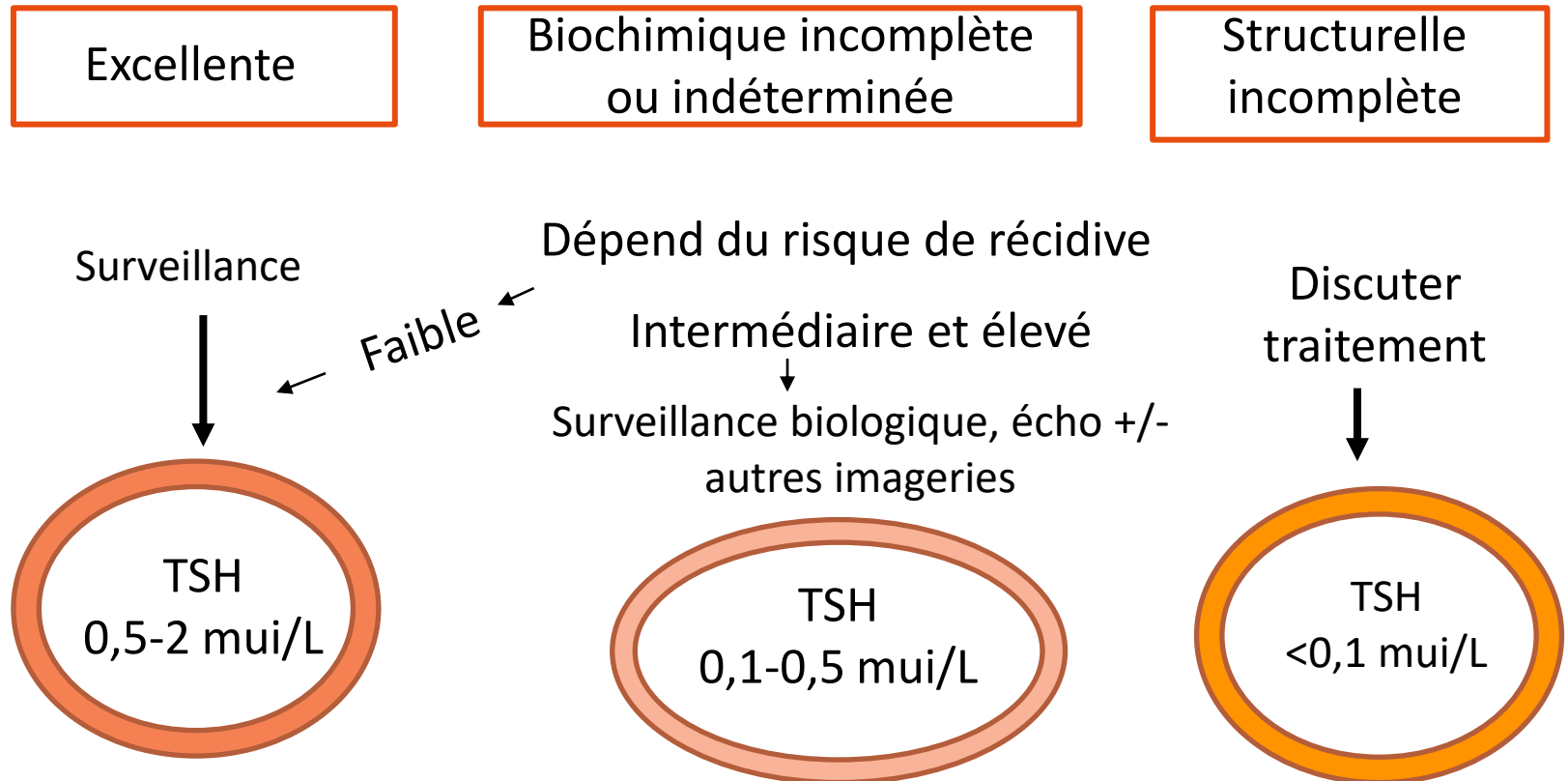
**Décès <1%**

**20%maladie persistante**

ESMO guidelines (Filetti et al, 2019)



## Objectifs de TSH en fonction de la réponse thérapeutique



# Evolution des prescriptions d'I131

- Base de données américaine (NCDB) de 2004 à 2016
- Utilisation de l'iode radioactif après thyroïdectomie totale pour PTC entre 2004 et 2016
- Diminution: de 61.0% en 2004 à 43.9% en 2016.
- **Surtout pour T1a, N0/X, M0 PTC sans EET: de 34.8% à 9.5%**
- **Cancers haut risque: (73.4% en 2004 vs 72.0% en 2015).**

46,906 patients avec DTC TT  
25,457 (54%) ont reçu de l'I131.

Formes avancées: 68% stable

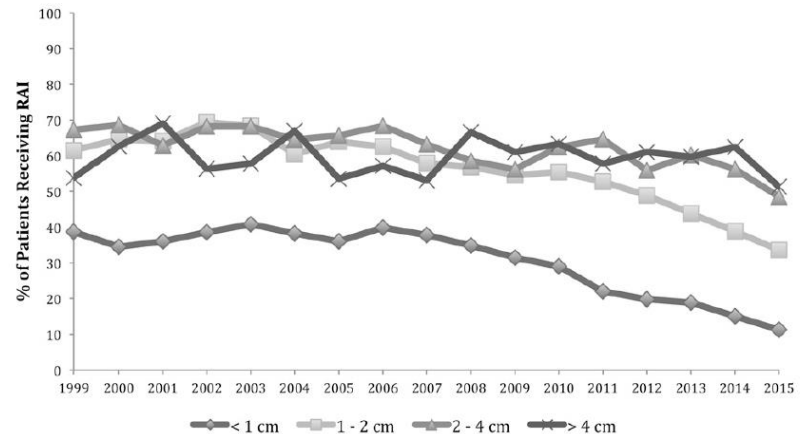
**Formes localisées 55% (1999) vs 30% (2015)**

**tumors < 1 cm (de 39% à 11%)**

**tumors 1- 2 cm (de 62% à 34%)**

**2- 4 cm (de 67% à 49%)**

Stable à 59% pour tumeurs > 4 cm



Jacobs et al, Thyroid 2021

Park J Clin Endocrinol metab, 2019



# Totalisation isotopique

## Nécessité de stimuler la TSH pour augmenter le captage de l'iode 131 par le tissu thyroïdien résiduel

### ■ Sevrage

méthode conventionnelle

*Arrêt de la L-Thyroxine 4 semaines avant la date de dose  
Cynomel pendant 15 jours pour limiter les SF d'hypothyroïdie  
puis 15 jours sans hormonothérapie thyroïdienne*

### ■ TSH recombinante (Thyrogen)

amélioration qualité de vie+++

Initialement restreint aux cancers à faible risque de rechute

**AMM 2010: tous stades, sauf métastase à distance connue (M1)**

*1 injection IM. la veille et l'avant-veille de la dose*



## L'<sup>131</sup>I peut guérir la maladie (1/3 des patients)

Dose de radiations élevée

- *Fixation de I<sup>131</sup>I*
- *Dose de radiation élevée*

« Radio-sensibilité »

- *Age jeune*
- *Tumeur bien différenciée*
- *Métastases petites*
- *Fixation du FDG absente ou faible*

## Echec (2/3 des patients): cancers réfractaires

- *Absence de fixation au niveau d'au moins une lésion cible*
- *Progression pendant les 6-12 mois après un traitement par l'iode 131*
- *Persistance après 600 mCi*

« Radio-résistance »

- *Age élevé*
- *Peu différencié ou bien diff. avec mitoses ou nécrose*
- *Métastases volumineuses*
- *Fixation élevée du FDG*