

## Controverses actuelles concernant l'utilisation de l'ablation des tissus résiduels au moyen d'iode radioactif dans le carcinome thyroïdien bien différencié

PAR ANNA M. SAWKA, MD, PHD, FRCPC

L'ablation des tissus résiduels au moyen d'iode radioactif (ATRIR) est couramment utilisée comme traitement adjuvant en présence de cancer thyroïdien bien différencié. Aucun essai à long terme, randomisé et contrôlé n'a encore étayé le bien fondé d'une telle intervention. Ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* passe en revue les données d'observation existantes étudiant les avantages et les risques associés à l'ATRIR. Ce numéro traite également de plusieurs controverses concernant l'utilisation de l'ATRIR, y compris l'utilisation de cette intervention chez les patients à faible risque, le dosage d'iode radioactif et l'utilisation de la stimulation par thyrotropine recombinante pour l'ablation.

### Cas

Une femme âgée de 38 ans, précédemment en bonne santé, présente un nodule thyroïdien asymptomatique suspecté d'être un cancer thyroïdien papillaire à la biopsie par aspiration à l'aiguille fine. Quelques semaines auparavant, elle avait subi une thyroïdectomie totale, et un cancer thyroïdien papillaire bien circonscrit de 1,6 cm a été complètement enlevé. Aucune autre lésion n'a été observée dans la thyroïde et une lymphadénectomie limitée n'a révélé aucune tumeur. Le cancer ne présentait aucune variante de grande cellule, aucune invasion vasculaire, aucune invasion lymphatique ni aucune extension extra-thyroïdienne. Les marges de résection étaient libres de tumeur et aucune multifocalité n'a été observée. Avant l'intervention, la patiente ne présentait aucune preuve clinique de métastases à distance, et une radiographie pulmonaire s'est avérée normale. La patiente n'a jamais reçu quelque forme que ce soit de radiothérapie, et ses antécédents familiaux sont sans particularité. Ce cas soulève deux questions :

- Une ATRIR est-elle nécessaire ?
- Si oui, quelle est la dose d'iode radioactif la plus appropriée pour l'ablation des tissus résiduels ?

### Épidémiologie du carcinome thyroïdien bien différencié

Le cancer thyroïdien est la malignité endocrinienne la plus courante; près de 3 400 cas seront diagnostiqués au Canada en 2006<sup>1</sup>. Au Canada, actuellement, l'incidence des carcinomes thyroïdiens augmente, et le taux d'augmentation du nombre total de cas (augmentation du degré d'incidence) est supérieur à celui de toute autre malignité<sup>1</sup>. L'incidence des carcinomes thyroïdiens augmente également aux États-Unis<sup>2,3</sup>. Le sous-type histologique de carcinome thyroïdien le plus fréquent est le carcinome papillaire, lequel compte pour près de 80 % des cas, suivi par le carcinome folliculaire (collectivement désignés sous le nom de carcinome thyroïdien bien différencié (CTBD))<sup>2,4</sup>. Lors d'une analyse récente de données américaines, l'augmentation de l'incidence des carcinomes thyroïdiens a été entièrement attribuable à une augmentation des cas de carcinome thyroïdien papillaire<sup>3</sup>. De plus, la plupart des cas nouvellement diagnostiqués l'étaient à un stade précoce, puisque 87 % des tumeurs primaires mesuraient moins de 2 cm de diamètre<sup>3</sup>. La plupart des personnes chez qui l'on diagnostique un carcinome thyroïdien sont relativement jeunes; 58 % des nouveaux cas ont été diagnostiqués chez des personnes de moins de 50 ans (âge moyen au diagnostic : 46 ans)<sup>2</sup>.

Les décès dus au cancer thyroïdien sont relativement rares. Au Canada, 160 décès seront attribués au cancer thyroïdien en 2006<sup>1,3</sup>. Les patients à faible risque de mortalité associée au cancer thyroïdien peuvent être identifiés au moyen de divers systèmes de stadification pathologique clinique<sup>5</sup>. Certaines variables, telles que la grande taille de la tumeur primaire, les métastases à distance lors de la présentation et l'âge avancé, sont des facteurs prédictifs de mortalité associée au CTBD<sup>6</sup>. Toutefois, la plupart des patients chez qui l'on diagnostique un cancer thyroïdien ne se présentent pas à un stade avancé de la maladie<sup>7</sup>. Les risques et avantages à long terme de l'un ou l'autre traitement pour cette maladie doivent par conséquent être très attentivement pris en considération, dans la mesure où la plupart des patients atteints d'un CTBD vivront certainement de nombreuses années avec ce diagnostic.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY  
OF TORONTO

### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD  
ALICE CHENG, MD  
PHILIP CONNELLY, PHD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
RICHARD GILBERT, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
LOREN GROSSMAN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PHD  
ROBERT JOSSE, MD  
MARIA KRAW, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PHD, MD  
LETICIA RAO, PHD  
JOEL RAY, MD  
WILLIAM SINGER, MD  
VLAD VUKSAN, PHD  
QINGHUA WANG, MD, PHD  
TOM WOLEVER, MD, PHD  
MINNA WOO, MD, PHD  
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael  
6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Tableau 1 : Lignes directrices concernant l'ATRIR : recommandations relatives au traitement et à la dose**

Organisation	Qui devrait subir une ATRIR	Dose d'iode radioactif pour l'ablation du tissu résiduel
<b>AAACE/AAES<sup>11</sup> (2001)</b>	Le problème de l'ATRIR chez les patients à faible risque demeure non résolu; une décision au cas par cas est recommandée, fondée sur le jugement et l'expérience cliniques.	Il n'existe actuellement aucun consensus concernant la dose la plus appropriée d'iode 131 pour l'ablation. La dose standard d'iode 131 utilisée dans le passé pour une ATRIR variait de 75 à 150 mCi. Au cours des dernières années, certains centres américains ont utilisé un schéma posologique à faible dose variant de 25 à 29,9 mCi, en particulier en présence d'une petite quantité de tissu thyroïdien résiduel.
<b>ATA<sup>8</sup> (2006)</b>	L'ATRIR est recommandée chez les patients aux stades III et IV de la maladie (AJCC, 6e édition), chez tous les patients au stade III de la maladie et âgés de 45 ans et plus, et chez les patients sélectionnés au stade I de la maladie, en particulier ceux dont la maladie est à foyers multiples, ceux présentant des métastases ganglionnaires, une invasion extra-thyroïdienne ou vasculaire, et (ou) des histologies plus agressives. L'ATRIR d'un lobe contralatéral n'est pas recommandée en lieu et place d'une thyroïdectomie. <i>Les femmes recevant un traitement à l'iode 131 devrait éviter d'être enceintes pendant 6 à 12 mois. Le traitement à l'iode 131 ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent.</i>	L'activité minimum (30 à 100 mCi) nécessaire pour réussir l'ablation du tissu résiduel devrait être choisie, en particulier chez les patients à faible risque. Si une maladie microscopique résiduelle est suspectée ou documentée, ou en présence d'une histologie tumorale plus agressive (grande cellule, carcinome insulaire, carcinome des cellules en colonnes, par exemple), une activité supérieure (100 à 200 mCi) pourrait être appropriée.
<b>BTA<sup>12</sup> (2002)</b>	Compte tenu de la sécurité et de la tolérabilité associées à l'ablation à l'iode 131, il est recommandé que les cancers thyroïdiens bien différenciés de plus de un centimètre de diamètre soient soumis à ce traitement en phase postopératoire. <i>Toute grossesse doit être exclue avant d'entreprendre un traitement à l'iode 131.</i>	La dose habituelle d'ablation est de 3,7 GBq. Certains centres peuvent opter pour de faibles doses d'ablation (1 100 MBq) ou pour une évaluation dosimétrique de la dose d'iode 131, de préférence dans le cadre d'un essai ou d'une étude.
<b>ETCTF<sup>10</sup> (2006)</b>	<b>Aucune indication d'ATRIR (faible risque de rechute ou de mortalité propre au cancer) :</b> Ablation chirurgicale totale, histologie favorable, tumeur unifocale ≤ 1 cm, NO, MO (système de stadification de l'AJCC), aucune extension extra-thyroïdienne. <b>Indication formelle (utiliser une activité élevée supérieure à 3,7 GBq [100 mCi]) après retrait de l'hormone thyroïdienne :</b> Métastases à distance ou résection tumorale incomplète, ou résection tumorale complète mais risque élevé de récurrence ou de mortalité (extension de la tumeur au-delà de la capsule thyroïdienne [T3 ou T4 selon le système de stadification de l'AJCC] ou atteinte du ganglion lymphatique). <b>Indication probable (utiliser une activité élevée ou faible (3,7 ou 1,1 GBq [100 ou 30 mCi]) :</b> Thyroïdectomie partielle ou aucune dissection du ganglion lymphatique, ou patient âgé de moins de 18 ans, ou T1 supérieure à 1 cm et T2, NO MO (système de stadification de l'AJCC), ou histologie non favorable (type papillaire [grande cellule, cellule en colonnes, sclérose diffuse] ou type folliculaire [largement invasif ou mal différencié]). <i>Toute grossesse doit être exclue avant d'entreprendre un traitement à l'iode 131.</i>	Dose en fonction du groupe de risques, comme il est indiqué dans la colonne précédente.
<b>NCI<sup>9</sup> (2006)</b>	<b>Carcinomes thyroïdiens de type papillaire et folliculaire aux stades I et II :</b> Des études ont démontré que l'administration postopératoire de doses thérapeutiques (ablatives) d'iode 131 donne lieu à des taux inférieurs de récurrence chez les patients à haut risque atteints de carcinomes de type papillaire et folliculaire. Ce traitement peut être administré en plus de l'hormone thyroïdienne exogène, mais n'est pas considéré comme un traitement de routine. Les patients présentant des micro-carcinomes thyroïdiens papillaires (tumeurs de moins de 10 mm) ont un excellent pronostic lorsqu'ils subissent une intervention chirurgicale; une thérapie supplémentaire à l'iode 131 ne semble pas améliorer le pronostic.. <b>Carcinomes thyroïdiens de type papillaire et folliculaire au stade III :</b> Ablation à l'iode 131 après thyroïdectomie totale si la tumeur démontre une absorption de cet isotope.	Non rapportée.

Remarque : Pour convertir les GBq en mCi, diviser par 0,037 (exemple : 3,7 GBq = 100 mCi).  
ATRIR = ablation du tissu résiduel au moyen d'iode radioactif ; AJCC = American Joint Committee on Cancer

### Objectifs de l'ATRIR et controverse entourant son utilisation chez les patients à faible risque

Le traitement de première intention pour le cancer thyroïdien est la thyroïdectomie; le plus souvent, une thyroïdectomie totale ou quasi-totale est recommandée<sup>8-12</sup>. Une ATRIR adjuvante est traditionnellement recommandée après une thyroïdectomie bilatérale (Tableau 1)<sup>8-12</sup>. L'ATRIR désigne la destruction du tissu thyroïdien résiduel normal à l'analyse

microscopique après une résection chirurgicale nette et complète du cancer. La discussion suivante est limitée aux patients qui ont subi la résection chirurgicale nette d'un CTBD et non à ceux connus pour être atteints de la forme persistante ou récurrente de la maladie et qui recevraient normalement un traitement à l'iode radioactif (par opposition à l'ablation adjuvante). Les objectifs théoriques de l'ATRIR sont :

- de détruire tout carcinome thyroïdien microscopique résiduel;
- de faciliter le suivi et la détection précoce de l'état récurrent ou métastatique de la maladie grâce au titrage de la thyroglobuline sérique (avec ou sans stimulation par thyrotropine recombinante) ou grâce au balayage de l'iode 131 (permettant ainsi un traitement plus précoce de la maladie récurrente).

L'ATRIR nécessite une stimulation par thyrotropine<sup>8-12</sup>. L'alternative à l'ATRIR est le suivi médical étroit (incluant l'analyse périodique du taux sanguin de thyroglobuline, l'imagerie périodique du cou et des radiographies pulmonaires régulières). Un traitement au moyen d'hormone thyroïdienne est généralement administré après la thyroïdectomie, en doses d'ordinaire suffisantes à la réduction de la sécrétion de thyrotropine endogène<sup>8-12</sup>.

Aux États-Unis, on rapporte que près de 38 % des patients atteints de CTBD ont reçu un traitement ou une ablation à l'iode 131 entre 1973 et 1999<sup>2</sup>. Lors d'une enquête menée auprès des membres de la American Thyroid Association et publiée en 1996, 61 % des répondants ont recommandé l'ATRIR dans un cas de cancer papillaire hypothétique à faible risque (femme âgée de 39 ans présentant une tumeur primaire de deux centimètres et sans exposition préalable à la radiation)<sup>13</sup>. Nous ne connaissons pas la fréquence d'utilisation de l'ATRIR au Canada. C'est pourquoi le University Health Network et le Mount Sinai Hospital de Toronto mènent actuellement un sondage auprès des médecins canadiens qui traitent des patients atteints de CTBD, afin de déterminer les habitudes de pratique associées à l'ATRIR. L'exemple de cas décrit ci-dessus a été intégré à ce sondage.

Comme vous pouvez le constater dans le Tableau 1, les recommandations concernant quels patients devraient recevoir une ATRIR sont variées<sup>8-12</sup>. La principale controverse porte sur l'utilisation de l'ATRIR chez des patients considérés comme à faible risque de mortalité due à leur CTBD. Ces patients sont classés au stade primaire du CTBD par les actuels systèmes de stadification clinique et pathologique, et la controverse est née du manque d'essais randomisés, contrôlés et à long terme démontrant la capacité de l'ATRIR à réduire le taux de récurrence ou de mortalité associé au CTBD chez de tels patients<sup>14</sup>.

Lors d'un réexamen systématique des études de cohortes observant les résultats associés au cancer thyroïdien chez des patients essentiellement à faible risque et soumis à l'ATRIR comparativement aux résultats obtenus chez des patients non traités, une hétérogénéité significative a été observée quant aux effets de l'ATRIR sur la diminution du taux de mortalité associé au CTBD<sup>14</sup>. De plus, le taux de mortalité sur dix ans parmi les patients exclusivement atteints d'un cancer papillaire était relativement peu élevé à 1,7 %<sup>14</sup>. Compte tenu de ce faible taux de mortalité associé au cancer thyroïdien chez les patients à faible risque présentant un carcinome papillaire, il n'est pas étonnant qu'un avantage évident de cette intervention relativement à la réduction des cas de décès n'ait pas été clairement établi dans la majorité des études<sup>14</sup>. Ce réexamen n'a en outre révélé aucun effet statistiquement significatif de l'ATRIR sur la réduction du taux de mortalité associé au CTBD chez les patients présentant un cancer folliculaire<sup>14</sup>. Les analyses groupées ont toutefois suggéré un effet statistiquement significatif du traitement, en faveur de l'ATRIR pour les résultats suivants sur dix ans relatifs au CTBD : récurrence locale-régionale (risque relatif : 0,31 ; intervalle de confiance [IC] : 95 % ; 0,20 - 0,49) et métastases à distance (diminution absolue du risque : 3 % ; IC : 95 % ; 1 % - 4 %) <sup>14</sup>. L'efficacité progressive de l'ATRIR à réduire les taux associés au cancer thyroïdien après un traitement supprimeur de l'hor-

none thyroïdienne ne pourrait pas être déterminée dans cette étude, car le degré de suppression de l'hormone thyroïdienne n'a pas été rapporté dans la majorité des études de cohortes<sup>14</sup>. En outre, beaucoup des études de cohortes incluses n'ont pas rapporté en détail les doses d'iode radioactif utilisées pour l'ATRIR. Dans les études faisant état des doses d'iode 131 utilisées, celles-ci variaient de 28 à 200 mCi<sup>14</sup>.

Il faut admettre que cette méta-analyse peut donner lieu à des erreurs et à des inexactitudes, dans la mesure où les études incluses n'étaient pas des essais contrôlés randomisés et que la plupart présentaient de grandes failles en matière de suivi<sup>14</sup>. De plus, la plupart des études n'ont pas rapporté les effets secondaires à court et à long terme de l'ATRIR, ni l'effet de celle-ci sur la qualité de vie associée à la santé à long terme<sup>14</sup>. Après la publication de ce réexamen systématique, une mise à jour d'une étude canadienne de cohorte portant sur des patients présentant un CTBD a été publiée par Brierley *et al.*<sup>15</sup>. Ce groupe n'a observé aucun avantage statistiquement significatif de l'ATRIR quant au taux de survie propre à la cause ou au taux de récurrence locale-régionale chez des patients âgés de 45 ans et moins et présentant un cancer de stade I, selon le American Joint Committee of Cancer (AJCC), au moment de l'intervention chirurgicale<sup>15</sup>. Un avantage statistiquement significatif concernant le taux de survie propre à la cause et le taux de récurrence locale-régionale a toutefois été observé chez des patients ayant reçu une ATRIR, âgés de 45 ans et plus, atteints d'un cancer de stade I, II et III selon l'AJCC (sans métastases à distance ni maladie résiduelle nette)<sup>15</sup>. Chez des patients âgés de 45 ans et plus, ne présentant aucune trace de métastases à distance, de maladie résiduelle nette ni d'atteinte du ganglion lymphatique au moment de l'intervention chirurgicale (stade I ou II selon l'AJCC), un avantage statistiquement significatif de l'ATRIR a été observé concernant le taux de récurrence locale-régionale, mais pas concernant le taux de survie propre à la cause<sup>15</sup>.

On estime que seul un essai contrôlé, randomisé et à long terme sur l'ATRIR prouvera indubitablement les avantages que présente cette intervention, en particulier dans les groupes à faible risque<sup>14</sup>; la faisabilité d'un tel essai a toutefois été mise en question<sup>16</sup>. Les défis associés à la posologie et à la mise en application d'un essai contrôlé randomisé sur l'ATRIR comprennent le faible taux de mortalité associé à cette malignité (si le taux de mortalité est le résultat primaire) et l'utilisation routinière de paradigmes sensibles de suivi (analyse du taux de thyroglobuline stimulée, par exemple) chez des patients atteints d'un CTBD et après ablation du tissu résiduel<sup>16</sup>.

### Doses recommandées concernant l'ATRIR

Si l'ablation du tissu résiduel est choisie, la dose optimale suggérée pour l'ATRIR par les organismes sous-spécialisés varie d'une dose « non établie »<sup>9,11</sup> à des doses fixes de 30 à 100 mCi (Tableau 1)<sup>8,10,12</sup>.

- La American Thyroid Association recommande qu'une activité minimum d'iode radioactif soit utilisée pour l'ablation réussie du tissu résiduel, et que des doses plus élevées soient utilisées dans des cas sélectionnés à plus haut risque (maladie résiduelle microscopique suspectée ou histologie tumorale agressive, par exemple)<sup>9</sup>.
- À l'opposé, la British Thyroid Association recommande une dose courante de 100 mCi d'iode radioactif (et des doses inférieures dans le cadre d'une étude)<sup>12</sup>.
- La European Thyroid Cancer Task Force recommande des doses variables selon le stade de la maladie<sup>10</sup>.

Il en résulte un manque de consensus concernant la dose optimale relative à l'ATRIR entre les organismes sous-spécialistes de la thyroïde et du cancer.

Aucun essai contrôlé, randomisé à long terme n'a examiné le taux de récurrence ou de mortalité associé au cancer thyroïdien et à l'utilisation d'une ATRIR à faible dose comparativement à une ATRIR à dose massive. Les avantages théoriques d'une ablation à faible dose comprennent un risque potentiellement inférieur d'effets secondaires dus à la radiation et le traitement des patients externes (dans les institutions où des doses supérieures à 29,9 mCi sont administrées aux patients hospitalisés). L'efficacité à court terme d'une ATRIR à faible dose unique (environ 30 mCi) a été comparée à une ATRIR à dose unique supérieure (~ 75 à 100 mCi) pour obtenir l'ablation complète (absorption thyroïdienne aux balayages de l'iode 131) lors d'un réexamen systématique et d'une méta-analyse<sup>17</sup>. Ce réexamen était limité, car les auteurs ont choisi de combiner des données tirées d'essais contrôlés randomisés et des données provenant d'études de cohortes<sup>17</sup>. Les auteurs ont découvert que le taux d'échec moyen d'une faible dose unique d'ATRIR à l'obtention d'une ablation complète était de 46 %<sup>17</sup>. Le risque relatif d'échec était de 27 % inférieur avec une dose élevée d'ATRIR comparativement à une faible dose<sup>17</sup>. Cependant, lors des analyses de sensibilité dans lesquelles des données d'essais contrôlés randomisés ont été étudiées séparément des données provenant d'études par observation, un avantage statistiquement significatif de l'ablation à dose élevée n'a été observé que lors de l'analyse des données groupées provenant des études par observation<sup>17</sup>.

Par la suite, Bal *et al* ont fait état des résultats d'un essai contrôlé mené auprès de 565 patients à qui l'on administrait au hasard huit différentes doses d'ATRIR, ces doses variant de 5 mCi à 50 mCi (par paliers de 5 mCi)<sup>18</sup>. Cette étude se voulait une étude d'équivalence, et les données afférentes à 509 patients ont fait l'objet d'une analyse de protocole<sup>18</sup>. Dans le cadre de cette étude, le taux d'ablations réussies était nettement supérieur chez les patients traités au moyen de doses d'iode radioactif supérieures à 25 mCi (81,6 %) comparativement à ceux ayant reçu de plus faibles doses (61,8 %)<sup>18</sup>. Il n'a pas été clairement déterminé si la comparaison à une dose-seuil de 25 mCi avait été planifiée *a priori* dans l'étude comme une analyse primaire ou s'il s'agissait d'une comparaison secondaire ultérieure, car des comparaisons multiples ont été effectuées. La dose minimum optimale pour l'ablation réussie du tissu résiduel demeure donc diffuse. De plus, nous ne savons pas dans quelle mesure des doses répétées d'iode 131 nécessaires à l'obtention d'une ablation initialement infructueuse ont un effet sur l'évolution du CTBD ou sur la qualité de vie à long terme.

### Stimulation par thyrotropine pour l'ATRIR

Une stimulation par thyrotropine est nécessaire pour préparer l'ATRIR. Cette stimulation est effectuée de manière endogène par la suppression de l'hormone thyroïdienne ou de manière exogène au moyen de thyrotropine humaine recombinante (rhTSH). La suppression de l'hormone thyroïdienne a traditionnellement été recommandée avant l'ablation du tissu résiduel<sup>8,10,12</sup>. Plus récemment, l'administration de rhTSH avant l'ATRIR a été suggérée comme une alternative à la suppression de l'hormone thyroïdienne<sup>8,10</sup>. Une restriction en iode alimentaire pendant plusieurs semaines avant l'ATRIR était aussi traditionnellement recommandée<sup>8,10</sup>.

Les avantages associés à l'utilisation de rhTSH avant l'ablation du tissu résiduel comprennent l'évitement de l'hypothyroïdisme clinique et des défaillances cognitives, psychologiques et physiques qui y sont associées, ou des complications de conditions co-morbides<sup>19</sup>. Plusieurs études unicentriques, comparatives par observation<sup>20-22</sup> et un essai multicentrique contrôlé, randomisé<sup>23</sup> ont étudié l'utilisation de rhTSH dans la préparation à l'ATRIR. Ces études n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe soumis à la suppression de l'hormone thyroïdienne et le groupe soumis à la rhTSH lors du balayage corporel de suivi de l'iode 131; le protocole concernant la rhTSH comprenait l'injection intramusculaire d'une dose de 0,9 mg pendant deux jours consécutifs, suivie, 24 heures plus tard, par l'administration thérapeutique d'iode 131<sup>21-23</sup>. Les doses d'iode 131 administrées après la rhTSH variaient de doses fixes de 30 mCi<sup>20,21</sup> ou de 100 mCi<sup>23</sup> à des doses variables déterminées par dosimétrie<sup>22</sup>.

Lors de l'essai ouvert, multicentrique, contrôlé, randomisé comparant l'utilisation de rhTSH et la suppression de l'hormone thyroïdienne avant l'ATRIR, 100 mCi d'iode 131 étaient administrés 24 heures après la deuxième injection de rhTSH, ce qui a donné lieu à un taux d'ablation fructueuse de 100 % dans les deux groupes (28 patients étaient soumis au hasard à la suppression de l'hormone thyroïdienne et 32 patients, à la rhTSH)<sup>23</sup>. Ce taux de 100 % d'ablation du tissu résiduel est supérieur aux résultats observés dans la plupart des études antérieures utilisant une activité d'iode 131 similaire après la suppression de l'hormone thyroïdienne<sup>17</sup>. La qualité de vie associée à la santé au moment de l'ablation était un résultat secondaire étudié dans le cadre de cet essai; des résultats inférieurs ont été observés au moyen des échelles de Billewicz et SF-36 dans plusieurs domaines dans le groupe soumis à la suppression de l'hormone thyroïdienne<sup>23</sup>. Une autre analyse secondaire examinait la cinétique de l'iode 131; l'activité de l'iode 131 s'est révélée inférieure dans le sang des patients qui recevaient de la rhTSH comparativement au groupe soumis à la suppression de l'hormone thyroïdienne<sup>23</sup>. Les auteurs de cet essai ont conclu que des taux comparables d'ablation du tissu résiduel pourraient être obtenus avec 100 mCi d'iode 131 chez des patients préalablement traités au moyen de rhTSH plutôt que par suppression de l'hormone thyroïdienne, et qu'une meilleure qualité de vie est maintenue (au moment de la procédure) avec une exposition moindre à la radiation<sup>23</sup>. Il n'existe actuellement aucun essai contrôlé, randomisé et à long terme comparant les résultats à long terme associés au cancer thyroïdien, la qualité de vie à long terme, ou les effets secondaires à long terme associés à l'administration d'iode 131 chez des patients préalablement traités au moyen de rhTSH comparativement à ceux traités par suppression de l'hormone thyroïdienne en préparation à l'ATRIR.

### Les effets secondaires à court et long terme de l'iode 131 et de la préparation associée à l'ablation du tissu résiduel

Les effets secondaires du traitement à l'iode 131 sont généralement proportionnels à la dose administrée et comprennent des effets aigus et à long terme. Certains effets secondaires aigus provoqués par l'iode 131 (dans la semaine ou les deux semaines suivant le traitement) sont causés par une inflammation aiguë ou par une destruction

tissulaire et peuvent comprendre : cervicalgie (dans la région du lit thyroïdien)<sup>24</sup>, glandes salivaires douloureuses<sup>24,25</sup>, sécheresse buccale<sup>24</sup>, altération du goût<sup>24</sup>, douleur abdominale (due à une gastrite par radiation)<sup>24</sup>, et irritation vésicale (due à une cystite par radiation)<sup>12</sup>. L'altération du goût et la fonction salivaire peuvent persister pendant divers laps de temps. Certains patients peuvent éprouver des nausées aiguës après l'administration d'iode 131, et éventuellement une forme de maladie des rayons<sup>24</sup>. Le traitement à l'iode 131 a également été associé à des défaillances passagères de la fonction gonadique chez les hommes<sup>26</sup> et chez les femmes<sup>27,28</sup>. Le taux de fausses-couches rapporté s'élève à autant que 40 % chez les femmes qui sont devenues enceintes dans l'année suivant l'administration d'iode 131<sup>29</sup>. Des anomalies en matière de numération globulaire ont également été observées dans une petite proportion de patients traités au moyen des doses d'iode 131 propres à l'ablation, bien que ces anomalies n'aient été considérées cliniquement significatives que dans ~1 % des cas<sup>30</sup>.

Compte tenu des effets secondaires à court terme associés à l'administration thérapeutique d'iode 131, les symptômes associés à la préparation par suppression de l'hormone thyroïdienne et les inconvénients attachés à un régime faible en iode devraient également être pris en considération. Des symptômes d'hypothyroïdisme sont prévisibles au moment de l'ablation et peuvent comprendre : fatigue, crampes musculaires, œdème, constipation, changements d'humeur, gain pondéral et changements cognitifs. L'utilisation de rhTSH permet d'éviter les symptômes d'hypothyroïdisme<sup>23</sup>. Un régime à faible teneur en iode pendant plusieurs semaines avant l'ablation est souvent conseillé afin d'améliorer l'efficacité de ladite ablation<sup>8,10,31</sup>. Certains patients peuvent trouver ce régime inconfortable et impropre. Lors d'une étude rétrospective menée aux Pays-Bas, le taux de succès pour l'ablation a atteint 65 % chez des patients soumis à un régime à faible teneur en iode, comparativement à 48 % chez des patients non soumis à un tel régime<sup>32</sup>. La rigueur d'un régime à faible teneur en iode a toutefois été mise en question, compte tenu de l'apport en iode alimentaire relativement faible en Amérique du Nord<sup>33</sup>.

Une importante considération dans l'utilisation d'iode 131 est le risque de malignités secondaires, y compris de tumeurs solides et de leucémie<sup>34</sup>. Rubino *et al* ont groupé les données d'une cohorte de 6 841 patients atteints de cancer thyroïdien en Suède, en Italie et en France, et dont le cancer a été diagnostiqué entre 1934 et 1995 (âge moyen : 44 ans au moment du diagnostic)<sup>34</sup>. Comparativement à la population européenne globale, un risque absolu excédentaire de 14,4 cancers solides et de 0,8 leucémies par GBq (27 mCi) d'iode 131 et par 100 000 années-personnes de suivi a été observé<sup>34</sup>. Une relation a également été remarquée entre l'administration d'iode 131 et l'occurrence de cancers des os et des tissus mous, colorectal et des glandes salivaires<sup>34</sup>. Dans cette étude, l'intervalle moyen entre le diagnostic de cancer thyroïdien et la malignité secondaire était de 15 ans, et l'âge moyen au moment du diagnostic de malignité secondaire était 64 ans<sup>34</sup>.

Le traitement à l'iode 131 a plusieurs autres conséquences potentielles à long terme. Une pan-myélopathie à long terme a été observée lors de certaines biopsies de la moelle osseuse de survivants au cancer thyroïdien qui avaient reçu de l'iode 131<sup>35</sup>. Les cytopénies à long terme dans le sang périphérique sont largement

proportionnelles à la dose administrée d'iode radioactif<sup>36</sup>. L'infertilité constitue un problème théorique après un traitement à l'iode 131, mais ce risque n'est pas jugé supérieur au risque qui existe dans la population en général, tant chez les femmes que chez les hommes<sup>26,29,37-40</sup>. Le risque d'anomalies congénitales chez les enfants de survivants au cancer thyroïdien ayant reçu de l'iode 131 avant la conception n'est généralement pas considéré comme supérieur au risque qui existe dans la population en général<sup>29,37-39</sup>, bien qu'un risque accru d'anomalies congénitales ait été suggéré dans une petite étude<sup>41</sup>.

La diminution à long terme du taux de salivation et la xérostomie conséquente pourraient aussi être une complication à long terme du traitement à l'iode 131<sup>42,43</sup>. L'effet de l'iode 131 sur la fonction des glandes salivaires est proportionnel à la dose administrée<sup>44</sup>. L'obstruction du canal lacrymo-nasal a été observée comme une complication à long terme du traitement à l'iode 131<sup>45</sup>. Le risque accru d'obstruction de l'écoulement lacrymo-nasal après un traitement à l'iode 131 pourrait être expliqué en partie par l'expression connue du symport sodium-iode dans le sac lacrymal et le canal lacrymo-nasal<sup>46</sup>.

## Conclusion

L'actuelle épidémiologie du cancer thyroïdien bien différencié reflète le fait que de plus nombreux cas sont diagnostiqués à un stade plus précoce. La plupart des patients chez qui on diagnostique un cancer thyroïdien à un stade précoce risquent peu de mourir de cette maladie; une prise en considération minutieuse des traitements, tels que l'ablation à l'iode 131, est donc nécessaire pour équilibrer les risques et avantages potentiels. Bien que l'utilisation d'une ATRIR puisse faciliter le suivi au moyen de paradigmes sensibles (intégration d'analyses du taux de thyroglobuline stimulée), nous ne savons pas si de telles stratégies améliorent à long terme les résultats associés au cancer thyroïdien et la qualité de vie chez la plupart des patients à faible risque atteints d'un tel cancer. De nouvelles études prospectives, incluant idéalement des essais contrôlés randomisés, sont nécessaires afin de mieux définir le rôle des interventions thérapeutiques actuelles et futures concernant cette maladie. En l'absence de tels essais, il semble raisonnable pour les médecins et les patients de prendre en considération les actuelles recommandations relatives aux pratiques cliniques existantes, tout en admettant l'incertitude des données d'observation sur lesquelles elles reposent largement et la variabilité des recommandations émises par divers organismes. Dans de récentes recommandations relatives à la pratique clinique, comme celles de l'Institut national du cancer, l'ATRIR n'est plus considérée comme une exigence routinière pour l'ensemble des patients à faible risque<sup>9</sup>. Dans de nombreux cas de CTBD, l'ATRIR ou une surveillance étroite sans ATRIR peuvent par conséquent être considérées comme des options raisonnables. De plus, si l'ATRIR est prise en considération, la dose optimale n'est toujours pas clairement définie. Ces problèmes sont authentifiés dans le cas présenté en exemple pour lequel il n'existe aucune réponse purement correcte aux questions posées.

---

*Anna M. Sawka, MD, PhD, FRCPC est professeure adjointe à la division d'endocrinologie de la faculté de médecine de l'University Health Network et de l'université de Toronto, Toronto (Ontario).*

---

## Références

1. Canadian Cancer Society, National Cancer Institute of Canada, Statistics Canada, Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics 2006. Website: [http://www.cancer.ca/vgn/images/portals/cit\\_86751114/31/21/935505792wc\\_2006\\_stats\\_en.pdf](http://www.cancer.ca/vgn/images/portals/cit_86751114/31/21/935505792wc_2006_stats_en.pdf). Accessed July 23, 2006.
2. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94(10):2766-2792.
3. Davies L, Welch HG. 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA* 2006; 295:2164-2167.
4. Park SH, Suh EH, Chi JG. A histopathologic study on 1,095 surgically resected thyroid specimens. *Jpn J Clin Oncol* 1988;18(4):297-302.
5. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997;79(12):2414-2423.
6. Eustatia-Rutten CFA, Corsmitt EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313-319.
7. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113:241-260.
8. Copper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. 2006 Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109-142.
9. National Cancer Institute. Thyroid Cancer (PDQ): Treatment. 2006. Website: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/healthprofessional/allpages>. Accessed July 23, 2006.
10. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J of Endo* 2006;154: 787-803.
11. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, American Association of Endocrine Surgeons. AAACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001; 7(3):202-220.
12. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. 2002 Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Website: <http://www.british-thyroid-association.org>. Accessed July 23, 2006.
13. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(1):333-339.
14. Sawka AM, Thepamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3668-3676.
15. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single Canadian institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63: 418-427.
16. Mazzaferri E. Editorial: A randomized trial of remnant ablation – in search of an impossible dream? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3662-3664.
17. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(6):765-773.
18. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: A randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1666-1673.
19. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:49-64.
20. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4063-4068.
21. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnant ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4110-4115.
22. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002;43:1482-1488.
23. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):926-932.
24. Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 1996;21(10):780-782.
25. Rosario PW, Maia FF, Barroso A, Padrao EL, Rezende L, Purisch S. Sialoadenitis following ablative therapy with high doses of radioiodine for treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(2):310-314.
26. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-758.
27. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(1):186-190.
28. Souza Rosario PW, Alvarenga FT, Villas-Boas Fagundes AS, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol* 2005; 113(6):331-333.
29. Schlumberger M, de Vathaire F, Ceccarelli C, et al. Exposure to radioactive iodine-<sup>131</sup> for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37(4):606-612.
30. Grunwald F, Schomburg A, Menzel C, et al. Changes in the blood picture after radioiodine therapy of thyroid cancer. *Med Klin (Munich)* 1994; 89(10):522-528.
31. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, et al. Low iodine diet in 131I ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983;8(3):123-126.
32. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodine diet on postsurgical radioiodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):428-435.
33. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11(8):749-755.
34. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-1644.
35. Gunter HH, Schober O, Schwarzrock R, Hundeshagen H. Long-term hematologic changes caused by radioiodine treatment of thyroid cancer. II. Bone marrow changes including leukemia. *Strahlenther Onkol* 1987; 163(7):475-485.
36. Schober O, Gunter HH, Schwarzrock R, Hundeshagen H. Long-term hematologic changes caused by radioiodine treatment of thyroid cancer. I. Peripheral blood changes. *Strahlenther Onkol* 1987;163(7):464-474.
37. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. <sup>131</sup>Iodine thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol* 1994;1(2):128-131.
38. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59(4):992-1000.
39. Vini L, Hyer S, Al Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78(916):92-93.
40. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36(1):21-27.
41. Ayala C, Navarro E, Rodriguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R. Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1998;8(11):1009-1011.
42. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13(3): 265-271.
43. Laupa MS, Toth BB, Keene HJ, Sellin RV. Effect of radioactive iodine therapy on alivary flow rates and oral *Streptococcus mutans* prevalence in patients with thyroid cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(3): 312-317.
44. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002; 27(11):767-771.
45. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, Foster JA, Jhiang SM, Kloos RT. Nasolacrimal obstruction secondary to <sup>131</sup>I therapy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004;20(2):126-129.
46. Morgenstern KE, Vadysirisack DD, Zhang Z, et al. Expression of sodium iodine symporter in the lacrimal drainage system: implication for the mechanism underlying nasolacrimal duct obstruction in I(131)-treated patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005;21(5):337-344.

## Réunion scientifique à venir

18 au 21 octobre 2006

**Canadian Diabetes Association/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CDA/ESEM) 10<sup>th</sup> Annual Meeting**

Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Ontario

Renseignements : Tél. : 416-408-7082

Site web : [www.diabetes.ca](http://www.diabetes.ca)

*La D<sup>r</sup> Sawka a reçu une bourse de nouveau chercheur des Instituts de recherche en santé du Canada. Elle a déclaré qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# sanofi-aventis

© 2006 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.