D’une recommandation à l’autre en oncologie thyroïdienne : RCP virtuelle. Discussion interactive autour de cas cliniques

Pour la RCP IGR:
Sophie Leboulleux

Département de Médecine Nucléaire et Cancérologie Endocrinienne
Institut Gustave-Roussy
Villejuif
09 Juin 2018

GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

Cas Clinique

- Patiente âgée de 35 ans,
- Echographie cervicale pour douleurs cervicales
- Découverte d'un nodule thyroïdien du lobe droit de 18mm, EU-TIRADS 5, ponctionné, Bethesda 6
- Thyroïdectomie totale avec curage prophylactique central
- Carcinome papillaire classique de 16mm dans le lobe droit, intra-thyroïdien, absence d'invasion vasculaire et 1 foyer de 1mm de carcinome papillaire du lobe gauche
- 1 ganglion métastatique central de 1mm/9 ganglions prélevés, 1N+/9

Examen microscopique

Nodule

Siège : Tiers moyen/tiers inférieur gauche
Type histologique : CARCINOME PAPILLAIRE CLASSIQUE

Encapsulation de la tumeur : absente
Mitoses /2 mm² (grossissement 400) : 1.
Invasion vasculaire : absente.
Extension extrathyroïdienne : absente
Remaniements dans la tumeur : - sclérose- remaniements fibro-inflammatoires et calcifications associant un petit foyer de métaplasie malpighienne.
Absence de nécrose.

Marges de l'exérèse chirurgicale : saines

Carcinome papillaire classique pT1bmN1a
Stade I

Quel Niveau de risque de récidive ?

Quel Niveau de risque de récidive ? Quelle classification ?

- Classification ETA 2006 (Pacini et al. 2006)
- Classification SFE 2008 (Borson-Chazot et al. 2008)
- Classification ATA 2009 (Cooper et al. 2009)
- **Classification ATA 2015 (Haugen et al. 2015)**
- **Classification Française 2017 (Zerdoud et al. 2017)**

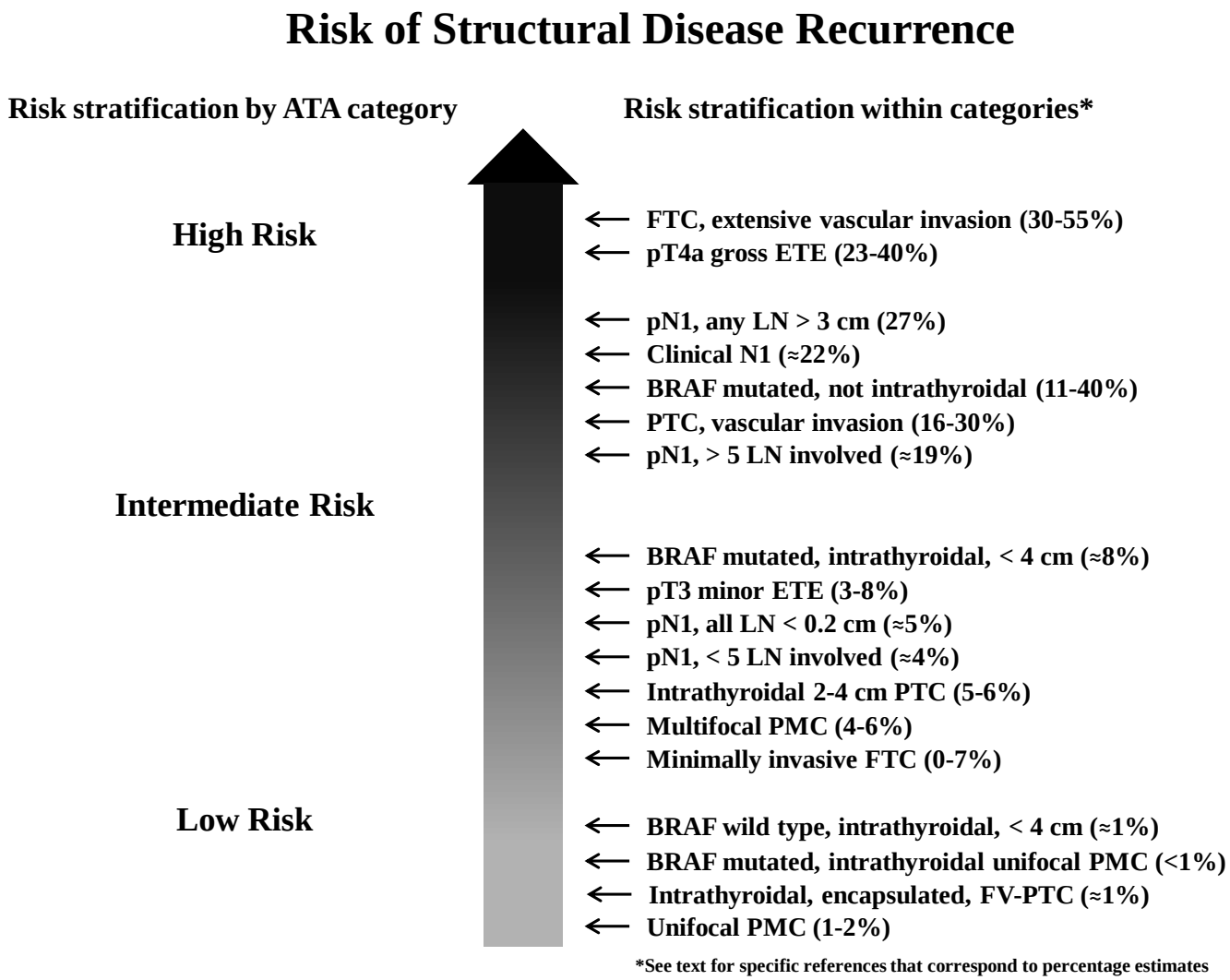
Classifications

Risque de rechute	%
Faible	
Intermédiaire	
Elevé	

Classifications

Risque de rechute	%
Faible	<5%
Intermédiaire	5-20%
Elevé	> 20%

Risque de rechute: ATA 2015



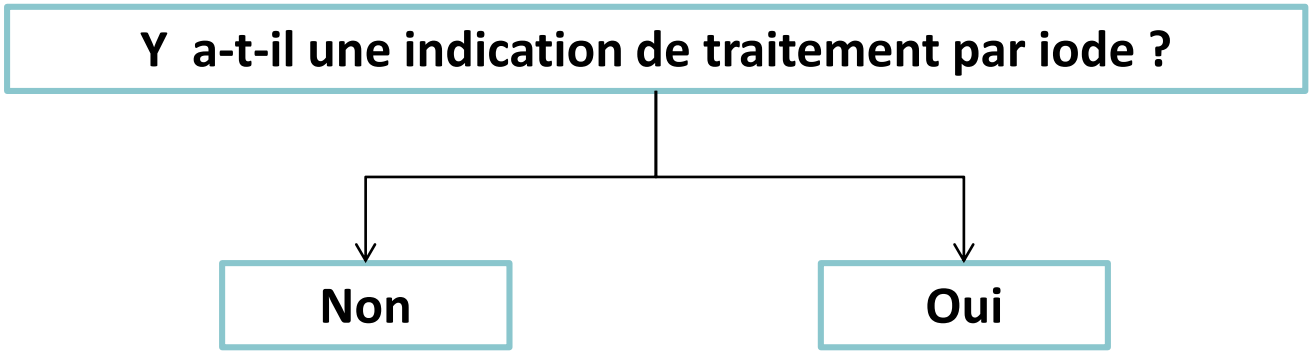
Haugen *et al 2015*

Classification ATA 2015 : risque de rechute

Faible	**Carcinome papillaire de la thyroïde avec les caractéristiques suivantes :** - **pT1-2 N0-x M0** - **et chirurgie R0** - **et absence de sous type histologique agressif (cellules hautes, insulaire…)** - **et absence d'invasion vasculaire à l'histologie** - **et absence de N1 en pré opératoire ou si N1 sur des curages prophylactiques, leur nombre est ≤ 5 et leur taille maximale <0,2mm** - **et si de l'iode est administré, absence de fixation en dehors du lit thyroidien sur la première scintigraphie corps post-ablation** **Carcinome papillaire à variante folliculaire encapsulé pT1-2 et pT3 intra thyroidien** **Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire pT1-2 et pT3 intra thyroidien** **Carcinome folliculaire bien différencié avec invasion vasculaire minime pT1-2 et pT3 intra thyroidien** **Carcinome pT1a uni ou multifocal avec ou sans mutation V600E BRAF**

Haugen *et al 2015*

Question à la RCP?



Question à la RCP?

Y a-t-il une indication de traitement par iode ?

- **Autre option ?**
- **Non**
- **Oui**

Quelle stimulation ?

Sevrage en hormones thyroïdiennes ou TSHrh

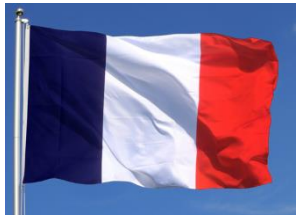
Quelle activité d'iode 131 ?

Faible activité : 30 mCi

Forte activité : 100 mCi

Réponse en clair

ATA risk Staging (TNM)	*Description*	*Body of evidence suggests RAI improves disease-specific survival?*	*Body of evidence suggests RAI improves disease-free survival?*	*Postsurgical RAI indicated?*
ATA low to intermediate risk T1-3 N1a M0,Mx	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider[b]—Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2–3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use.[a] However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<5) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.



Recommendation 2 (R2)

In multifocal pT1a with total lesion size > 1 cm or pT1b, without extrathyroidal extension, N0/Nx, in pT1a with minor extrathyroidal extension (mEET), N0/Nx and in follicular carcinoma without vascular invasion, the use of radioactive iodine is optional.

If ^{131}I therapy is administered, low activity is to be preferred and rhTSH is to be preferred to thyroid hormone withdrawal [22,23]: Strong recommendation, moderate-quality evidence.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 3, 2012 VOL. 366 NO. 18

ESTIMABL

HILO

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

Martin Schlumberger, M.D., Bogdan Catargi, M.D., Ph.D., Isabelle Borget, Pharm.D., Ph.D., Désirée Deandreis, M.D., Slimane Zerdoud, M.D., Boumédiène Bridji, M.D., Ph.D., Stéphane Bardet, M.D., Laurence Leenhardt, M.D., Ph.D., Delphine Bastie, M.D., Claire Schvartz, M.D., Pierre Vera, M.D., Ph.D., Olivier Morel, M.D., Danielle Benisvy, M.D., Claire Bournaud, M.D., Françoise Bonichon, M.D., Catherine Dejax, M.D., Marie-Elisabeth Toubert, M.D., Sophie Leboulleux, M.D., Marcel Ricard, Ph.D., and Ellen Benhamou, M.D., for the Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial*

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

Ujjal Mallick, F.R.C.R., Clive Harmer, F.R.C.P., Beng Yap, F.R.C.P., Jonathan Wadsley, F.R.C.R., Susan Clarke, F.R.C.P., Laura Moss, F.R.C.P., Alice Nicol, Ph.D., Penelope M. Clark, F.R.C.Path., Kate Farnell, R.C.N., Ralph McCready, D.Sc., James Smellie, M.D., Jayne A. Franklyn, F.Med.Sci., Rhys John, F.R.C.Path., Christopher M. Nutting, M.D., Kate Newbold, F.R.C.R., Catherine Lemon, F.R.C.R., Georgina Gerrard, F.R.C.R., Abdel Abdel-Hamid, F.R.C.R., John Hardman, F.R.C.R., Elena Macias, M.D., Tom Roques, F.R.C.R., Stephen Whitaker, M.D., Rengarajan Vijayan, F.R.C.R., Pablo Alvarez, M.Sc., Sandy Beare, Ph.D., Sharon Forsyth, B.Sc., Latha Kadalayil, Ph.D., and Allan Hackshaw, M.Sc.

Objective

Comparison of 2 methods of TSH stimulation and 2 activities of radioiodine ablation (RAI) in a 2×2 factorial design

	I-131 activity	
TSH stimulation method	**1.1 GBq**	**3.7 GBq**
rhTSH	**1.1 GBq + rhTSH**	**3.7 GBq + rhTSH**
Thyroid Hormone Withdrawal (THW)	**1.1 GBq + THW**	**3.7 GBq + THW**

ESTIMABL Primary clinical endpoint

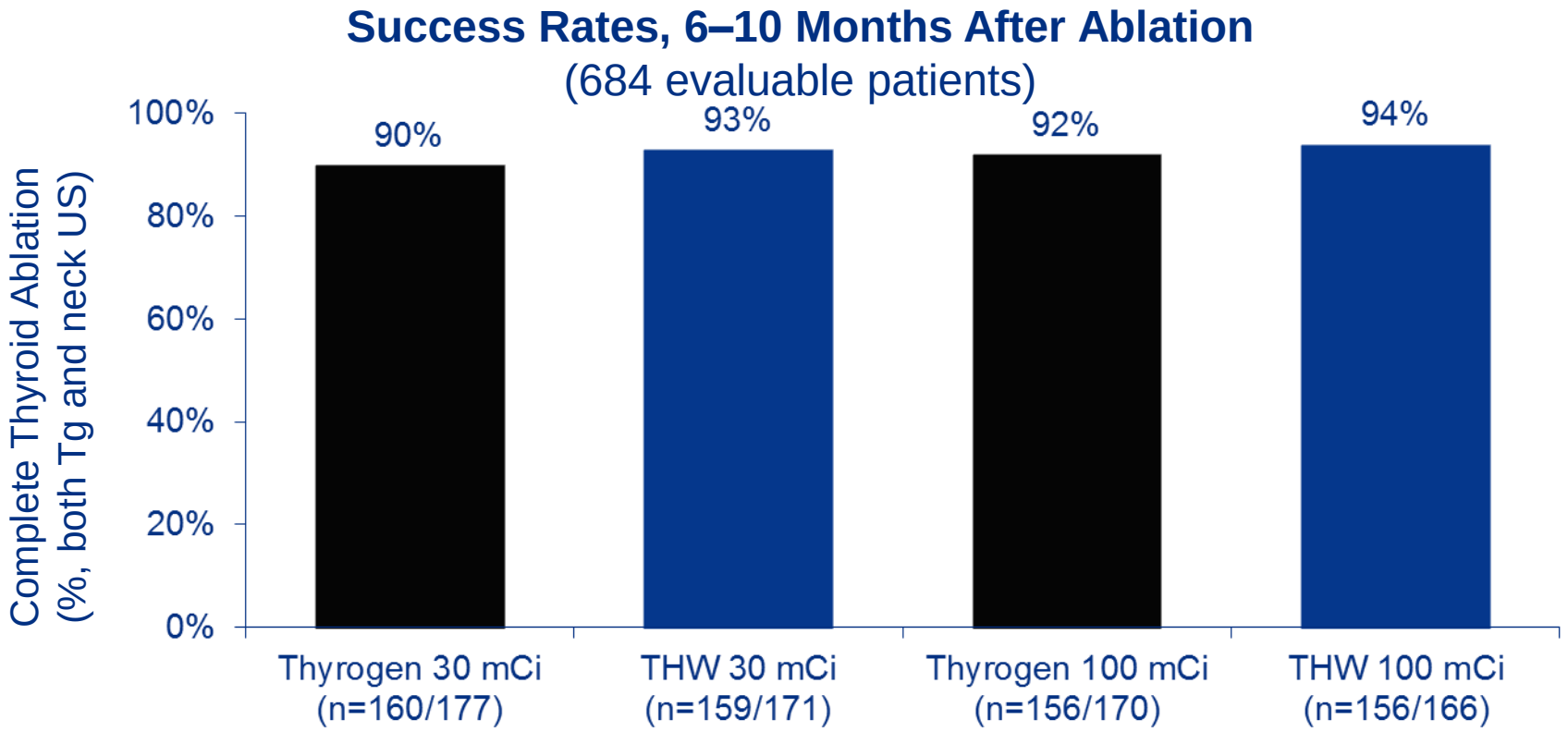
Thyroid ablation rate at 6-10 months, assessed by:

- Neck-US + rhTSH-stimulated Tg determination
- Whole-body scan (WBS) in patients with Tg antibodies

ESTIMABL Secondary endpoints

- Hypothyroidism
- Adverse Event
- Quality of life

Ablation success with rhTSH vs THW / 30 mCi vs 100 mCi



Schlumberger M et al. 2012

Results

	ESTIMABL	HILO
n patients randomized	752	438
pT1N0, pT1Nx and pT2N0	81%	54%
Pre ablation Tg/TSH	≤ 1 ng/mL in 43%	< 2 ng/mL in 28%
Definition of a successful ablation 6-12 months after ablation	Neck US **&** Tg/rhTSH ≤ 1 ng/mL	Dc WBS **and/or** Tg/TSH < 2 ng/mL
% of persistent disease (WBS/neck US)	4%	nd
% Complete Ablation	**92%**	**87%**
Non inferiority rhTSH vs THW	**Yes**	**Yes**
Non inferiority 1.1GBq vs 3.7 GBq	**Yes**	**Yes**

rhTSH: EMA approval (2006, 2010 and 2012)

Thyrogen is indicated for pre-therapeutic stimulation in combination with a range of 30 mCi (1.1 GBq) to 100 mCi (3.7 GBq) radioiodine for ablation of thyroid tissue remnants in patients who have undergone a total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer and who do not have evidence of distant metastatic thyroid cancer

rhTSH: FDA approval (2007, 2014)

Thyrogen is indicated for use as an adjunctive treatment for radioiodine ablation of thyroid tissue remnants in patients who have undergone a total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer and who do not have evidence of distant metastatic thyroid cancer.

ESTIMABL : Suivi à long terme

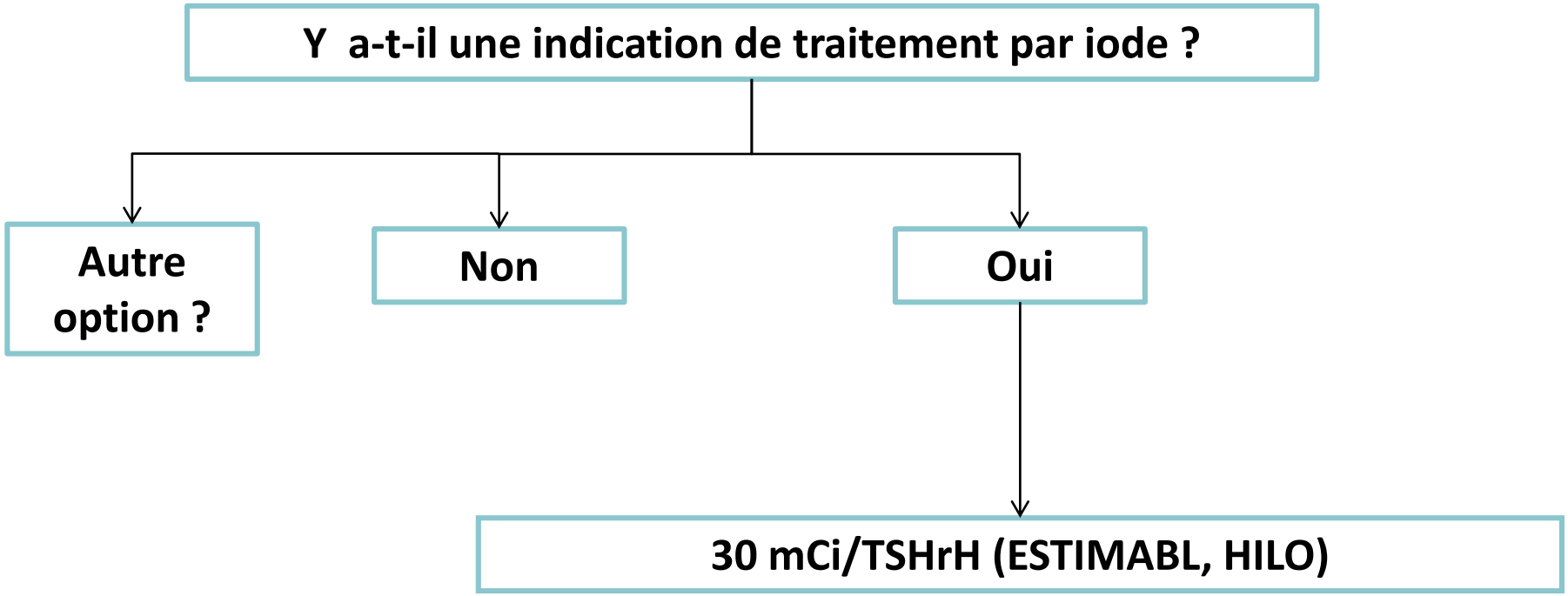
752 patients inclus
26 (3%) non suivis : (11 consentements retirés, 3 perdus de vue, 12 violations de protocole)
726 patients suivis : suivi médian de 5,4 années
0 DC par cancer de la thyroïde
11 maladie persistante (structurelle ou élévation de la Tg ou Ac anti Tg) au dernier suivi (1,5%)

	TSH rh 30 mCi	**TSHrh 100 Mci**	**Sevrage 30 mCI**	**Sevrage 100 mCi**
N	185	182	178	181
Maladie persistante	5	2	1	3

A long terme, pas plus de rechute/maladie persistante dans le groupe 30mCi/TSHrh

Schlumberger et al. 2018

Question à la RCP?



Low risk patients: no effect of RAI ablation on Disease free survival
A multicentric observationnal study

589 stage I patients

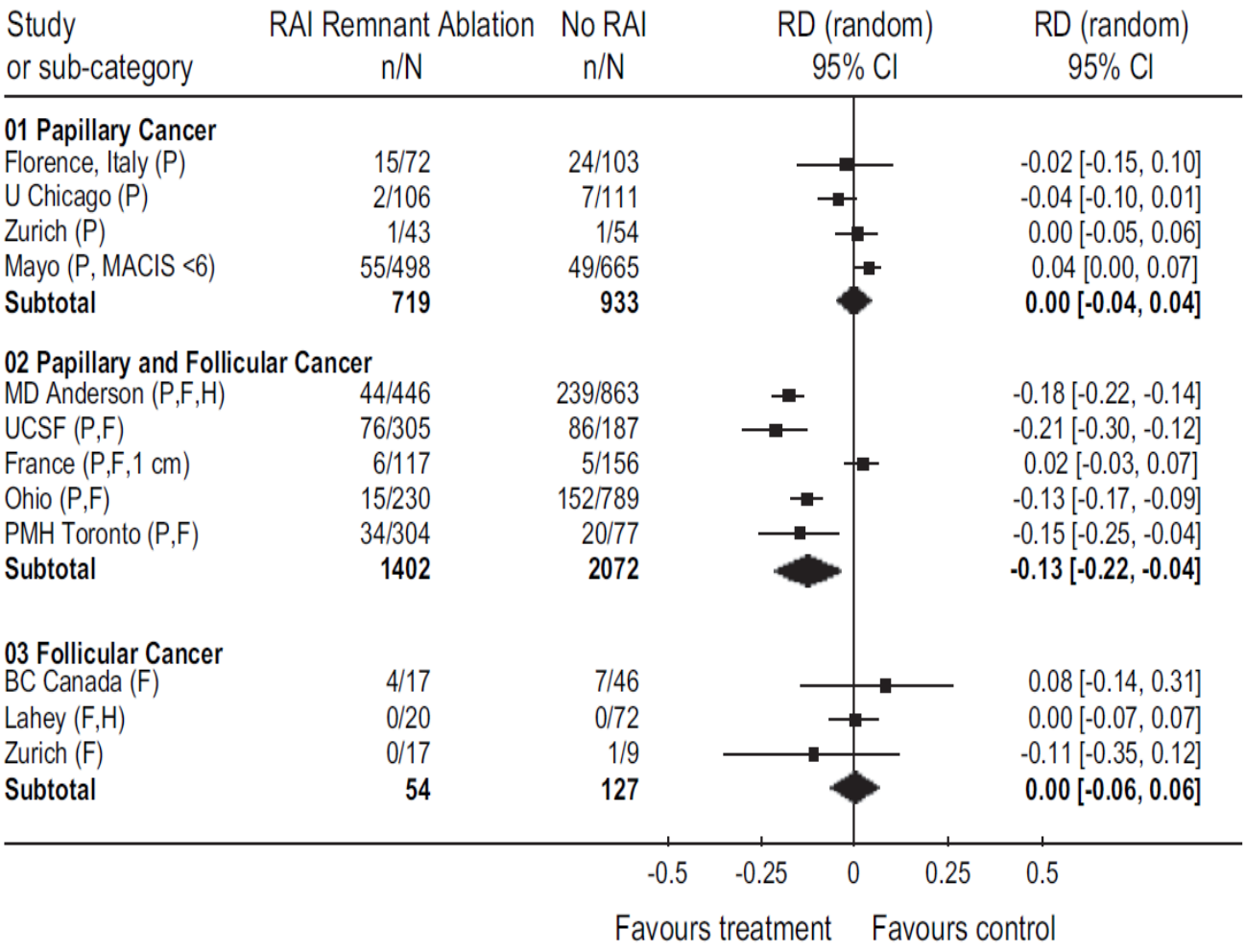
TABLE 5. PROPENSITY SCORE ANALYSIS OF RAI (RADIOACTIVE IODINE-131) THERAPY FOR REGISTRY STAGE I PATIENTS, OVERALL COHORT

Propensity Stratum for adjuvant RAI (1 = lowest likelihood, 5 = highest likelihood)	*Adjuvant RAI*			*No adjuvant RAI*					
	N	*% of stratum*	*5 yr DFS, %*	*N*	*% of stratum*	*5 yr DFS, %*	*RR*	*95% CI*	*p*
1	35	18%	92%	164	82%	95%	0.61	0.25–1.67	0.3
2	88	44%	86%	111	56%	94%	0.66	0.37–1.15	0.15
3	175	77%	92%	53	23%	88%	1.22	0.63–2.13	0.53
4	124	85%	89%	22	15%	100%	0.0008	*	0.12
5	167	88%	78%	23	12%	86%	0.83	0.33–1.52	0.59

RR = risk ratio for outcome, no adjuvant RAI/adjuvant RAI. RR > 1 indicates a better outcome associated with adjuvant RAI. * = lower limit of 95% CI approaches 0.

Jonklaas et al 2006

Metaanalysis : no effect of RAI ablation on on progression free survival



Sawka et al. 2008

Low risk patients: no effect of RAI ablation on overall survival or on progression free survival (RS)

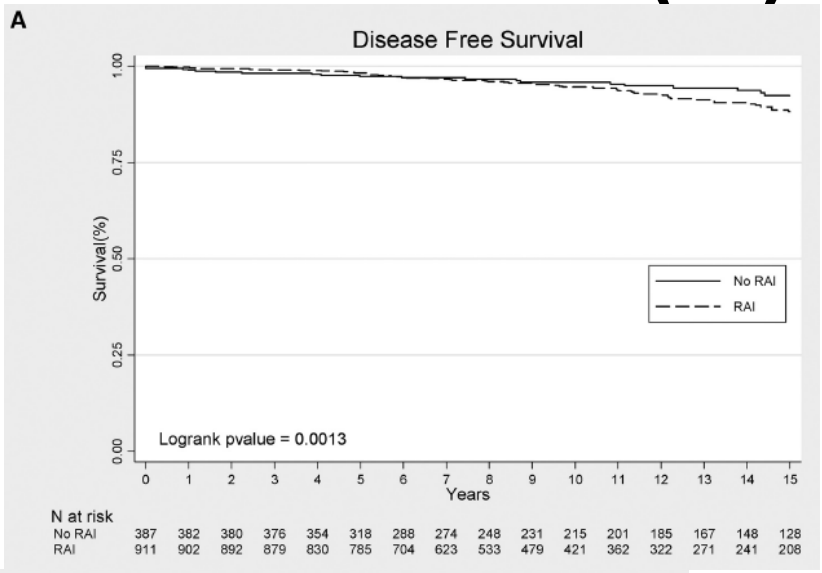
Retrospective bicentric study

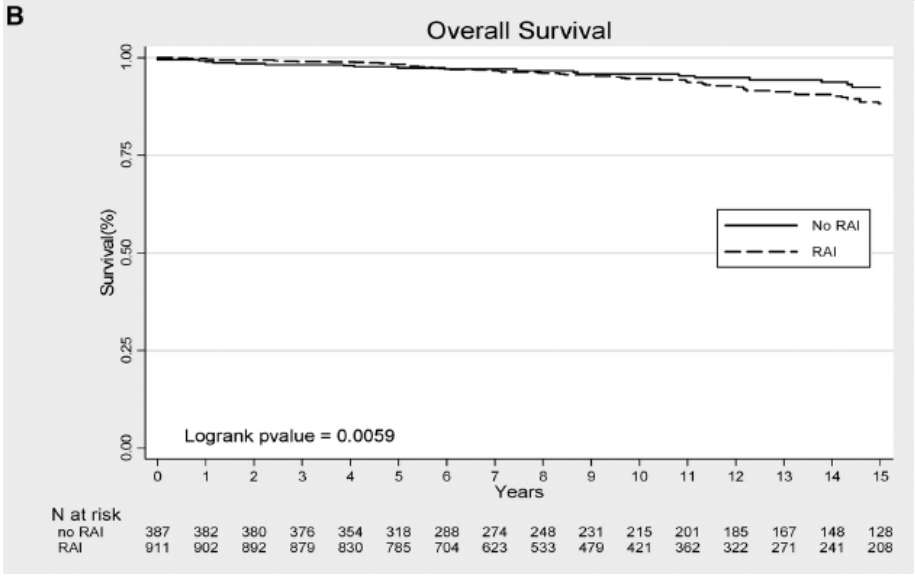
1298 low risk patients (pT1am, pT1b, pT2, N0/x, M0/x) / **Median follow-up: 10.3 years**

Recurrence rate : **1.5%**

Overall 10-year survival rate : 95%

Two independant prognostic factors : age and sex





Schvartz et al, JCEM 2012

Peut-on sélectionner les patients sur l'écho et la Tg post-op?

Risk of persistent disease in case of postoperative Tg level <1 ng/mL

	n	Study design	ATA risk	Tg (ng/mL)	Persistent disease	Abnormal RAI WBS	Abnormal Neck US
Rosario 2010	132	Retrospec.	Low	Stimulated Tg <1 ng/mL	**0%**	0	0
Giovanella 2008	63	Retrospec.	Low	Tg/T4 < 0.2 ng/mL	**0%**	0	0
Nascimento 2011	242	Retrospec.	Low and intermediate	Stimulated Tg <1 ng/mL	**3%**	2.9%	0.1%
Matrone 2017	437	Retrospec.	Low and intermediate	Tg/T4 <1 ng/mL	**3.6%**	1.6%	2.1%
	150		Low and intermediate	Tg/T4 <0.1 ng/mL	**0.7%**	0	0.7%

ESTIMABL Suivi : risque d'évènements selon la Tg à l'ablation

		Structural disease at ablation	Incomplete ablation	Persistent abnormalities at last follow-up
	n			
Tg/TSH ≤ 5 ng/mL	572	2% (11)	4% (21)	0.6% (3)
Tg/TSH 5-10 ng/mL	62	3% (2)	10% (6)	3% (2)

Risque d'anomalies au dernier suivi corrélé : Tg/TSH, anomalies structurelles à l'ablation et au bilan 6-12 mois

Schlumberger et al. 2018

ESTIMABL Suivi : risque d'évènements selon la Tg à l'ablation

		Structural disease at ablation	Incomplete ablation	Persistent abnormalities at last follow-up
	n			
Tg/TSH ≤ 5 ng/mL	572	2% (11)	4% (21)	0.6% (3)
Tg/TSH 5-10 ng/mL	62	3% (2)	10% (6)	3% (2)
Tg/TSH > 10 ng/mL	**55**	**11%** (6)	**25%** (14)	**5** (9%)

Risque d'anomalies au dernier suivi corrélé : Tg/TSH, anomalies structurelles à l'ablation et au bilan 6-12 mois

Schlumberger et al. 2018

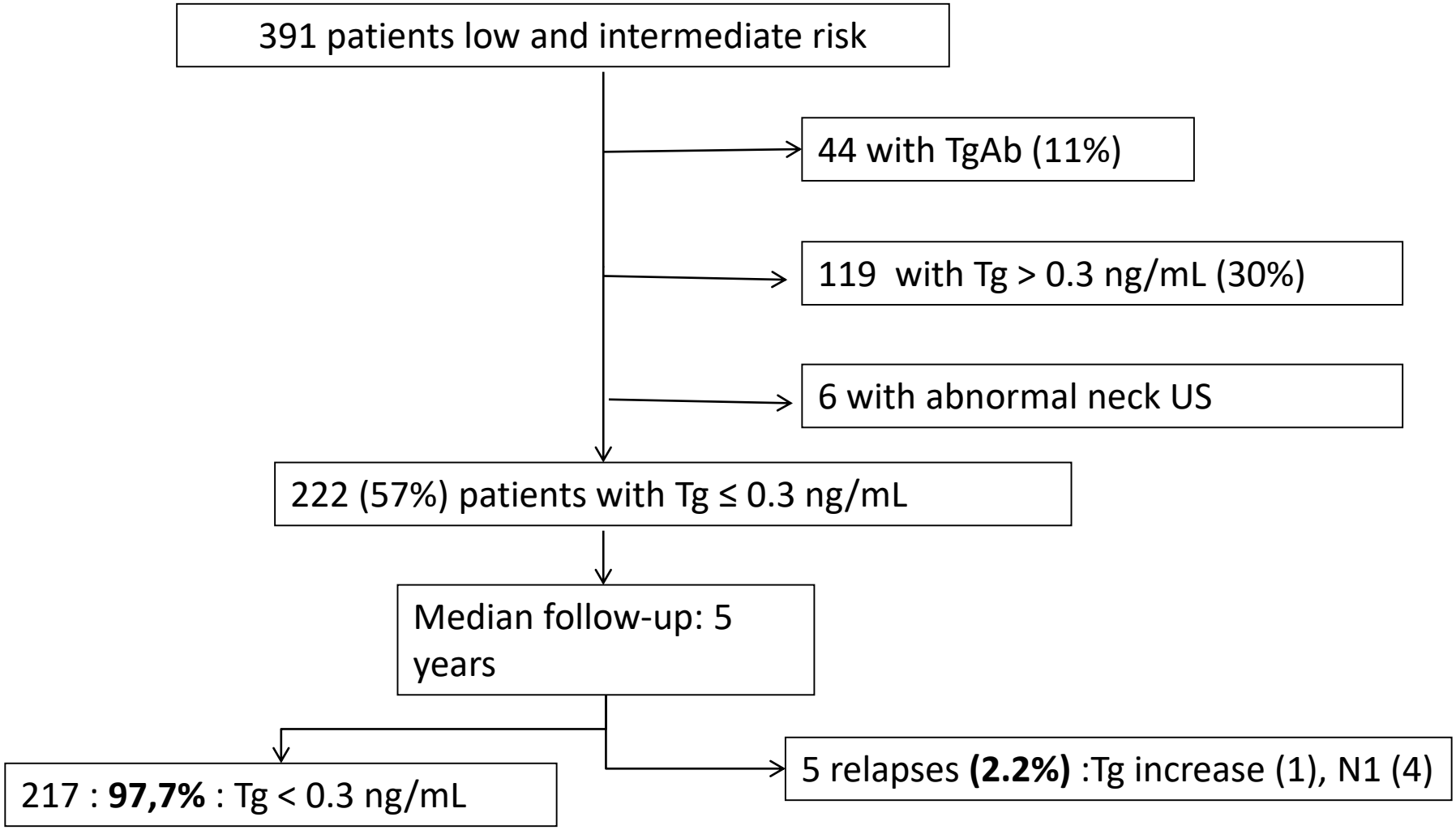
ESTIMABL Suivi : risque d'évènements selon la Tg à l'ablation

		Structural disease at ablation	Incomplete ablation	Persistent abnormalities at last follow-up
	n			
Tg/TSH ≤ 5 ng/mL	572	2% (11)	4% (21)	0.6% (3)
Tg/TSH 5-10 ng/mL	62	3% (2)	10% (6)	3% (2)
Tg/TSH > 10 ng/mL	**55**	**11%** (6)	**25%** (14)	**5** (9%)
TgAb	77	8% (6)	9% (7)	1% (1)
Tg missing	11	2	5	

Risque d'anomalies au dernier suivi corrélé : Tg/TSH, anomalies structurelles à l'ablation et au bilan 6-12 mois

Schlumberger et al. 2018

Recurrence rate in the absence of RAI treatment in patients with postoperative Tg level ≤ 0.3 ng/mL



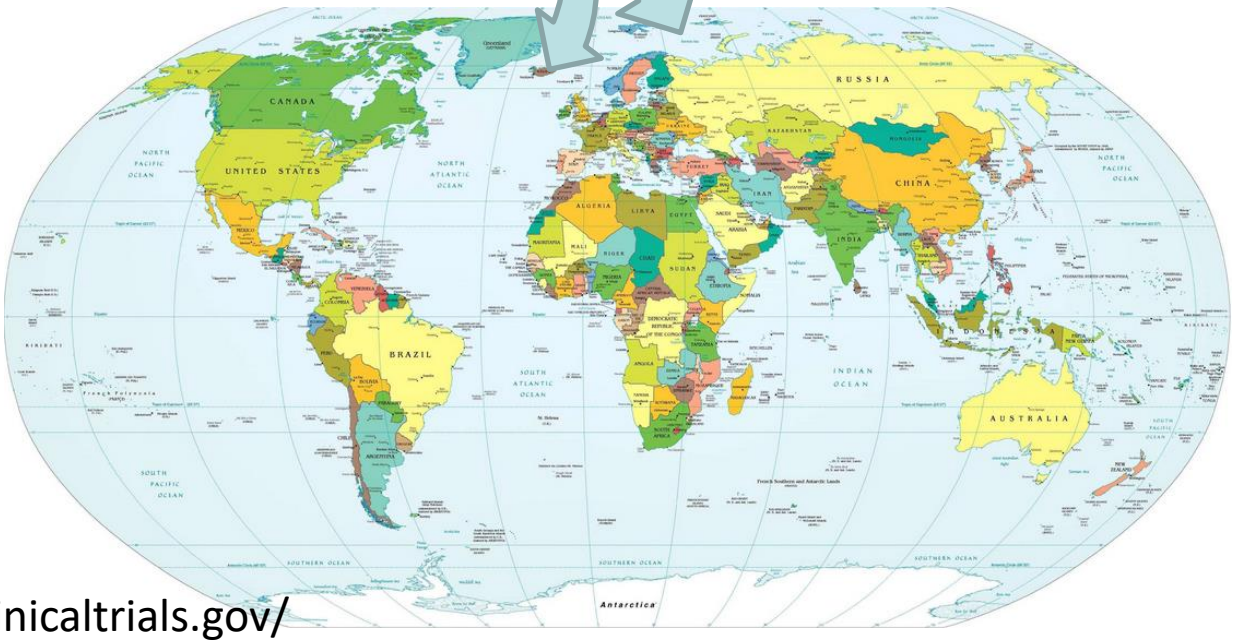
Mourao 2016

RAI treatment : prospective randomized studies recruiting

UK : IoN
RAI : 1,1 GBq vs follow-up

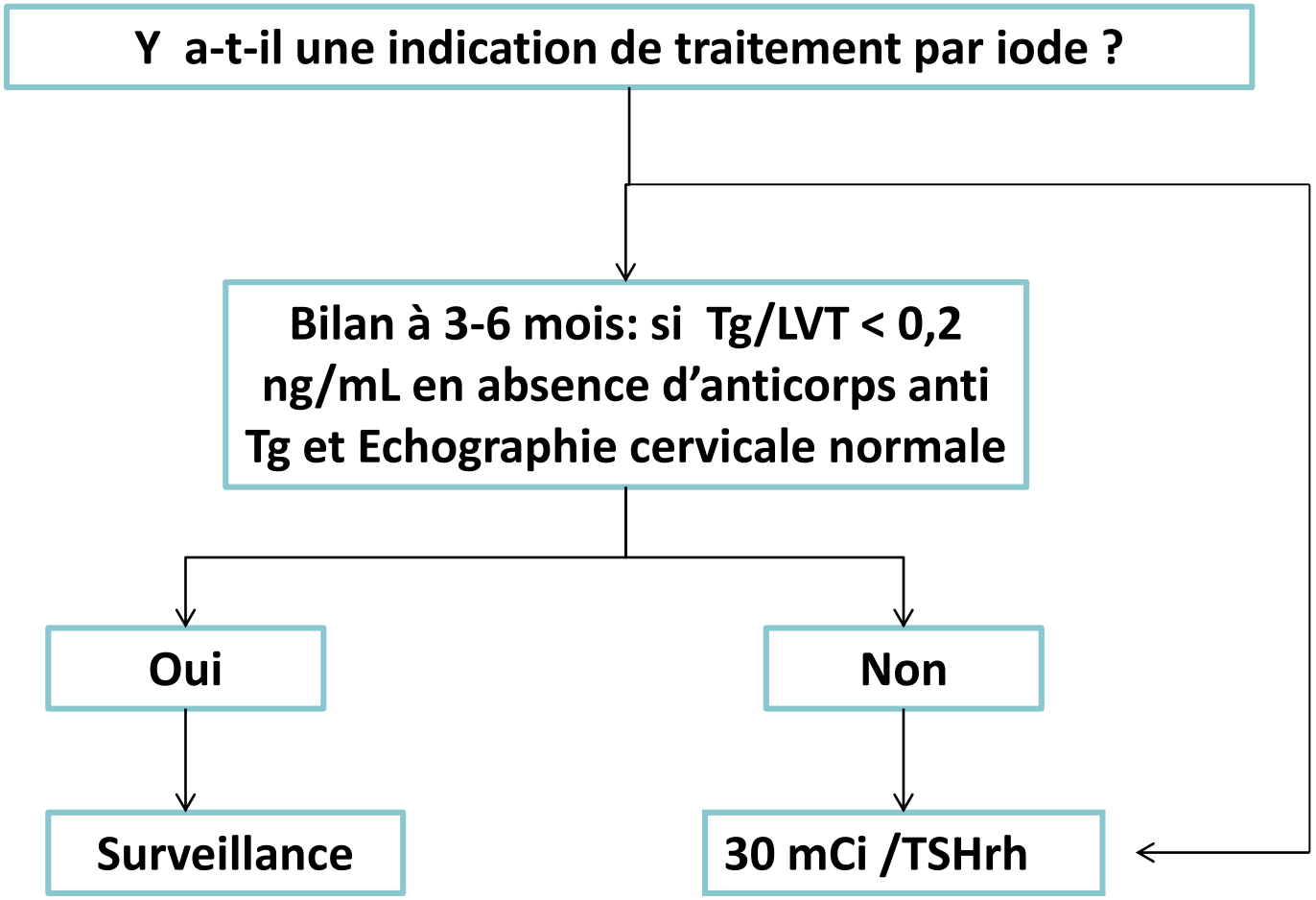
France : ESTIMABL 2 :
RAI: 1,1 GBq vs follow-up

PHRC INCA
Résultats ITC 2020



https://clinicaltrials.gov/

Question à la RCP?



Merci à …

Département de Médecine Nucléaire et de Cancérologie Endocrinienne

Pr Martin Schlumberger
Dr Eric Baudin
Dr Jean Lumbroso
Dr Amandine Berdelou
Dr Marie Terroir
Dr J Hadoux

Département de biologie et anatomopathologie

Dr Abir Al Guzhlan
Dr Voicita Suciu
Dr Ludovic Lacroix

Département de Chirurgie

Dr Dana Hartl
Dr Haitham Mirgani
Dr Ingrid Breuskin

Département de Radiologie

Dr Sophie Bidault
Dr Elizabeth Girard
Dr Marie Attard

Département de Biostatistique et Epidemiologie

Dr Isabelle Borget