

Intérêt d'une irathérapie complémentaire dans les suites d'une chirurgie pour persistance ou récurrence loco-régionale d'un cancer thyroïdien différencié.

Bouvet C¹, Maqdasy S², Valla C¹, Barres B¹, Kwiatkowski F³, Aubert B¹, Batisse M², Cachin F¹, Kelly A¹.

¹ Médecine Nucléaire, CLCC Jean Perrin, Clermont Ferrand, France ;

² Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU Gabriel Montpied, Clermont Ferrand, France;

³ Service de biostatistique, CLCC Jean Perrin, Clermont Ferrand, France.

Introduction

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) est le cancer endocrinien le plus fréquent. L'incidence de ce type de cancer a augmenté dans les dernières décennies et présente un taux de récurrence loco-régionale jusqu'à 30% après le traitement initial en fonction du stade de la maladie et de la stratégie thérapeutique utilisée. La prise en charge recommandée de la persistance ou récurrence loco-régionale du CDT selon l'American Thyroid Association (ATA) repose principalement sur la chirurgie pour les lésions ≥ 8 mm de plus petit axe dans le compartiment central et ≥ 10 mm pour les compartiments latéraux. Pour les lésions de plus petite taille, une surveillance active peut être proposée.

Néanmoins la réalisation d'un traitement par ¹³¹I complémentaire chez ces patients, bien qu'elle soit recommandée en cas de maladie résiduelle avide en iode prouvée ou suspectée après chirurgie, a été peu étudiée et présente un faible niveau de preuve dans les dernières recommandations de l'ATA.

L'objectif principal de notre étude rétrospective monocentrique était d'évaluer l'impact sur la survie sans nouvelle récurrence d'un traitement par ¹³¹I complémentaire après reprise chirurgicale chez les patients présentant une persistance ou une récurrence loco-régionale d'un CDT traité initialement par la chirurgie et totalisation isotopique. Nous avons également étudié les facteurs pronostiques de survie sans nouvelle récurrence dans cette population.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique au Centre Jean Perrin entre 1995 et 2010 concernant des patients suivis pour CDT.

Durant cette période, 1416 patients ont été traités par chirurgie et ablation isotopique. Parmi eux 159 ont présenté une persistance ou récurrence loco-régionale morphologiquement suspectée de leur maladie. 74 patients ont été exclus : 31 d'entre eux présentaient une récurrence métastatique à distance, 20 ont été perdus de vue rapidement et les 23 derniers avaient des dossiers incomplets ne permettant pas d'être exploités. 85 patients ayant présenté une persistance ou une récurrence locale ou ganglionnaire régionale traités par reprise chirurgicale ont été inclus et analysés. Parmi eux, 49 patients ont bénéficié d'un traitement par ¹³¹I complémentaire, 36 ont été surveillés uniquement.

Nous avons uniquement pris en compte pour les patients de notre cohorte les critères morphologiques de persistance ou de récurrence loco-régionale du CDT. Néanmoins l'étude des facteurs prédictifs du choix ou non d'un traitement complémentaire par ¹³¹I et des facteurs pronostiques de survie sans nouvelle récurrence s'est également portée sur la biologie. Le critère biologique choisi a été le taux de thyroglobuline sérique qui est le marqueur recommandé pour le suivi du CDT. Pour notre étude, nous avons choisi la valeur de la thyroglobuline dosée après sevrage en hormone thyroïdienne lors du dernier traitement par ¹³¹I avant la reprise chirurgicale (TgIRA) car c'est le paramètre le plus disponible, retrouvé chez la quasi-totalité des patients, et le plus reproductible dans notre cohorte.

L'analyse a tout d'abord consisté à décrire les caractéristiques de répartition des paramètres cliniques. Le score de propension a été calculé à partir des facteurs significatifs en univarié qui ont été inclus dans un modèle de régression logistique pas à pas descendant. Seuls les facteurs associés à une probabilité ≤ 0.05 à cette étape ont été conservés pour le calcul du score. Le score de propension utilisé a été la probabilité résultante calculée avec la formule de régression. La validité du score de propension a été vérifiée à l'aide d'une courbe ROC, et en particulier l'aire sous la courbe qui devait être > 0.7 . L'impact pronostique des facteurs a été évalué à l'aide de courbes de survie (méthode Kaplan-Meier), les comparaisons entre courbes étant faites à l'aide des tests du Log-Rank et de Mantel-Haenszel. L'étude de l'impact du traitement par ¹³¹I complémentaire sur la survie sans rechute a été ajustée sur le score de propension en utilisant un modèle de Cox. La rechute a été définie selon les critères précédemment décrits.

Résultats

Caractéristiques de la population:

Sur les 85 patients inclus, 59 étaient des femmes (69.4%) et 26 des hommes (30.6%). Le sexe ratio en faveur des femmes est de 2.27. L'âge moyen lors de la reprise chirurgicale était de 50.7 ans (Ecart Type (ET) : 18.62 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) [46.7 ; 54.6]). Le type histologique le plus représenté est le cancer papillaire à 92.9%. Le suivi médian est de 10.3 ans [0.5 – 21.4].

Analyse de la survie sans ajustement des groupes:

La médiane de survie sans récurrence pour l'ensemble de l'échantillon est de 15.9 ans. 31 nouvelles récurrences ont été constatées. L'infléchissement régulier de la courbe de survie sans récurrence chez ces patients montre qu'après persistance ou récurrence loco-régionale traitée chirurgicalement, une nouvelle récurrence peut survenir avec une fréquence inchangée dans le temps. La comparaison des survies sans récurrence pour les groupes ayant eu ou non un traitement par ¹³¹I complémentaire ne présente pas de différence significative ($p=0.11$) (Figure. 1).

Calcul du score de propension et interprétation:

Les 3 covariables significatives utilisées pour le calcul du score de propension, prédisant indépendamment le choix d'un traitement par ¹³¹I complémentaire ou non sont le faible nombre de traitements par ¹³¹I antérieurs à la reprise chirurgicale, la connaissance du statut ganglionnaire initial et une TgIRA > 30 ng/mL. La courbe ROC présente une aire sous la courbe (AUC) égale à 0.813 soit un résultat entre 0.7 et 1, permettant d'affirmer la validité de ce score de propension (Figure 2).

Après analyse multivariée de la survie sans récurrence de chacun des groupes par ajustement sur le score de propension, l'avantage d'un nouveau traitement par ¹³¹I est encore moins significatif ($p = 0.54$ versus $p = 0.11$ sans ajustement). Cette augmentation du « p » signifie qu'il n'y a pas d'impact positif du traitement par ¹³¹I complémentaire sur la survie sans nouvelle récurrence.

Définition des facteurs pronostiques sur la survie sans récurrence:

Selon le modèle de COX, les facteurs de mauvais pronostic significatifs indépendamment du traitement par ¹³¹I complémentaire sont l'âge > 50 ans ($p= 0.0023$), la TgIRA < 30 ($p= 0.012$) et de façon plus faible le type histologique hors papillaire ($p= 0.15$) (Figure.3).

Les facteurs qui n'ont pas été retenus comme facteur pronostique de récurrence loco-régionale car non significatifs sont le sexe ($p= 0.58$), le nombre de traitements par ¹³¹I réalisés avant reprise chirurgicale ($p= 0.38$), la connaissance ou non du statut ganglionnaire initial ($p= 0.55$) et le résultat de la scintigraphie pré-reprise chirurgicale ($p= 0.64$).

L'analyse des deux facteurs pronostiques à l'aide des courbes de survie montre que le taux de Tg avant reprise chirurgicale (cut-off à 30 ng/ml) n'est significatif que chez les patients ayant moins de 50 ans ($p = 0.000018$). Chez les patients plus âgés, l'impact n'est plus significatif. On remarque que chez les patients jeunes, un taux de Tg < 30 ng/ml ramène le pronostic de la récurrence à un niveau identique à celui des patients âgés (Figure.4).

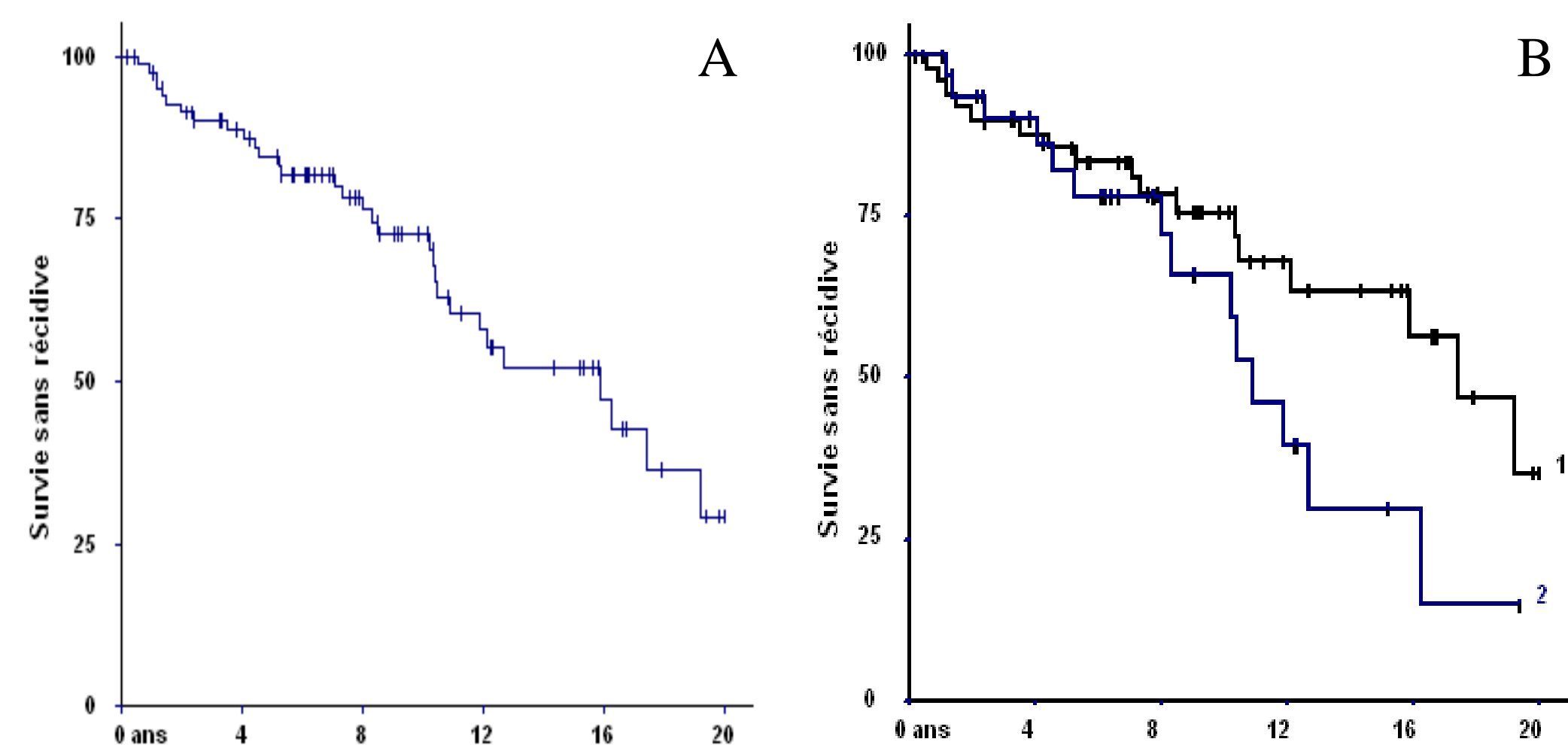


Fig.1 : le graphique A montre un infléchissement régulier de la courbe de survie sans nouvelle récurrence pour l'ensemble de la population incluse.

Le graphique B ne montre pas de différence significative de survie sans récurrence pour les patients ayant eu une IRATHérapie complémentaire (courbe 1) et ceux n'en ayant pas bénéficié (courbe 2).

A

Covariables	Valeurs encodées	Diagramme en arbre des OR	Odds-Ratios [IC-95%]
NbraRep	1 = {±1}		0.24 [0.11 - 0.53]
N	1 = {0}		0.21 [0.07 - 0.62]
Tg1	1 = {30 et +}		3.03 [1.06 - 8.71]

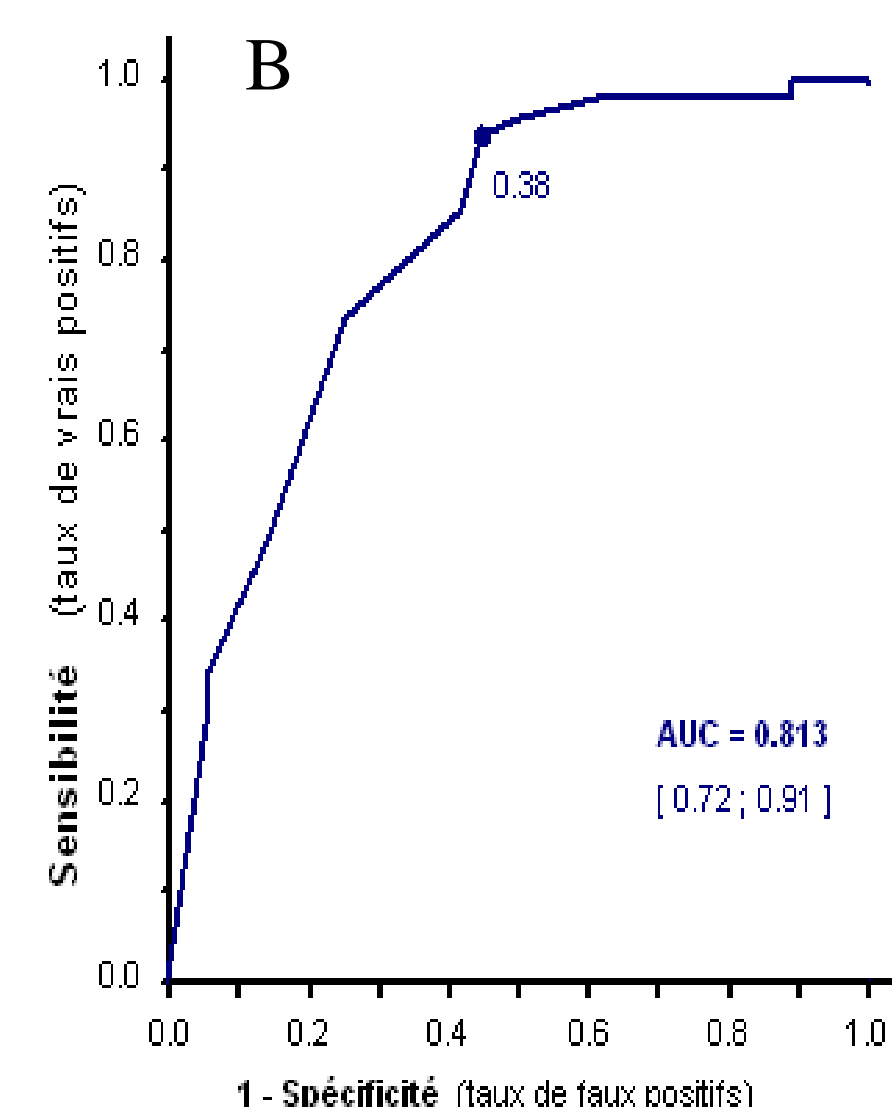


Fig.2 :

A – Facteurs prédictifs retenus pour le calcul du score de propension, avec NbraRep = Nombre d'IRATHérapie pré-reprise chirurgicale, N= connaissance du statut ganglionnaire initial, Tg1= TgIRA.

B – AUC de la courbe ROC pour la validité du score de propension.

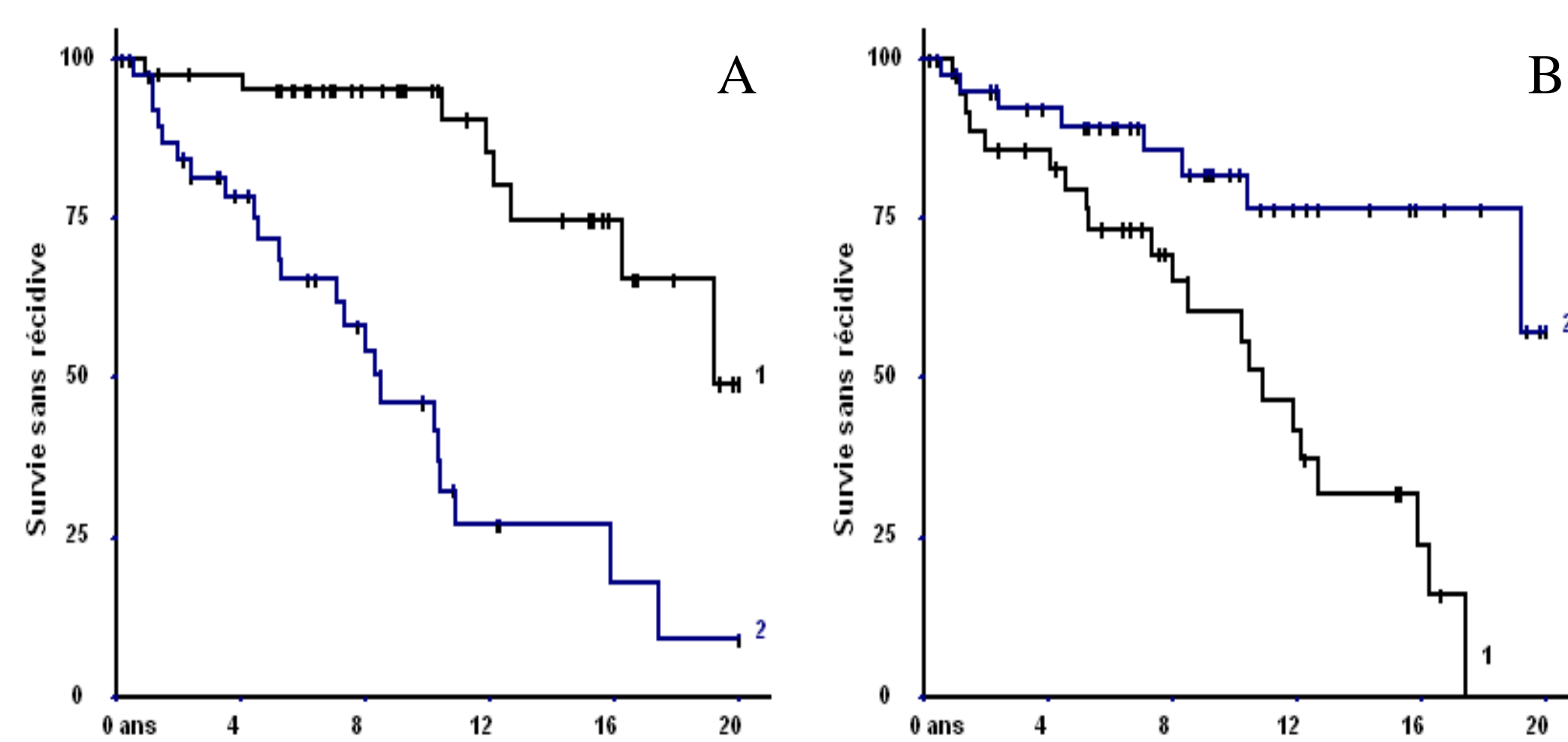


Fig.3:

A – Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'âge. La courbe 1 représente les patients < 50 ans, la courbe 2 ceux > 50 ans.

B – Courbe de survie sans récurrence en fonction de la TgIRA. La courbe 1 représente les patients avec une TgIRA < 30 ng/mL, la courbe 2 ceux présentant une TgIRA > 30 ng/mL.

Discussion

Ce traitement par ¹³¹I complémentaire est aussi appelé « adjuvant » en raison de son pouvoir tumoricide sur la maladie résiduelle occulte après geste chirurgical approprié. Néanmoins notre étude a montré l'absence de différence significative sur la survie sans nouvelle récurrence au sein des 2 groupes de patients, après application du score de propension permettant de limiter les biais de comparaison entre les deux groupes.

Peu d'études jusqu'à présent ont évalué l'intérêt d'un nouveau traitement par ¹³¹I post-chirurgical dans la prise en charge de la persistance ou récurrence loco-régionale du CDT, et nos résultats semblent être concordants avec celles-ci. En effet, d'après Ji Hye Yim et al qui a réalisé une étude rétrospective évaluant l'efficacité d'un traitement par ¹³¹I complémentaire chez 45 patients présentant un taux de Tg élevé après reprise chirurgicale d'une persistance ou une récurrence de CDT, il n'y a pas eu de différence significative sur la survie sans récurrence et la diminution du taux de Tg.

La prise en charge de la récurrence loco-régionale du CDT doit rester en premier lieu chirurgicale si les cibles sont ≥ 8 mm dans le compartiment central et ≥ 10 mm dans le compartiment latéral et l'adjonction d'un traitement par ¹³¹I complémentaire discuté au cas par cas pour chaque patient en s'appuyant sur les résultats échographiques, biologiques et le statut scintigraphique pré chirurgical.

La courbe de survie sans récurrence après première récurrence de l'ensemble de la population de notre étude montre une décroissance linéaire au fil du temps, montrant que le risque d'une nouvelle rechute peut intervenir même à long terme et selon le même risque. La surveillance de ces patients doit donc être continue au long cours afin de détecter ces rechutes.

Deux facteurs de mauvais pronostic ont été mis en évidence dans notre étude. Tout d'abord l'âge des patients. En effet les patients de plus de 50 ans ont un plus important risque de nouvelle récurrence que les patients jeunes, et ces résultats sont en accord avec la littérature. Le 2ème facteur de mauvais pronostic est une Tg avant reprise chirurgicale faible, avec une valeur seuil dans notre étude < 30 ng/ml. Ce résultat peut-être expliqué par le fait qu'une faible valeur de Tg peut être liée à une faible masse tumorale, susceptible d'être moins bien localisée tant par la scintigraphie que par l'échographie. Ces petites lésions tumorales « occultes » peuvent être par la suite la source d'une nouvelle rechute. C'est dans cette optique que les recommandations 2016 de l'ATA mettent l'accent sur la taille minimale des structures à traiter chirurgicalement dans les récurrences loco-régionales, préconisant une surveillance active pour les lésions suspectes de taille inférieure.

Il pourrait être utile à la vue de ces données de ne pas faire usage trop précocement de la chirurgie après suspicion biologique de persistance ou de récurrence loco-régionale de CDT. Une surveillance active et rapprochée semblerait plus utile afin de localiser de façon plus précise les lésions tumorales, afin que la chirurgie de reprise puisse être la plus complète possible. La revue de l'anatomopathologie initiale pourrait également être utile afin de ne pas méconnaître un type tumoral moins différencié et plus agressif. L'utilisation de la TEP au 18FDG en pré-chirurgical dans la suspicion de persistance ou récurrence loco-régionale pourrait également être un bénéfice dans la recherche de contingents tumoraux moins différenciés restant muets sur la scintigraphie à l'iode 131 et responsable d'une faible ascension de la Tg.

Un des biais potentiels de notre étude est le nombre de patients relativement faible et responsable d'un nombre important de perdus de vue. La seconde source potentielle de biais de notre étude tient à son caractère rétrospectif. Néanmoins l'utilisation du facteur de propension dans nos calculs tend à diminuer l'impact de ce risque de biais dans nos résultats. De plus le nombre de médecins impliqués dans la prise en charge de cette cohorte a été assez faible depuis 1995, pouvant témoigner d'une certaine reproductibilité tacite dans les prises en charge.

Conclusion

Cette étude rétrospective sur une cohorte de 85 patients traités chirurgicalement pour une persistance ou récurrence loco-régionale d'un CDT initialement pris en charge par chirurgie et totalisation isotopique n'a pas mis en évidence d'avantage d'un traitement par ¹³¹I complémentaire sur la survie sans nouvelle récurrence.

Les patients ayant fait une première récurrence loco-régionale semblent avoir un risque de nouvelle récurrence constant dans le temps et doivent être surveillés au long cours.

Dans cette population, l'âge > 50 ans et la Tg < 30 ng/mL au moment de la récurrence sont des facteurs de mauvais pronostic sur la survie sans nouvelle récurrence.