



HAL
open science

Efficacité et tolérance de la radiothérapie externe pour les patients atteints d'une récurrence d'un carcinome différencié de la thyroïde

P. Giraud, E. Blais, A. Jouinot, J. Wasserman, F. Ménégaux, L. Leenhardt, P. Maingon, J.-M. Simon

► To cite this version:

P. Giraud, E. Blais, A. Jouinot, J. Wasserman, F. Ménégaux, et al.. Efficacité et tolérance de la radiothérapie externe pour les patients atteints d'une récurrence d'un carcinome différencié de la thyroïde. Cancer/Radiothérapie, 2021, 10.1016/j.canrad.2021.06.013 . hal-03429372

HAL Id: hal-03429372

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03429372v1>

Submitted on 15 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Efficacité et tolérance de la radiothérapie externe pour les patients atteints d'une récurrence d'un carcinome différencié de la thyroïde

Efficacy and tolerance of salvage curative radiotherapy for patients with cervical relapse of differentiated thyroid carcinoma

P. Giraud^a, E. Blais^a, A. Jouinot^b, J. Wasserman^c, F. Ménégau^d, L. Leenhardt^e, P. Maingon^a, J.-M. Simon^{a,*}

^aAP-HP, hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, service d'oncologie radiothérapie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^bUniversité de Paris, institut Cochin, Inserm, CNRS, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France

^cAP-HP, hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, service d'oncologie médicale, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^dService de chirurgie générale, viscérale et endocrinienne, Sorbonne université, GRC no16 tumeurs thyroïdiennes, hôpital de la Pitié, AP-HP, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^eUnité thyroïde tumeurs endocrines, Sorbonne université, GRC no16 tumeurs thyroïdiennes, AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

RÉSUMÉ

Objectif de l'étude. – La radiothérapie est souvent d'indication tardive pour les carcinomes différenciés de la thyroïde en rechute réfractaire à l'iode. L'objectif de cette étude était de décrire l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie cervicale de rattrapage associée ou non à une chimiothérapie concomitante par carboplatine.

Matériel et méthodes. – Cette étude rétrospective monocentrique a collecté les données de patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde, en situation de rechute après thyroïdectomie, vésiculaire ou papillaire, ayant reçu une radiothérapie cervicale à dose curative. Le critère principal évalué était le contrôle locorégional. Les critères secondaires étaient la survie sans rechute, la survie globale et la toxicité aiguë et chronique évaluée selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.

Résultats. – Trente-neuf patients consécutifs ont été traités entre 2005 et 2019. Le suivi médian était de 36,6 mois. Quinze cancers (38 %) ont rechuté locorégionalement. La probabilité de contrôle locorégional à 2 ans était de 66,7 %. La survie sans récurrence locorégionale médiane était de 48 mois [32,9–non atteinte] et la survie globale médiane de 49 mois [38,8–non atteinte]. En analyse multifactorielle, la résection incomplète initiale était associée à la survie globale (hazard ratio [HR] : 24,39 [3,57–166,78], $p = 0,00113$) et à la survie sans récurrence locorégionale (HR : 33,91 [4,46–257,61], $p = 0,00066$). La rupture capsulaire initiale était associée à la survie sans rechute locorégionale (HR : 13,45 [1,81–99,76], $p = 0,011$). Le score sur l'échelle de statut de performance de l'ECOG était associé à la survie globale (HR : 5,11 [1,57–16,66], $p = 0,00688$). Les survies des patients pris en charge par chimioradiothérapie concomitante et par radiothérapie exclusive n'étaient pas significativement différentes (survie globale : $p = 0,34$; survie sans récurrence locorégionale : $p = 0,84$). Une toxicité aiguë de grade 3 a été rapportée dans 14 % des cas.

Conclusion. – La radiothérapie cervicale de rattrapage est associée à un taux de contrôle locorégional de 66,7 % à deux ans, au prix d'une toxicité acceptable. L'adjonction de carboplatine concomitant à la radiothérapie ne semble pas améliorer le taux de contrôle locorégional ni celui de survie globale par rapport à la radiothérapie exclusive.

1. Introduction

En France, entre 2008 et 2016, le carcinome de la thyroïde survient préférentiellement entre 55 et 74 ans avec des taux d'incidence entre 11 et 15 par 100 000 personnes. Les cancers de taille n'excédant pas 5 mm sont prépondérants chez les personnes diagnostiquées entre 55 et 74 ans. Cette incidence est en baisse chez les femmes. L'incidence des tumeurs entre 5 et 10 mm chez

les hommes est en baisse à partir du début des années 2010. Chez les hommes, l'incidence des tumeurs entre 10–20 mm et 20–40 mm a augmenté significativement au cours de la période 2008–2016. Pour les deux sexes, l'incidence des plus grosses tumeurs (plus de 40 mm) a augmenté non significativement [1]. Les cancers différenciés représentent 85 % des cancers de la thyroïde, ils dérivent des cellules folliculaires. Parmi ces derniers, 80 % sont papillaires. Classiquement, cette forme est lymphophile (métastases ganglionnaires dans plus de 50 % des cas), multifocale et bilatérale [2], 20 % sont vésiculaires avec une architecture comparable au tissu sain mais avec un caractère invasif vasculaire ou capsulaire. Le cancer vésiculaire est plutôt unifocal avec de rares métastases ganglionnaires et des métastases à distance plus fréquentes, principalement pulmonaires et osseuses. La prise en charge initiale est bien définie [3,4] avec un pronostic très favorable des formes à faible risque de rechute. En cas de rechute cervicale, l'American Thyroid Association recommande préférentiellement une chirurgie si possible radicale, que l'on peut temporiser en cas d'évolution indolente d'autant que le bénéfice en contrôle local est à contre balancer aux risques liés à une nouvelle exérèse. Les recommandations françaises proposent en option une IRaThérapie pour les rechutes locorégionales notamment infracentimétriques [5]. La radiothérapie cervicale trouve sa place pour le traitement des rechutes cervicales, mais comme une option dont la place est mal définie, avec peu de données d'efficacité en dehors de données rétrospectives, principalement dans un contexte postopératoire [6,7]. La place de la radiothérapie externe en rechute cervicale non résecable et réfractaire à l'iode est mal définie, elle est souvent proposée en dernier recours dans un objectif de contrôle de la maladie cervicale afin d'éviter notamment un syndrome de compression vasculaire ou des voies aérodigestives supérieures avec un faible niveau de preuve [6,8–12]. L'objectif de cette cohorte est de rapporter la survie sans rechute locorégionale, la survie globale et la toxicité au décours d'une radiothérapie cervicale en situation de rechute cervicale de carcinomes différenciés de la thyroïde, en association ou non à une chimiothérapie concomitante.

2. Matériel et méthodes

2. 1. Description de la cohorte

Nous avons inclus de manière rétrospective les patients consécutifs suivis à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris, France) entre 2005 et 2019 pour un carcinome bien ou moyennement différencié de la thyroïde en situation de rechute locorégionale (loge de la thyroïdectomie, ganglionnaire cervicale). Ils devaient avoir reçu une radiothérapie cervicale externe dans notre centre, avec ou sans chimiothérapie concomitante. Les critères de non-inclusion étaient une radiothérapie hypofractionnée à visée palliative (schéma de 30 Gy en dix fractions ou 20 Gy en cinq fractions), un carcinome indifférencié, un carcinome médullaire de la thyroïde. Dans notre centre, l'indication de radiothérapie cervicale était posée en situation de rechute locorégionale réfractaire à l'iode non opérable. Les résections chirurgicales antérieures pour de précédentes rechutes cervicales n'étaient pas un critère d'exclusion. L'indication a été validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), puis par la RCP nationale TUMeurs THYRoïdienne REFractaires (TUTHYREF), après son instauration. Le statut métastatique lors de la radiothérapie pour rechute cervicale n'était pas un facteur d'exclusion. L'indication était alors posée dans un contexte de menace des voies aériennes et/ou du tube digestif (pharynx, œsophage), le rationnel premier était le contrôle local chez ces patients atteints d'une maladie métastatique d'évolution lente et donc pour lesquels il y avait un intérêt à maintenir le contrôle local de la maladie. Les volumes cibles de la radiothérapie comprenaient les aires ganglionnaires atteintes et le lit de thyroïdectomie (si atteint) à dose curative et les aires ganglionnaires adjacentes à dose préventive. La délimitation des aires ganglionnaires cervicales étaient réalisées selon les recommandations de Lapeyre et al. [13]. En l'absence d'atteinte de la loge thyroïdienne, elle était traitée à dose préventive. Il n'y avait pas de données ni de référentiel

pour établir les volumes à délimiter. Une irradiation médiastinale supérieure prophylactique n'était pas systématique et n'a concerné que cinq patients, en effet son bénéfice a été discuté lors de la publication de Kim et al. [14]. La délimitation du médiastin supérieur se basait sur le Perez et Brady [15]. Avant 2011 la radiothérapie était réalisée selon une technique conformationnelle en trois dimensions à l'aide d'un Clinac (VarianTM). À partir de 2011, les patients ont été pris en charge par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) par TomotherapyTM (AccurayTM). Les dosimétries ont été simulées en planification directe en utilisant le système de planification des traitements (TPS) IsisTM (TGM2TM) avant 2010 puis ISOGRAY (DosisoftTM, v4. 1. 2. 64) pour les traitements par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle pratiquée jusqu'en 2011. À partir de 2011, les patients ont été pris en charge par radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité avec une planification inverse à l'aide des TPS Tomotherapy Hi Art SystemTM (AccurayTM version actuelle : 5. 1. 2 mise en service en février 2018) pour les traitements en tomothérapie et d'EclipseTM (VarianTM dernière version 13. 5 installée en 2015) pour les traitements par arthrothérapie dynamique. Il n'y avait pas d'études rapportant l'adjonction de carboplatine concomitante à la radiothérapie dans cette indication. Le rationnel de l'adjonction de carboplatine était la radiosensibilisation, sans risque de majoration de toxicité en l'absence d'expérience préalablement publiée. Les patients étaient informés de ce faible rationnel. L'adjonction de carboplatine n'était pas proposée au-delà de 75 ans ou de score sur l'échelle de statut de performance supérieur ou égale à 2.

2. 2. Recueil des événements

Le suivi des patients comportait un examen clinique, le dosage de la thyroglobuline et un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien tous les quatre mois pendant deux ans puis tous les six mois pendant trois ans puis une fois par an. La toxicité aiguë et chronique a été recueillies et sa gravité évaluée selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4. 0, La toxicité aiguë a été recueillie à l'occasion des consultations hebdomadaires de surveillance pendant traitement puis au cours du suivi précoce (quatre à six semaines, trois mois puis six mois après la fin du traitement). La réponse était évaluée selon les Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)1.1 sur des scanographies thoraco-abdomino-pelviennes ou scintigraphies à l'iode 123, Les durées de suivi et de survie étaient définie à partir du premier jour de la radiothérapie.

2. 3. Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées avec R version 4. 0. 2. Le seuil de signification retenu pour une différence était $p < 0,05$ pour les tests bilatéraux. Pour les comparaisons de groupes, des statistiques descriptives de la cohorte ont été réalisées sur l'ensemble de la cohorte et comparées entre les patients ayant reçu ou non de la chimiothérapie concomitante. La comparaison des caractéristiques des patients entre le groupe radiochimiothérapie et le groupe radiothérapie exclusive a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et d'un test de Fisher pour les variables qualitatives. La comparaison des toxicités de grade 3 et 4 a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et de Fisher pour les variables qualitatives. Les survies ont été calculées à partir de la date de première séance de la radiothérapie.

Le critère de jugement principal était la survie sans rechute locorégionale du fait de l'aspect local de la radiothérapie, et de la lente cinétique de la maladie qui a favorisé un nombre important de perdus de vue dans notre série. Elle était définie de la première séance de radiothérapie jusqu'à survenue d'une nouvelle rechute locorégionale ou jusqu'aux dernières nouvelles. L'analyse unifactorielle selon le modèle de Cox a été utilisé pour identifier les

variables associées à la survie sans récurrence locorégionale, à la survie sans récurrence et à la survie globale. Nous avons notamment testé l'effet du carboplatine concomitant et des modalités de radiothérapie (tridimensionnelle ou RCM). Les variables associées à un $p < 0,10$ ont ensuite été incluses dans des modèles multifactoriels. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour tous les modèles testés. Les courbes de survie ont été obtenues avec l'estimateur de Kaplan–Meier et comparées en utilisant un test du log-rank.

3. Résultats

Trente-neuf patients ont été inclus. Lors de la radiothérapie, 35 patients (97 %) étaient atteints d'une maladie réfractaire à l'iode, et 21 (57 %) avaient des métastases à distance. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 1. L'histologie principalement retrouvée était le carcinome papillaire (31 patients, 79 %), puis les carcinomes vésiculaires (8 patients, 21 %). Les critères histologiques de pronostic défavorable étaient la présence de cellules hautes, cylindriques, la présence de sclérose diffuse, de foyers peu différenciés. Le taux de cancers avec des critères histologiques de pronostic défavorable était de 56 % ($n = 22$). Au moment du diagnostic initial, les patients étaient majoritairement atteints de tumeurs localement évoluées (86 % de stade pT3–pT4 initial, 79 % avec atteinte ganglionnaire) [16]. Une thyroïdectomie totale a été pratiquée pour l'ensemble des patients, avec un curage initial chez 28 patients (77 %). Parmi ces 28 patients, le curage comprenait la zone récurrentielle dans 75 % des cas, jugulocarotidienne dans 89 % des cas. Dans 39 % des cas, le curage jugulocarotidien était bilatéral. La survie sans rechute médiane après la chirurgie initiale était de 21,2 mois. Une IRa-thérapie par iode 131 initiale a été délivrée chez 36 patients (92 %). Le traitement de la rechute locorégionale était une reprise chirurgicale ou une IRa-thérapie par iode 131. Avant que l'indication de radiothérapie ne soit posée, le nombre médian de rechutes était de deux (une à cinq). Les patients avaient bénéficié d'une médiane de deux reprises chirurgicales (une à cinq) et/ou de deux IRa-thérapies (aucune à six). La radiothérapie a été délivrée selon une technique conformationnelle en trois dimensions pour 15 patients, soit 38,4 %. La radiothérapie était conformationnelle avec modulation d'intensité pour 24 patients, soit 61,5 %. Les volumes tumoraux (siège de la rechute, au niveau de la loge de thyroïdectomie et/ou ganglions pathologiques) ont reçu une dose médiane de 66 Gy (60 à 70 Gy), les volumes prophylactiques (majoritairement aires ganglionnaires II–IV et VI) ont reçu une dose plus faible (médiane 50 Gy, de 40 à 56 Gy). Trente-six patients (92 %) ont reçu une irradiation ganglionnaire prophylactique, dont 28 (72 %) avec un volume ganglionnaire à dose curative. Le traitement était normofractionné (2 Gy par fraction, cinq fractions par semaine). Le boost intégré a été utilisé pour cinq patients (13 %). La chimiothérapie concomitante par carboplatine area undercurve (AUC) 2 hebdomadaires a été administrée chez 18 patients (46 %). Ces patients ont reçu une médiane de sept cycles (un à neuf). Les patients ayant reçu de la chimiothérapie concomitante étaient comparables à ceux n'en ayant pas reçu en dehors de l'âge, les patients recevant une chimiothérapie étaient plus jeunes (60,8 ans contre 71,5 ans, $p = 0,024$). Tous les patients atteints de carcinome vésiculaire ont reçu une chimiothérapie concomitante.

Le suivi médian après la radiothérapie était de 36,6 mois (4,4 à 122,9 mois). Sept patients ont été perdus de vue, et quinze cancers ont rechuté locorégionalement. La médiane de survie sans rechute locorégionale était de 48 mois [32,9–non atteinte] et la médiane de survie globale 49 mois [38,8–non atteinte]. La médiane de survie sans rechute locorégionale des patients pris en charge par chimio-radiothérapie était de 34 mois (3 à 122,9 mois) contre 27,7 mois (2,6 à 60,2 mois) pour ceux traités par irradiation exclusive (log-rank $p = 0,84$, Fig. 1). À deux ans, 66,7 % des cancers n'avaient pas rechuté locorégionalement. En analyse unifactorielle, les variables associées à une survie sans récurrence locorégionale plus courte étaient une résection incomplète lors de la chirurgie initiale (hazard ratio [HR] : 8,84[1,88–41,52], $p = 0,0057$) et la présence

d'une rupture capsulaire ganglionnaire initiale (4,2 [1,4–12,62], $p = 0,0105$). Les variables associées en analyse multifactorielle avec la survie globale étaient un nombre de rechute supérieur à deux avant la radiothérapie (HR : 1,79 [1,16–2,74], $p = 0,00698$), un score de statut de performance ECOG de 2 ou plus (HR : 26,15 [3,14–218,01], $p = 0,00255$), une résection incomplète initialement (HR : 9,23 [1,94–43,84], $p = 0,00518$) (Tableau 2). En analyse multifactorielle, les variables associées à la survie locorégionale étaient la résection incomplète lors de la chirurgie initiale (HR : 33,91 [4,46–257,61], $p = 0,00066$), la rupture capsulaire lors de la chirurgie initiale (HR : 13,45 [1,81–99,76], $p = 0,011$). En analyse multifactorielle, les variables associées à la survie globale étaient la résection incomplète lors de la chirurgie initiale (HR : 24,39 [3,57–166,78], $p = 0,00113$) et le score de l'échelle de statut de performance ECOG de 2 ou plus (HR : 5,11 [1,57–16,66], $p = 0,00688$). Le nombre de rechutes préalables à la radiothérapie n'était pas associé aux survies sans progression et globale. L'association de carboplatine hebdomadaire à la radiothérapie n'était pas associée à la survie sans rechute, la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

3. 1. Tolérance

La principale toxicité aiguë était la radiodermite (14 % de cas de grade 3) et la mucite (2,9 % de grade 3) (Tableau 3). La toxicité induite par le carboplatine était rare et de faible grade en dehors d'un cas de réaction allergique de grade 3 au deuxième cycle de carboplatine et d'un cas de thrombopénie grade 3 après le deuxième cycle, qui ont entraîné l'arrêt du carboplatine concomitant. La perte de poids médiane était de 2,65 % du poids initial (de -1,9 à 13,6 %). Il n'y a eu ni neutropénie, ni anémie, ni insuffisance rénale, ni vomissements induits par le carboplatine. Il n'y avait pas de différence significative de toxicité aiguë entre les groupes pris en charge par chimioradiothérapie et radiothérapie exclusive. La survenue de toxicités aiguës en étaient comparables entre les radiothérapies avec et sans modulation d'intensité. Sept patients (18 %) ont souffert de toxicité chronique de grade 3. Il n'y avait pas de différence selon la technique et la présence ou non d'une chimiothérapie concomitante. Il n'y avait pas d'association de la survenue d'une toxicité chronique avec le carboplatine ($p = 1$), ni avec l'utilisation ou non de la modulation d'intensité ($p = 0,663$).

4. Discussion

Les carcinomes papillaires différenciés sont d'évolution lente et leur pronostic lors de la prise en charge initiale est habituellement excellent. Notre série comporte des patients dont l'évolution se caractérise par de nombreuses rechutes cervicales, de plus en plus rapprochées, pour laquelle il n'y avait plus de possibilité d'IRAthérapie ni de chirurgie. Quel que soit le statut métastatique, vu la lenteur d'évolution, un contrôle tumoral de la région cervicales cas de rechute apparaîtrait bénéfique afin de préserver les axes vasculaires et voies aérodigestives. Malgré le contexte de multiples rechutes, la survie sans rechute locorégionale après radiothérapie (médiane de 32 mois) était d'un ordre de grandeur comparable à la survie sans rechute après la première chirurgie (médiane de 17 mois). Le taux de toxicité aiguë de grade 3 et plus était de 14 %, encore acceptable, d'autant qu'il consistait dans la majorité des cas en une radiodermite aiguë de grade 3 réversible à la fin du traitement. L'association du carboplatine à la radiothérapie n'a pas majoré significativement la toxicité mais ne semblait pas apporter de bénéfice en termes de contrôle local. Les longs intervalles entre chaque rechute propres au carcinome thyroïdien différencié impliquent une difficulté dans le recueil d'évènements mais aussi une hétérogénéité de prise en charge au sein d'une cohorte et entre les études du fait de l'évolution des recommandations, des indications, des techniques de radiothérapie (bidimensionnelle pour les séries les plus anciennes [11], tridimensionnelles, RCMI) et des doses et volumes traités [17]. Notre cohorte est constituée exclusivement de carcinomes papillaires différenciés en situation de rechute locorégionale, il s'agit de la seule série de

patients avec ces critères d'inclusion à ce jour. Cependant, des données de contrôle locorégional encourageantes après radiothérapie avaient été rapportées dans plusieurs séries rétrospectives. En situation adjuvante ou non résecable, Romesser et al. ont comparé dans une cohorte rétrospective de 66 patients une radiothérapie cervicale et une chimioradiothérapie cervicale dans un contexte de première prise en charge d'un carcinome non anaplasique de la thyroïde, soit non résecable, soit R2 [6]. Ils ont rapporté un taux de contrôle locorégional de 90 % à 3 ans, sans bénéfice significatif de la chimiothérapie. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans notre série, mais il s'agit de survies après prise en charge initiale et non après une médiane de deux rechutes comme dans notre cohorte. So et al. ont publié une cohorte de 32 patients atteints d'un cancer de la thyroïde ayant reçu de la radiothérapie dont six avaient reçu de la radiothérapie pour une rechute cervicale [18]. Il n'y a pas eu de rechute cervicale chez ces six patients mais le suivi n'était pas précisé et l'effectif faible. Meadows et al. ont conduit une cohorte de 42 patients dont 20 étaient en situation de rechute locorégionale et 22 atteints d'une tumeur localement évoluée [19]. Après radiothérapie externe, le taux contrôle local à 5 ans était de 88 %, et celui de survie globale était de 54 %. Les facteurs associés à un meilleur taux de contrôle local étaient l'absence de traitement préalable au niveau cervical, et une dose de plus de 64 Gy. En cas de résection, l'absence de résidu macroscopique était associée à un meilleur taux de contrôle local. Une cohorte rétrospective par Shwartz et al. de 131 patients traités par radiothérapie cervicale postopératoire après une chirurgie cervicale initiale (26 %), ou après rechute locorégionale (58 %) a retrouvé un taux de survie sans progression locorégionale à 4 ans de 79 % [7]. Les facteurs associés à la rechute étaient la maladie résiduelle, et les caractéristiques histologiques de pronostic défavorable. Les modalités de la radiothérapie à proposer ne sont pas clairement définies, notamment la dose à délivrer. Dans notre cohorte, les doses étaient comprises entre 60 et 70 Gy avec une médiane à 67 Gy, en analogie avec les doses usuellement prescrites pour une tumeur des voies aérodigestives. La dose minimale efficace doit être recherchée d'autant plus que la survie de ces patients est longue et la qualité de vie à long terme peut être grevée par la toxicité chronique, qui a concerné sept patients dans notre cohorte. Une relation entre la dose reçue et le site de la rechute après la radiothérapie existerait d'après Shugard et al. [9]. Ils avaient inclus 30 patients dans une étude rétrospective avec analyse de l'emplacement de la rechute après la radiothérapie selon la dose précédemment reçue. Sur les 30 cancers, avec 44 mois de recul, neuf avaient rechuté, dont six pour lesquels la résection avait été macroscopiquement incomplète. Seule une rechute est survenue dans l'isodose 70 Gy, 4 autres sont survenues dans l'isodose 60 Gy. Huit se trouvaient dans la zone péri-œsophagienne. Makita et al. ont évalué le taux de contrôle local à 2 ans après diverses doses de radiothérapie sur 73 rechutes cervicales ou métastatiques [20]. Une dose de plus de 50 Gy était associée avec un meilleur taux de contrôle local. Dans notre cohorte, les volumes irradiés à dose curative comprenaient pour la majorité des patients la loge de la thyroïdectomie, et les aires ganglionnaires cervicales atteintes. Dans les volumes irradiés à doses prophylactiques, les aires ganglionnaires adjacentes étaient incluses. Majoritairement, les patients ont reçu une radiothérapie dans les aires II, III, IV, VI droites et gauches à dose au moins prophylactique. Le médiastin supérieur n'a pas été inclus dans les volumes prophylactiques. Cependant, Azrif et al. [21] ont rapporté des rechutes ganglionnaires à ce niveau après thyroïdectomie suivie d'IRAThérapie et de radiothérapie cervicale adjuvante chez 49 patients. Le taux de contrôle local était de 81 %, avec quatre rechutes médiastinales associées à une rechute cervicale ou métastatique. La probabilité de rechute était là encore associée à la présence d'une résection incomplète. Kim et al. [14] ont aussi observé une réduction significative du risque de rechute locorégional de 27 % à 8 % en cas d'inclusion dans les volumes irradiés prophylactiquement du médiastin supérieur et des aires ganglionnaires cervicales non atteintes mais contiguës aux aires ganglionnaires atteintes, dans une cohorte rétrospective de 23 patients. À l'inverse, Vulpe et al. [8] ont conduit une étude rétrospective sur

30 patients pour évaluer les lieux de rechutes après radiothérapie pour un carcinome thyroïde différencié. Parmi les 30 patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde, quatre rechutes ont été observées, dont une seulement dans les volumes de traitement. Les autres étaient cervicales. La survie sans rechute médiane était similaire (29 mois) avec un taux de survie globale à 5 ans de 93 % et un profil de toxicité comparable à notre cohorte. Il n'y avait pas de rechute médiastinale. Toutes les rechutes cervicales se situaient dans l'aire III (jugulaire moyenne), qui n'avait pas été traitée.

Ainsi, l'inclusion de la région médiastinale dans les volumes cibles est débattue, il apparaît cependant probablement bénéfique de traiter à dose prophylactique les aires ganglionnaires contiguës aux volumes à haut risque. Dans notre cohorte, le taux de radiodermite aiguë de grade III était de 14 %. Nous ne disposons pas de données de qualité de vie à long terme, mais Gal et al. [22] ont réalisé une étude rétrospective de la toxicité chez 13 patients ayant eu une thyroïdectomie suivie d'une radiothérapie externe adjuvante par comparaison à 11 patients sans radiothérapie externe adjuvante et 11 patients avec IRAthérapie adjuvante. Il a été constaté une modification durable de la qualité de vie chez les patients ayant reçu une radiothérapie métabolique ou externe. Dans notre série, la résection incomplète R1 ou R2 et la rupture capsulaire initiale lors de la première chirurgie étaient associés à la survie sans rechute cervicale après radiothérapie, après plusieurs rechutes. L'impact pronostique de ces deux facteurs souligne l'importance du contrôle local initial. Dans la littérature, l'âge, le sexe, la taille tumorale, l'extension extra thyroïdienne, les métastases ganglionnaires, le reliquat R1/R2 sont des facteurs associés à la rechute locale [17]. Jeon et al. [23] ont classé la réponse initiale en quatre groupes selon la concentration de thyroglobuline stimulée, la concentration d'anticorps anti-thyroglobuline, la présence de lésions visible à la scintigraphie réalisée suite à l'IRAthérapie. Les quatre populations ainsi réparties présentaient une différence significative du risque de rechute à 8 ans. L'American Thyroid Association a également publié une classification génomique de rechute dont l'utilisation conjointe au stade pTNM permettrait de mieux classer les patients [24]. Enfin, XS Sun et al. [17] ont également proposé une classification du risque de rechute en vue d'aider à la décision de radiothérapie en situation adjuvante pour réduire le risque de rechute local. Brierley et al. [25] ont réalisé une cohorte monocentrique rétrospective de 729 patients inclus entre 1958 et 1998 pour évaluer les facteurs pronostiques et l'apport de l'IRAthérapie et de la radiothérapie externe dans le traitement des carcinomes différenciés de la thyroïde. Les facteurs associés à un meilleur taux de survie sans rechute locorégionale étaient une histologie papillaire, un âge inférieur à 60 ans, l'absence d'extension extra thyroïdienne, l'absence de métastase à distance ou ganglionnaire cervicale, et une résection macroscopiquement complète. La résection R1 lors de la thyroïdectomie initiale et le statut pN1b étaient également de facteurs de pronostic défavorable pour Kim et al. [26]. Le haut risque histologique (cellules de Hürthle, cellules hautes, cellules claires, ou contingent faiblement différencié) est associé à un moins bon taux de contrôle local et un moins bon taux de survie spécifique [27]. Dans notre étude, 55 % des patients étaient atteints d'un cancer à haut risque de récurrence en raison du type histologique. Nous n'avons pas retrouvé d'association de ce facteur avec la survie. Cependant, les patients que nous avons étudiés étaient atteints de carcinomes thyroïdiens agressifs, après plusieurs rechutes itératives, et réfractaires à l'iode, ce qui pourrait expliquer la haute prévalence des caractères histologiques à haut risque dans notre cohorte, et pourrait masquer leur effet péjoratif. En situation de rechute cervicale, la place de la radiothérapie avec une intention curative est peu documentée en dehors de notre cohorte qui reste de faible effectif. L'impact pronostique de la qualité de la résection initiale sur la survie sans rechute locorégionale après radiothérapie de rattrapage après rechute locorégionale soulève l'intérêt de réaliser une radiothérapie adjuvante en cas de résection incomplète initiale. La radiothérapie adjuvante fait consensus en France en cas de tumeur de

stade pT4R2 ne captant pas l'iode. La British Thyroid Association [28] recommande également une radiothérapie adjuvante en cas de résection incomplète, et en situation de rechute en l'absence de traitement chirurgical possible ni de recaptation de l'iode. L'American Thyroid Association conseille une radiothérapie externe cervicale adjuvante en cas de stade T4a ou T4b pour des patients de plus de 45 ans, à haut risque de maladie résiduelle après la chirurgie, ou avec un risque élevé de rechute, notamment en cas de faible recaptage de l'iode¹³¹ [29–31].

5. Conclusion

Nous décrivons des résultats en termes de contrôle locorégional dans une série rétrospective de patients traités par irradiation externe pour une récurrence locorégionale d'un cancer différencié de la thyroïde, avec une survie sans rechute locorégionale médiane de 32 mois. La chimiothérapie concomitante n'a pas semblé apporter de bénéfice sur ces résultats. La place de la radiothérapie externe dans la prise en charge de ces patients en cas de récurrence locorégionale réfractaire à l'iode reste à définir par des études prospectives contrôlées.

Références

- [1] Colonna M, Borson-Chazot F, Delafosse P, Schwartz C, Guizard A-V, FRANCIM network. Progression of incidence and estimate of net survival from papillary thyroid cancers diagnosed between 2008 and 2016 in France. *Ann Endocrinol* 2020;81:530–8.
- [2] Williams Textbook of Endocrinology – 11th Edition. [Internet. Cité 30 juill 2018. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-978-1-4160-2911-3>].
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133.
- [4] Masson E. Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés franc, aises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 mars 2021. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1136729/traitement-par-iode-131-des-cancers-thyroidiens-di>].
- [5] Zerdoud S, Giraudet A-L, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol* 2017;78:162–75.
- [6] Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014;110:375–82.
- [7] Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083–91.
- [8] Vulpe H, Kwan JYY, McNiven A, Brierley JD, Tsang R, Chan B, et al. Patterns of failure in anaplastic and differentiated thyroid carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Curr Oncol Tor Ont* 2017;24:e226–32.
- [9] Shugard E, Chen J, Quivey JM, Glastonbury CM, Khanafshar E, Garsa AA, et al. Does radiation dose matter in thyroid cancer? Patterns of local-regional failure in recurrent and

metastatic well-differentiated thyroid cancers treated with dose-painted intensity-modulated radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60:560–7.

[10] Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent non-anaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:795–801.

[11] Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. *J Thyroid Res* 2010;2010:1–7.

[12] Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: a statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck* 2016;38:493–8.

[13] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. Délimitation des volumes cibles des cancers des voies aérodigestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie* 2011;15:466–72.

[14] Kim TH, Chung K-W, Lee YJ, Park CS, Lee EK, Kim TS, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent non-anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2010;5:69.

[15] Halperin EC. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology, 7e; 2019 [Cité 3 avr 2021; Disponible sur: <https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2524>].

[16] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? *Thyroid* 2017;27:751–6.

[17] Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, et al. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:52–68.

[18] So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized? *ANZ J Surg* 2016;86:696–700.

[19] Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2006;27:24–8.

[20] Makita K, Hamamoto Y, Tsuruoka S, Takata N, Urashima Y, Miyagawa M, et al. Treatment intensity and control rates in combining external beam radiotherapy and radioactive iodine therapy for metastatic or recurrent differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25:691–7.

[21] Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2008;89:105–13.

[22] Gal TJ, Streeter M, Burris J, Kudrimoti M, Ain KB, Valentino J. Quality of life impact of external beam radiotherapy for advanced thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23:64–9.

[23] Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:23–30.

[24] Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, English C, Wills J, Tuttle RM. Using the American Thyroid Association risk stratification system to refine and individualize the American Joint Committee on cancer eighth edition disease-specific survival estimates in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28:1293–300.

[25] 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 institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:418–27.8

Tableau 1
Statistiques descriptives de la cohorte globale et selon la réalisation d'une chimiothérapie concomitante ou non.
Descriptive data of the overall cohort and depending on the administration of concomitant carboplatin.

Variable	Population totale	RT	CTRT	p	n
Âge	66,56 (12,72)	71,48 (9,39)	60,83 (13,89)	0,024	39
Sexe					36
Femme	23 (59 %)	15 (71,4 %)	8 (44,4 %)	0,112	
Homme	16 (41 %)	6 (28,6 %)	10 (55,6 %)		
Score de statut de performance ECOG					36
0	20 (55,6 %)	9 (45 %)	11 (68,8 %)	0,409	
1	13 (36,1 %)	9 (45 %)	4 (25 %)		
2	3 (8,3 %)	2 (10 %)	1 (6,2 %)		
Résection initiale					17
R0	12 (70,6 %)	7 (77,8 %)	5 (62,5 %)	0,772	
R1	3 (17,6 %)	1 (11,1 %)	2 (25 %)		
R2	2 (11,8 %)	1 (11,1 %)	1 (12,5 %)		
Type histologique					39
Papillaire	30 (76,9 %)	18 (85,7 %)	12 (66,7 %)	0,255	
Vésiculaire	9 (23,1 %)	3 (14,3 %)	6 (33,3 %)		
Histologies de pronostic défavorable					39
Non	17 (43,6 %)	9 (42,9 %)	8 (44,4 %)	1	
Oui	22 (56,4 %)	12 (57,1 %)	10 (55,6 %)		
Stade T					35
T2	5 (14,3 %)	2 (11,1 %)	3 (17,6 %)	0,812	
T3	18 (51,4 %)	9 (50 %)	9 (52,9 %)		
T4	12 (34,3 %)	7 (38,9 %)	5 (29,4 %)		
Stade N					33
N0	7 (21,2 %)	3 (18,8 %)	4 (23,5 %)	1	
N1	26 (78,8 %)	13 (81,2 %)	13 (76,5 %)		
M					37
M0	16 (43,2 %)	10 (50 %)	6 (35,3 %)	0,508	
M1	21 (56,8 %)	10 (50 %)	11 (64,7 %)		
Curage initial					37
Non	9 (24,3 %)	5 (25 %)	4 (23,5 %)	1	
Oui	28 (75,7 %)	15 (75 %)	13 (76,5 %)		
Rupture capsulaire initiale					39
Non	31 (79,5 %)	18 (85,7 %)	13 (72,2 %)	0,432	
Oui	8 (20,5 %)	3 (14,3 %)	5 (27,8 %)		
Iodothérapie					39
Non	3 (7,7 %)	2 (9,5 %)	1 (5,6 %)	1	
Oui	36 (92,3 %)	19 (90,5 %)	17 (94,4 %)		
Nombre de chirurgies	2,33 (1,03)	2,43 (1,12)	2,22 (0,94)	0,552	39
Nombre d'iodothérapie	2,21 (1,2)	2,29 (1,35)	2,11 (1,02)	0,758	39
Nombre rechutes préalables à la radiothérapie	2,31 (1,13)	2,48 (1,17)	2,11 (1,08)	0,229	39
Technique de radiothérapie					39
3D	15 (38,5 %)	6 (28,6 %)	9 (50 %)	0,571	
RCMI	23 (58,9 %)	15 (71,4 %)	8 (44,4 %)		
Dose totale de radiothérapie (Gy)	65,64 (4,74)	65,04 (5,63)	66,33 (3,45)		39
Radiothérapie ganglionnaire					39
Non	3 (7,7 %)	2 (9,5 %)	1 (5,6 %)	1	
Oui	36 (92,3 %)	19 (90,5 %)	17 (94,4 %)		
Meilleure réponse locale					39
Complète	5 (12,8 %)	2 (9,5 %)	3 (16,7 %)	0,675	
Partielle	3 (7,7 %)	1 (4,8 %)	2 (11,1 %)		
Stable	24 (61,5 %)	13 (61,9 %)	11 (61,1 %)		
Progression	7 (17,9 %)	5 (23,8 %)	2 (11,1 %)		

RT : radiothérapie ; CTRT : chimioradiothérapie concomitante ; IMRT : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Tableau 2

Analyse multivariée pour la survie sans rechute locorégionale (SSRLR), la survie sans rechute (SSR), la survie globale (SG).
Multivariate analysis for locoregional progression free survival (SSRLR), progression free survival (SSR) and overall survival (OS).

Variable	HR SSRLR	p	HR PFS	p	HR SG	p
Âge	1,03 [0,98–1,08]	0,241	0,97 [0,94–1]	0,0815	1 [0,96–1,03]	0,84
TUTHYREF initial	1,21 [0,96–1,53]	0,111	1,03 [0,86–1,23]	0,761	1,1 [0,88–1,38]	0,386
TUTHYREF final	1,16 [0,93–1,45]	0,187	0,99 [0,83–1,2]	0,952	1,1 [0,9–1,35]	0,363
NGRCI	1,01 [0,72–1,4]	0,972	0,73 [0,48–1,1]	0,129	1,11 [0,85–1,46]	0,426
Nb. chirurgie	1,42 [0,85–2,37]	0,182	0,89 [0,62–1,29]	0,549	1,46 [0,93–2,27]	0,0982
Nb. iodothérapie	1,24 [0,8–1,92]	0,327	0,91 [0,66–1,25]	0,543	1,18 [0,79–1,76]	0,413
Nb. rechutes	1,63 [0,99–2,69]	0,0566	0,8 [0,55–1,16]	0,242	1,79 [1,17–2,74]	0,00698
Dose totale RT	0,93 [0,84–1,03]	0,164	1,06 [0,96–1,16]	0,238	0,97 [0,87–1,07]	0,534
Sexe (homme vs femmes)	1,31 [0,47–3,65]	0,61	1,56 [0,73–3,33]	0,251	1,74 [0,67–4,54]	0,255
Echelle de statut de performance ECOG 2 vs 0 ou 1					26,15 [3,14–218,01]	0,00255
Résection initiale R1 ou R2	8,84 [1,88–41,52]	0,00574	1,91 [0,54–6,74]	0,315	9,23 [1,94–43,84]	0,00518
Critères de pronostic défavorable histologiques	0,91 [0,33–2,52]	0,851	1,22 [0,57–2,61]	0,603	1,08 [0,41–2,86]	0,871
Stade T initial						
T2 vs	0,84 [0,05–13,59]	0,9	1,67 [0,27–10,21]	0,577	0,42 [0,04–4,67]	0,478
T3 vs	1,35 [0,17–10,83]	0,78	2,1 [0,48–9,25]	0,326	0,47 [0,09–2,33]	0,352
T4 vs	1,57 [0,18–13,62]	0,68	2,26 [0,48–10,7]	0,303	1,29 [0,27–6,17]	0,747
Stade N initial						
N0 vs	1,24 [0,13–12,05]	0,855	1,86 [0,47–7,3]	0,374	0,71 [0,12–4,32]	0,708
N1 vs	1,79 [0,23–14,1]	0,578	1,79 [0,53–6,07]	0,352	0,94 [0,21–4,26]	0,934
Stade M au moment de la radiothérapie						
M1 vs M0	1,06 [0,13–8,57]	0,959	4,13 [0,52–33,05]	0,181	0,83 [0,1–6,78]	0,86
RC initiale	4,2 [1,4–12,62]	0,0105	1,32 [0,56–3,12]	0,524	1,15 [0,37–3,56]	0,804
3D RCMi	0,19 [0,02–1,72]	0,14	0,17 [0,02–1,47]	0,108		
ARCC	0,9 [0,32–2,52]	0,84	1,32 [0,63–2,75]	0,456	0,62 [0,23–1,66]	0,342

TUTHYREF : Tumeurs THYroïdienne REFractaires ; NGRCI : nombre de ganglions en rupture capsulaire initial : lors du curage initial ; Nb. chirurgie : nombre de chirurgies avant la radiothérapie ; Nb. iodothérapie : nombre de iodothérapies avant la radiothérapie ; RT : radiothérapie ; Ves : vésiculaire ; Pap : papillaire RC initiale : rupture capsulaire initiale lors du premier curage ; 3D IMRT : radiothérapie 3D ou RCMi ; ARCC : association de radiothérapie et de chimiothérapie à base de carboplatine.

Tableau 3

Toxicités sur l'ensemble de la population.
Adverse events on the overall population.

		Effectif	Pourcentage
Toxicité aiguë limitante	Non	32	82
	Oui	7	18
Toxicité chronique	Non	32	82
	Oui	7	18
Effet indésirable	Grade	Effectif	Pourcentage
Radiodermite	0	1	3
	1	13	33
	2	19	49
	3	6	15
Mucite	0	15	38
	1	7	18
	2	16	41
	3	1	3
Dysphagie	0	18	46
	1	11	28
	2	10	26
Œsophagite	0	17	43
	1	14	36
	2	8	21
Dysphonie	0	29	74
	1	9	23
	2	1	3
Laryngite	0	23	59
	1	10	26
	2	5	12
	3	1	3
Thrombopénie	0	35	89
	1	1	3
	2	2	5
	3	1	3
Asthénie	0	24	61
	1	11	28
	2	3	8
	3	1	3
Allergie carboplatine	0	38	97
	3	1	3
Nausées	0	38	97
	2	1	3
Toxicité chronique	Grade	Effectif	Pourcentage
Plexite chronique	0	38	97
	1	1	3
	2	2	5
Dysphagie chronique	0	35	90
	1	2	5
	2	2	5
Xérostomie chronique	0	35	90
	1	2	5
	2	2	5

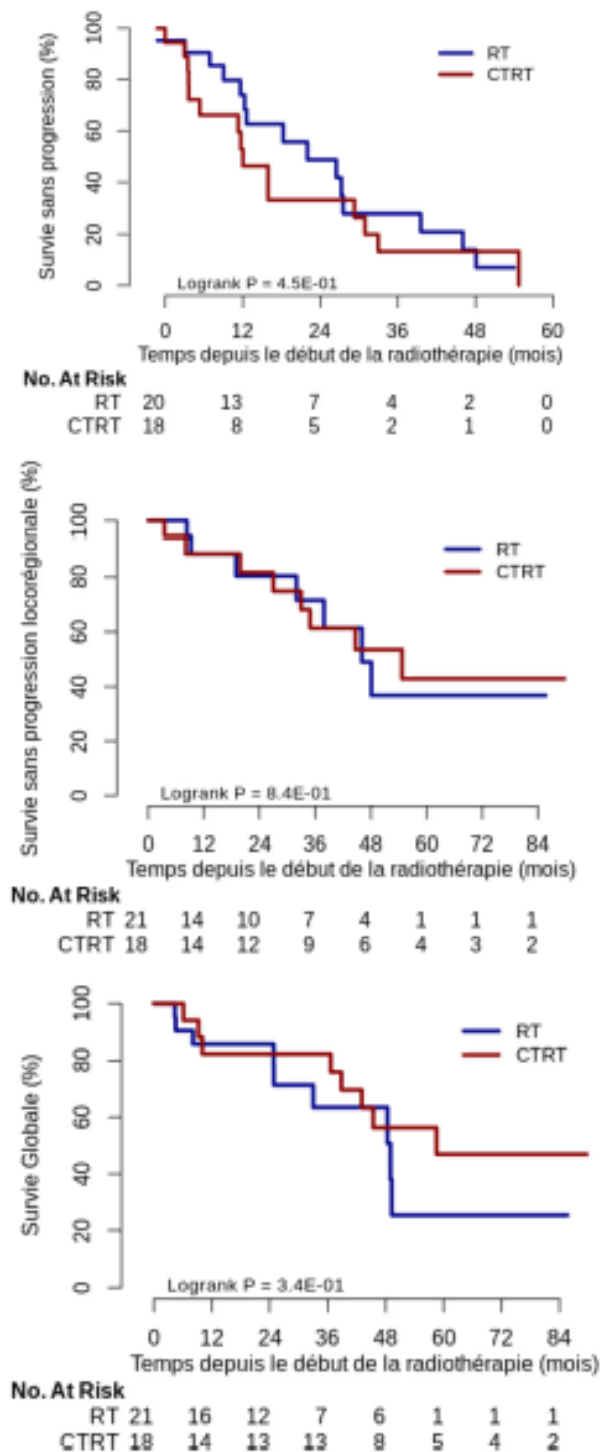


Fig. 1. Survie sans progression locorégionale, survie sans progression et survie globale : comparaison entre les patients ayant reçu de la chimioradiothérapie concomitante (CTRT) et ceux ayant reçu de la radiothérapie (RT).

Locoregional progression free survival, progression free survival and overall survival: comparison between patients who received concomitant chemoradiation (CTRT) and patients who received radiation therapy (RT).