

# Effets secondaires du traitement par iode radioactif dans le cadre d'un cancer de la thyroïde : résultats du suivi à 6 mois de l'étude START

## Salivary dysfunction After Radioiodine Treatment

IRSN: **C Baudin**, MO Bernier, D Broggio, C Bassinet, C Huet

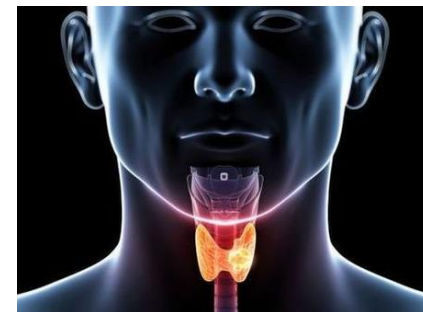
Universitat Autònoma de Barcelona: G Armengol Rosell

Hôpital Pitié Salpêtrière: C Lussey, C Buffet, M Soret, L Leenhardt, F Menegaux

## Etude START

## CONTEXTE

- **10 000** cas incidents de cancer de la thyroïde chaque année (*SpF 2019*)
- **Traitement pour un cancer différencié de la thyroïde** (dans 80-85% des cas) :  
➔ **Thyroïdectomie + thérapie complémentaire par radioiodine (<sup>131</sup>I)**



**Glandes salivaires** : capacité à concentrer le radioiode

Possible **inflammation des glandes (salivaires et lacrymales)**

>> **Changements dans la production des glandes** >> **Impacts** sur la qualité de vie et la nutrition...

Dégradation de la **qualité de vie** ?

**mais**

➔ **valeurs d'incidences peu précises** pour les troubles salivaires et lacrymaux

➔ **peu d'études avant/après** sur la Qualité de Vie (QdV)

➔ **pas de relation dose-réponse**

➔ **pas de dose aux glandes salivaires** (≠ activité administrée)

➔ **pas de facteurs de risque cliniques ou génétiques** pour définir les patients à risque

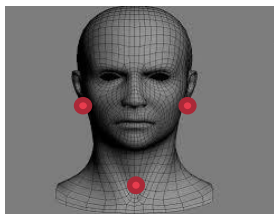
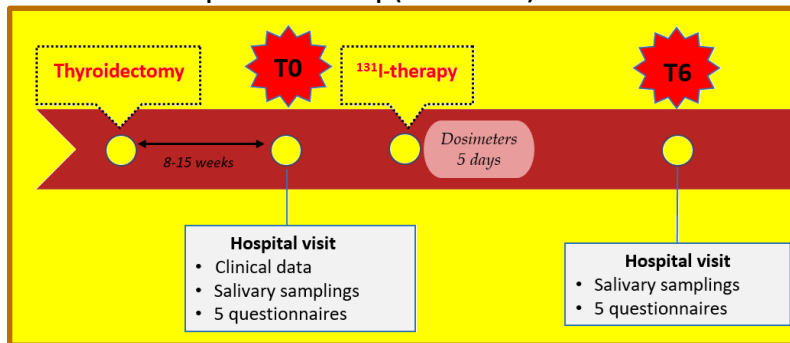


- **Estimer l'incidence** des troubles salivaires/lacrymaux après thérapie par  $^{131}\text{I}$
- **Comparer la qualité de vie liée à la santé/santé mentale** avant/après thérapie par  $^{131}\text{I}$
- **Estimer des relations dose-réponses** entre dose aux glandes salivaires et risques d'effets secondaires 6 mois post-traitement (troubles salivaires/lacrymaux et détérioration qualité de vie/santé mentale)
- **Valider une méthode dosimétrique** pour calculer la dose aux glandes salivaires

## Etude START

## METHODES (1/2)

- **Population** : 136 patients, en attente d'une thérapie  $^{131}\text{I}$  pour un cancer différencié de la thyroïde (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
  - ➔ 2 groupes : 44 patients traités par 1.1 GBq (30 mCi)
  - 92 patients traités par 3.7 GBq (100 mCi)



- **Dosimétrie**

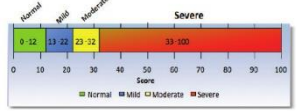
- ✓ 3 dosimètres externes thermoluminescents placés à T0, retirés 5 jours après
- ✓ Reconstruction dosimétrique ➔ calcul de la dose aux glandes salivaires



## Etude START

## METHODES (2/2)

- Outcomes (variables à expliquer)

	Troubles salivaires	Troubles lacrymaux	Qdv & santé mentale
Variables continues	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flux de salive sans stimulation (mL/min)</li> <li>Flux de salive avec stimulation (mL/min)</li> <li>Concentrations biochimiques en sodium, potassium, chlorure, calcium (mmol/L) et amylase (kU/L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OSDI© score entre 0 and 100</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score de composante mentale SF-36</li> <li>Score de composante physique SF-36</li> <li>Score HAD</li> <li>Nutrition (EVA)</li> </ul>
Variables binaires (oui/non)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyposalivation sans stimulation : "oui" quand flux de salive non stimulée <math>\leq 0.25</math> mL/min</li> <li>Hyposalivation avec stimulation : "oui" quand flux de salive stimulée <math>\leq 1.00</math> mL/min</li> <li>Sensation de bouche sèche (xerostomie): avoir répondu "oui" à la question "Votre bouche est ou a-t-elle été sèche ?"</li> <li>Douleur dans la glande parotide: avoir répondu "oui" à la question "avez-vous ressenti une douleur dans les parotides ?"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécheresse oculaire : "oui" quand score OSDI© <math>&gt; 12</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes d'anxiété HAD : "oui" quand score <math>\geq 8</math></li> <li>Symptômes de dépression HAD : "oui" quand score <math>\geq 8</math></li> </ul>

## Analyses statistiques

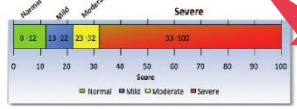
→ Descriptions (*paired t-test*, *McNemar paired comparisons*)

→ Modèles multivariés (linéaire et logistique) avec effet aléatoire et ajustement sur facteurs confondants

## Etude START

## RESULTATS (3/4)

## Comparaisons T0 – T6

	Troubles salivaires	Troubles lacrymaux	Qdv & santé mentale
<b>Variables continues</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flux de salive sans stimulation (mL/min) =</li> <li>Flux de salive avec stimulation (mL/min) →</li> <li>Concentrations biochimiques en sodium, potassium, chlorure, calcium (mmol/L) et amylase (kU/L) →</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OSDI© score entre 0 and 100</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score de composante mentale SF-36 =</li> <li>Score de composante physique SF-36 →</li> <li>Score HAD →</li> <li>Nutrition (EVA) =</li> </ul>
<b>Variables binaires (oui/non)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyposalivation sans stimulation : "oui" quand flux de salive non stimulée <math>\leq 0.25</math> mL/min =</li> <li>Hyposalivation avec stimulation : "oui" quand flux de salive stimulée <math>\leq 1.00</math> mL/min =</li> <li>Sensation de bouche sèche (xérostomie): avoir répondu "oui" à la question "Votre bouche est ou a-t-elle été sèche ?" →</li> <li>Douleur dans la glande parotide: avoir répondu "oui" à la question "avez-vous ressenti une douleur dans les glandes parotides ?" =</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécheresse oculaire : "oui" quand score OSDI© <math>&gt; 12</math> →</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes d'anxiété HAD : "oui" quand score <math>\geq 8</math> =</li> <li>Symptômes de dépression HAD : "oui" quand score <math>\geq 8</math> →</li> </ul>

= Pas de différence stat. significative

→ Diminution/augmentation stat. significative – sens délétère

→ Diminution/augmentation stat. significatives – sens améliorateur

## Incidences troubles salivaires/lacrymaux

Variables	Incidence
Hyposalivation sans stimulation	5.9%
Hyposalivation avec stimulation	3.7%
Sensation de bouche sèche	22.1%
Sécheresse oculaire	17.0%



## Etude START

## RESULTATS (4/4)

## Régressions multivariées

Exposition <sup>131</sup> I	Categories	N	Flux de salive sans stimulation		Flux de salive avec stimulation		Concentration en chlorure		Concentration en potassium		Score OSDI		PCS		MCS		Score HAD		EVA	
			β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
MD (Gy)		129	0.00	(-0.03;0.03)	<b>-0.08 (-0.12;-0.02)</b>		0.59	(-0.04;1.21)	<b>1.07 (0.42;1.71)</b>		n/a		<b>0.97 (0.30;1.65)</b>		-0.45	(-1.40;0.50)	-0.10	(-0.59;0.39)	-0.01	(-0.22;0.19)
Activité administrée	Avant traitement	136	1	ref	<b>1</b>	ref	1	ref	1	ref	1	ref	1	ref	1	ref	1	ref	1	ref
	1.1 GBq	91	-0.01	(-0.10;0.08)	<b>-0.26 (-0.44;-0.08)</b>		-0.75	(-2.78;1.27)	-0.05	(-2.08;1.98)	<b>4.07 (0.42;7.73)</b>		<b>2.65 (0.53;4.78)</b>		0.34	(-2.60;3.27)	-0.80	(-2.35;0.76)	-0.39	(-1.02;0.23)
	3.7 GBq	41	-0.01	(-0.07;0.07)	<b>-0.15 (-0.29;-0.02)</b>		<b>2.06 (0.53;3.59)</b>		<b>3.10 (1.56;4.64)</b>		1.57	(-1.24;4.37)	<b>3.09 (1.48;4.71)</b>		-1.06	(-3.30;1.19)	-0.34	(-0.18;-0.01)	0.11	(-0.38;0.59)

Exposition <sup>131</sup> I	Categories	N	Hyposalivation sans stimulation		Hyposalivation avec stimulation		Sensation de bouche sèche		Douleur dans la glande parotéide		Sécheresse oculaire		Symptômes d'anxiété		Symptômes de dépression		
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	
MD (Gy)		129	0.69	(0.41-1.18)	1.05	(0.56-1.97)	<b>1.43 (1.01-2.04)</b>		1.40	(0.90-2.18)		n/a		0.86	(0.62;1.19)	1.82	(0.84;3.91)
Activité administrée	Avant traitement	136	1	ref	1	ref	<b>1</b>	ref	1	ref	1	ref	1	ref	1	ref	
	1.1 GBq	91	0.63	(0.11-3.52)	0.81	(0.09-7.02)	<b>2.99 (1.07-8.39)</b>		0.48	(0.09-2.53)	<b>3.58 (1.19-10.81)</b>		0.58	(0.21;1.58)	1.99	(0.23;17.18)	
	3.7 GBq	41	0.57	(0.15-2.14)	0.52	(0.08-3.48)	<b>2.37 (1.01-5.58)</b>		1.97	(0.7-5.58)	2.12	(0.85-5.28)	0.85	(0.39;1.84)	3.65	(0.56 ;23.64)	

→ **Facteurs d'ajustement troubles salivaires/lacrymaux** : age à l'inclusion, score d'anxiété et de dépression, antécédents de maladies systémiques, statut de ménopause, prise d'anti-douleurs dans les 3 derniers mois

→ **Facteurs d'ajustement troubles salivaires/lacrymaux** : age à l'inclusion, consommation d'antidépresseurs/psycholeptiques/anxiolytiques/analgésiques, dysfonctionnements salivaires/lacrymaux et statut de ménopause



➤ **Résultats du suivi à 6 mois :**

- **Faibles incidences** des troubles salivaires et lacrymaux à partir de mesures objectives et subjectives
- **Pas de différence statistiquement significative** dans l'incidence entre les groupes 1.1 GBq et 3.7 GBq
- Vers une **diminution de l'activité** des glandes salivaires après thérapie à l'  $^{131}\text{I}$
- Vers une **diminution des douleurs** et du déficit fonctionnel à 6 mois
- **Relations dose-réponse significatives** pour sensation de bouche sèche, flux stimulé, concentration salivaire en potassium, et sécheresse oculaire + composante physique du score de QdV



- Design
- Outcomes objectifs et subjectifs
- Estimation de la dose aux glandes salivaires
- Calculs de relations dose-réponses ajustées



- Petite taille de la population
- Pas d'indicateurs standardisés
- Pas de données de QdV avant diagnostic

➤ **Perspectives:**

- Travailler sur les **facteurs génétiques**
- Evaluer l'**évolution** de ces paramètres entre l'**inclusion et 36 mois après traitement (T0, T6, T18, T36)**
- Comparer la **QdV/santé mentale des patients traités** avec celle de **témoins non traités**



## Dysfunction of the Salivary and Lacrimal Glands After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer: Results of the START Study After 6-Months of Follow-Up

Clémence Baudin <sup>1</sup>, Alice Bressand <sup>2</sup>, Camille Buffet <sup>3</sup>, Fabrice Menegaux <sup>3 4 5</sup>, Marine Soret <sup>3 6</sup>, Anh Thu Lê <sup>7</sup>, Thomas Cardon <sup>7</sup>, David Broggio <sup>7</sup>, Céline Bassinet <sup>8</sup>, Christelle Huet <sup>8</sup>, Gemma Armengol <sup>9</sup>, David B Richardson <sup>10</sup>, Laurence Leenhardt <sup>3</sup>, Marie-Odile Bernier <sup>1</sup>, Charlotte Lussey-Lepoutre <sup>3 11 12</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37300484 DOI: 10.1089/thy.2023.0090

### Abstract

**Background:** Understanding of changes in salivary and lacrimal gland functions after radioactive iodine therapy (<sup>131</sup>I-therapy) remains limited, and, to date, no studies have evaluated dose-response relationships between absorbed dose from <sup>131</sup>I-therapy and dysfunctions of these glands. This study investigates salivary/lacrimal dysfunctions in differentiated thyroid cancer (DTC) patients six months after <sup>131</sup>I-therapy, identifies <sup>131</sup>I-therapy-related risk factors for salivary/lacrimal dysfunctions, and assesses the relationships between <sup>131</sup>I-therapy radiation dose and these dysfunctions. **Methods:** A cohort study was conducted involving 136 DTC patients treated by <sup>131</sup>I-therapy of whom 44 and 92 patients received 1.1 and 3.7 GBq, respectively. Absorbed dose to the salivary glands was estimated using a dosimetric reconstruction method based on thermoluminescent dosimeter measurements. Salivary and lacrimal functions were assessed at baseline (T0, i.e., immediately before <sup>131</sup>I-therapy) and six months later (T6) using validated questionnaires and salivary samplings, with and without stimulation of the salivary glands. Statistical analyses included descriptive analyses and random-effects multivariate logistic and linear regressions.

**Results:** There was no difference between T0 and T6 in the level of parotid gland pain, nor was there difference in the number of patients with hyposalivation, but there were significantly more patients with dry mouth sensation and dry eyes after therapy compared with baseline. Age, menopause, depression and anxiety symptoms, history of systemic disease, and not taking painkillers in the past three months were found to be significantly associated with salivary or lacrimal disorders. Significant associations were found between <sup>131</sup>I-exposure and salivary disorders adjusted on the previous variables: for example, per 1-Gy increase in mean dose to the salivary glands, odds ratio = 1.43 [CI 1.02 to 2.04] for dry mouth sensation,  $\beta$  = -0.08 [CI -0.12 to -0.02] mL/min for stimulated saliva flow, and  $\beta$  = 1.07 [CI 0.42 to 1.71] mmol/L for salivary potassium concentration. **Conclusions:** This study brings new knowledge on the relationship between the absorbed dose to the salivary glands from <sup>131</sup>I-therapy and salivary/lacrimal dysfunctions in DTC patients six months after <sup>131</sup>I-therapy. Despite the findings of some dysfunctions, the results do not show any obvious clinical disorders after the <sup>131</sup>I-therapy. Nevertheless, this study raises awareness of the risk factors for salivary disorders and calls for longer follow-up. *ClinicalTrials.gov Registration Number:*

*Merci!*



*Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, FR*