

Titre de l'étude La redifférenciation des cancers thyroïdiens réfractaires en vie réelle

Acronyme VIEREDIFF

Responsable scientifique Camille Buffet, Livia Lamartina

Biostatisticien Isabelle Borget

Sponsor Gustave Roussy Cancer Campus

Méthodologie : étude rétrospectif, observationnel, multicentrique

Histo de réfractaire concernée Cancer de souche vésiculaire papillaire, vésiculaire, peu différencié

Rationnel de l'étude

La prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode radioactif représente un défi pour le clinicien. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase classiquement prescrits dans ce contexte peuvent échouer en raison de résistance primaire ou acquise à la molécule ou en raison d'effets indésirables graves ou modérés mais chroniques et délétères imposant l'arrêt du médicament. Ainsi, a émergé le concept de redifférenciation, qui consiste à traiter les patients avec un ou plusieurs médicaments capables de restaurer la sensibilité à l'iode radioactif de cancers réfractaires. Plusieurs composés (sorafenib, inhibiteur d'histone désacétylase, lithium) ont été testés il y a une dizaine d'années environ avec des résultats décevants. Un regain d'intérêt pour cette stratégie est venu de la publication d'un essai pilote sur 24 patients montrant des résultats prometteurs obtenus avec un inhibiteur pharmacologique de MEK (le selumetinib) prescrit pendant 4 semaines (Ho et al. NEJM 2013). Cette publication a ouvert le champ à la stratégie de redifférenciation avec les inhibiteurs de la voie MAPK, en particulier les inhibiteurs de BRAFV600E (vemurafenib, dabrafenib) et/ou les inhibiteurs de MEK (selumetinib, trametinib, cobimetinib). Les différentes publications sur le sujet montrent des résultats encourageants avec des taux de restauration du captage de l'iode de l'ordre de 60 à 70%. Les principales limites de ces publications sont le faible nombre de patients inclus, allant du simple cas rapporté jusqu'à des séries d'une dizaine de patients maximum (Rothenberg et al. Clin Cancer Res 2015 ; Huillard et al. JES, 2017 ; Jaber et al. JCEM, 2018 ; Dunn et al. JCEM 2019 ; Iravani et al. Thyroid, 2019 ; Leboulleux et al. Thyroid 2019). Les réponses radiologiques observées sont également encourageantes (réponse partielle, stabilité de maladie) mais avec un recul limité à moins de 6 mois le plus souvent.

En France, un protocole hospitalier de recherche clinique visant à tester prospectivement l'efficacité d'un inhibiteur de MEK couplé ou non à un inhibiteur de BRAFV600E suivi d'un nouveau traitement par iode 131 pour des patients ayant un cancer thyroïdien de souche vésiculaire, porteur d'une mutation BRAFV600E ou RAS et réfractaire à l'iode est terminé aux inclusions. Les résultats dans la cohorte des 21 patients avec mutation BRAF ont montré un taux de fixation de l'iode de 90% et un taux réponse objective de 38% (Leboulleux 2021). Le résultat chez les 10 patients avec mutation RAS ont montré une réponse chez 2 (20%) (Leboulleux 2021).

L'objectif du présent travail est de rapporter l'expérience française en matière de stratégie de redifférenciation dans les centres du réseau TUTHYREF pour les patients n'ayant pas été inclus dans le protocole MERAIODE.

Objectif principal

Réponse objective à 6-12 mois de l'irathérapie réalisée après administration de la thérapie redifférenciante, évaluée sur un examen d'imagerie conventionnelle, selon les critères RECIST 1.1, et comparé à la dernière imagerie faite avant l'irathérapie.

Critère de jugement principal

Evaluation RECIST 1.1 des lésions cibles sur une imagerie conventionnelle comparée à la dernière imagerie faite avant l'irathérapie.

Objectif secondaire

Taux de réponse objective selon le type de mutation ciblé ou group de mutation (BRAF like, RAS like).

Pourcentage de patients chez lequel une restauration du captage de l'iode de lésion(s) métastatique(s) réfractaire(s) est observée.

Décrire l'évolution des taux de thyroglobuline (et Ac anti-thyroglobuline) avant et après irathérapie.

Décrire la réponse métabolique pour les patients ayant eu un TEP-FDG avant (moins de 6 mois avant) et après irathérapie (maximum 6 mois après).

Décrire la durée de réponse et le temps avant progression après irathérapie en comparaison à celui observé avant le traitement de redifférenciation.

Décrire les types de thérapies ciblées prescrites, la durée des traitements avant irathérapie, leur poursuite ou non après irathérapie, les effets indésirables éventuels.

Dans les situations avec coexistences de lésions métastatiques fixantes et non fixantes sur la scintigraphie à l'iode 131, décrire l'évolution de ces 2 groupes de lésions, si évaluables selon les critères RECIST 1.1., après irathérapie.

Analyser l'ensemble des critères de jugement principal et secondaire pour les patients ayant eu plus qu'une irathérapie à visée de redifférenciation.

Critère de jugement secondaire

Résultat de la scintigraphie post-thérapeutique après administration de la ou des thérapies ciblées à visée de redifférenciation.

Taux de thyroglobuline.

Résultat des TEP-FDG faits avant (moins de 6 mois) et après irathérapie à visée de redifférenciation (maximum 6 mois après)

Réponse objective pour les lésions métastatiques non fixantes après irathérapie à visée de redifférenciation.

Nombre de centres TUTHYREF

Ouvert 28 centres du réseau TUTHYREF

Les centres suivantes ont déclaré des patients incluables et veut participer : Bordeaux , Pitié, Gustave Roussy, Lille, Curie, Lyon, Toulouse, Poitiers , Cochin

Nombre de patients

Tout patient inclus dans la base TUTHYREF et traité avec une thérapie ciblée avec pour objectif une redifférentiation et n'ayant pas été inclus dans le protocole MERAIODE

Patients non inclus dans la base TUTHYREF mais répondant à ces critères

Nombres prévisionnels de patients incluables

Centre	Referent	N provisionnel patients
Bordeaux	Godbert	5 ou plus
Pitié	Buffet	4
Gustave Roussy	Lamartina	6 ou plus
Lille	Do Cao	3 ou 4
Curie	Hescot	0 1 prévu pour 2021
Lyon	SAJOUS	0 1 prévu pour 2021
Toulouse	Zerdoud	2
Poitiers	Miot	1 en 2021
Cochin	Groussin	9

Durée du recueil

2014-2021

Critères d'inclusion

Tout patient avec cancer thyroïdien de souche folliculaire réfractaires à l'iode (métastases à distance sans fixation d'iode radioactif sur une scintigraphie post-thérapeutique ou métastases à distance en progression dans les 12 mois suivant un traitement par iode radioactif) traité par une thérapie ciblée avec pour objectif une redifférentiation et n'ayant pas été inclus dans le protocole MERAIODE :

Cohorte 1. Patients qui ont arrêté le traitement ciblé après le traitement par iode

Cohorte 2. Patients qui ont poursuivi le traitement ciblé après le traitement par iode

Les patients des deux cohortes seront analyses séparément. Les patients de la cohorte 2 vont être recensés pour avoir une représentation des stratégies mise en œuvre par les centres, s'ils sont assez nombreux ils feront l'objet d'une analyse d'efficacité.

Critères de non-inclusion

Cancer médullaire de la thyroïde pour la cohorte

Thérapie ciblée prescrite sans perspective de redifférentiation

Période d'observation

2014-2022

Analyses statistiques

Statistiques descriptives

Calendrier envisagé

Durée : 8 mois

Préparation CRF RedCAP : Mai 2022

Recrutement: Juin – Aout 2022

Analyse des données : Septembre - Novembre 2022

Paper submission : Decembre 2022

Recruiting Center	Total
1. angers	1
2. clermontferrand	2
3. curie	2
4. lille	13
5. lyon	10
6. nantes	1
7. nice	1
8. nimes	1
9. pitiealpetriere	15
10. Gustave Roussy	14
Total général	60

Sexe	Total
Féminin	31
Masculin	28
(vide)	1
Total général	60

Population	N=60
Recruiting Center	
angers	1

clermontferrand	2
curie	2
lille	13
lyon	10
nantes	1
nice	1
nimes	1
pitiealpetriere	15
Gustave Roussy	14
Sexe	
Féminin	31
Masculin	28
(vide)	1
Histologie	
Folliculaire	1
Papillaire	55
Peu différencié	3
(vide)	1
Histotype cellules hautes	24
Histotype solide	2
Définition cancer réfractaire	
Au moins une métastase non fixante	52
Métastases fixantes en progression dans les 12 mois qui suivent le dernier traitement	1
Histoire d'irradiation cervicale en âge pédiatrique	0
Histoire familiale de cancer thyroïdien	
Un membre atteint	2
Autre cancer primitif	11
	4 cancer prostate 1 colon 1 basocell 1 sein 1 ca epidermoide cutanée Méningiome ? 2 non spécifié
Symptômes au diagnostic (choix=Symptômes compressifs (dyspnée, dysphagie, dysphonie, douleurs, etc))	18
OMS	
0	41
1	1
Non connu	18
Métastases au diagnostic	
No	13
Ganglionnaires médiastinales	3
Pulmonaires	20 (2 poumon et os)
Os	1
Type de chirurgie de la thyroïde	
lobectomie seule	1
thyroïdectomie en deux temps	8
thyroïdectomie totale	50
(vide)	1

Curages		
Curage centrale bilaterale	23	
Curage centrale unilaterale	25	
Curage laterale bilaterale	9	
Curage laterale unilaterale	31	
T	Total	
T1	2	
T2	5	
T3	27	
T4	22	
Tx	4	
N	Total	
N0	10	
N1a	12	
N1b	32	
Nx	6	
M	Total	
M0	15	
M1	18	
Mx	27	
TNM stage		
	1	11
	2	15
	3	11
	4	19
(vide)		4
Resection R	Total	
non connu	10	
R0	32	
R1	11	
R2	4	
(vide)	3	
Traitement par iode radioactif	Total	
No	2	
Yes	57	
(vide)	1	
Status maladie au moment du traitement par iode	Total	
Non connu	3	

pas de tumeur détectée	5
présence d'au moins un site de tumeur qui ne fixe pas l'iode	41
présence de tumeur qui fixe l'iode	7
(vide)	4
BRAF	54
Fusion BRAF	1
HRAS	3
NRAS	1
MET	1
Mutation TERT	Total
indéterminé, problème technique	1
non recherché	26
non, absente	23
oui, présente	5
(vide)	5
Site métastases	
Pulmonaires tot	38
Poumon + foie	1
Poumon + os	3
Poumon + surrénale	2
Os	1
Autre (1 musculaire 1 lit thyr)	2
Confirmation anatomopathologique de la récurrence morphologique	
No	26
Yes	29
(vide)	5
Symptômes récurrence (choix=Symptômes compressifs (dyspnée, dysphagie, dysphonie, douleurs, etc))	2
OMS Performance status (récurrence)	Total
0	38
1	4
non connu	11
(vide)	7

Results

48 un traitements de rédiff

9 deux traitements de rédiff

1 trois traitements

Réponse tumorale morphologique (pendant la thérapie ciblée de redifférentiation et avant le traitement par iode)	Total
non connu	19
progression (+20% ou apparition de nouvelles lésions)	2
réponse complète	1
réponse partielle (-30%)	15
stabilité	19
(vide)	2
Réponse tumorale métabolique (pendant la thérapie ciblée de redifférentiation et avant le traitement par iode)	Total
non connu	42
progression	1
réponse complète	2
réponse partielle	5
stabilité	6
(vide)	2

Poursuite du traitement au long cours	Total
no	43
oui (détailler pour quelle raison svp)	13
(vide)	2

Réponse tumorale morphologique à 6-12 mois après la thérapie ciblée de redifférentiation et après le traitement par iode	Total
non connu	6
progression (+20% ou apparition de nouvelles lésions)	10
réponse complète	1
réponse partielle (-30%)	9
stabilité	24
(vide)	8

Nombre de Record ID	Réponse tumorale morph(
Progression suite au traitement de ré différenciation	progression (+20% ou apparit réponse co réponse partiell	stabilité	Total général		
No	1	1	9	11	22
Yes	9			12	21
(vide)				1	1
Total général	10	1	9	24	44

26 en progression (44%) PFS 7 mois (mediane , range 3 -33)

24 sans progression post rédiff, mediane suivi 14 mois (4 – 49 mois)

8 non connu dont un pour décès du patient

Table 1. Published trials or clinical cases of redifferentiating strategy with MAPK inhibitors

Ref	TKI Duration of treatment before RAI	Patients (n)	Main results
2013 , NEJM, Ho et al.	Selumetinib (MEKi) 4 weeks	24 20 evaluable	- RAI uptake: 60% (12/20) of increase or induction - 40% (8/20) retreated with RAI : 5/5 NRAS – 1/9 BRAF – 1/3 RET/PTC – 1/3 WT (Best responders: RAS mutated patients) - At 6 months: 5 PR and 3 SD
2015, Clin Cancer Res, Rothenberg et al.	Dabrafenib (BRAF^{V600E} i) 6 weeks	10 BRAF ^{V600E}	- 60% (6/10) retreated with RAI - At 3 months: 2 PR and 4 SD
2017, JES, Huillard et al.	Vemurafenib, and then dabrafenib Several months, without withdrawal	1 BRAF ^{V600E}	- Increase in Tg (redifferentiation effect) while on TKI - Diagnosis of an unsuspected pulmonary miliary on therapeutic WBS - Loss of the redifferentiation effect after short and transitory interruption of the TKI
2018, JCEM, Jaber et al.	Dabrafenib ± trametinib Vemurafenib (BRAF^{V600E} i) Trametinib (MEKi) Investigational MEKi Median duration of treatment : 14 months	13	- RAI uptake: 69% (9/13) of increase or induction (3/3 RAS – 5/9 BRAF – 1/1 WT; Best responders: RAS mutated patients) - Increase in Tg or Tg Ab levels in 6 out of 9 responders while on TKI
2019, JCEM, Dunn et al.	Vemurafenib 4 weeks	12 BRAF ^{V600E} 10 evaluable	- RAI uptake: 60% (6/10) of increase or induction - 40% (4/10) retreated with RAI - At 6 months: 2 PR and 2 SD
2019, Thyroid , Iravani et al.	Trametinib ± dabrafenib Vemurafenib + cobimetinib (MEKi) 4 weeks	6	- 67% (4/6) retreated with RAI (1/3 NRAS – 3/3 BRAF; Best responders: BRAF mutated patients) - At 3 months: 3 PR – 1 SD

2019, Thyroid , Leboullux et al.	Dabrafenib + trametinib 8 weeks	1 BRAFK601E	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical hyperthyroidism and increase in FT4 and FT3 (6.6 and 4.4 N) 8 weeks later - Histological redifferentiation documented - No therapeutic RAI because of unresectable primary thyroid tumor
2021, ENDO congress Leboullux et al.	Dabrafenib + trametinib 6 weeks	21 BRAFF600E	<ul style="list-style-type: none"> - Preliminary results on the BRAF cohort of the MERAIODE trial (NCT 03244956) - RAI uptake: 90% (20/21) - 6 months PR 38% (8/21) and SD in 52% (11/21)

Abbreviations: MEKi : MEK inhibitor; RAI: radioiodine; BRAF^{V600E} i : BRAF^{V600E} inhibitor; Tg: thyroglobuline; Tg Ab: thyroglobuline Antibody; PR : partial response; SD: stable disease.