CANCERS THYROÏDIENS RÉFRACTAIRES À L'I-131 ET LE POTENTIEL DE RE DIFFÉRENCIATION

Anthony Lemelin-Aubuchon, R5 en médecine nucléaire
Supervisé par Dre Mélanie Desaulniers

UdS Université de Sherbrooke

PLAN

- Introduction à l'I-131
- Cancer de la thyroïde différencié et résistance à l'iode
  - Prévalence et pronostic
- Dédifférenciation
  - Critères suggestifs
  - Mécanismes en cause
- Redifférenciation
  - Thérapies disponibles
  - Données actuelles sur l'utilisation et l'efficacité

INTRODUCTION: I-131 EN CANCER DE LA THYROÏDE

- Crucial dans la prise en charge des cancers de la thyroïde bien **différenciés** (CTD)
- Rôles
  - Ablatif
  - Adjuvant
  - Thérapeutique

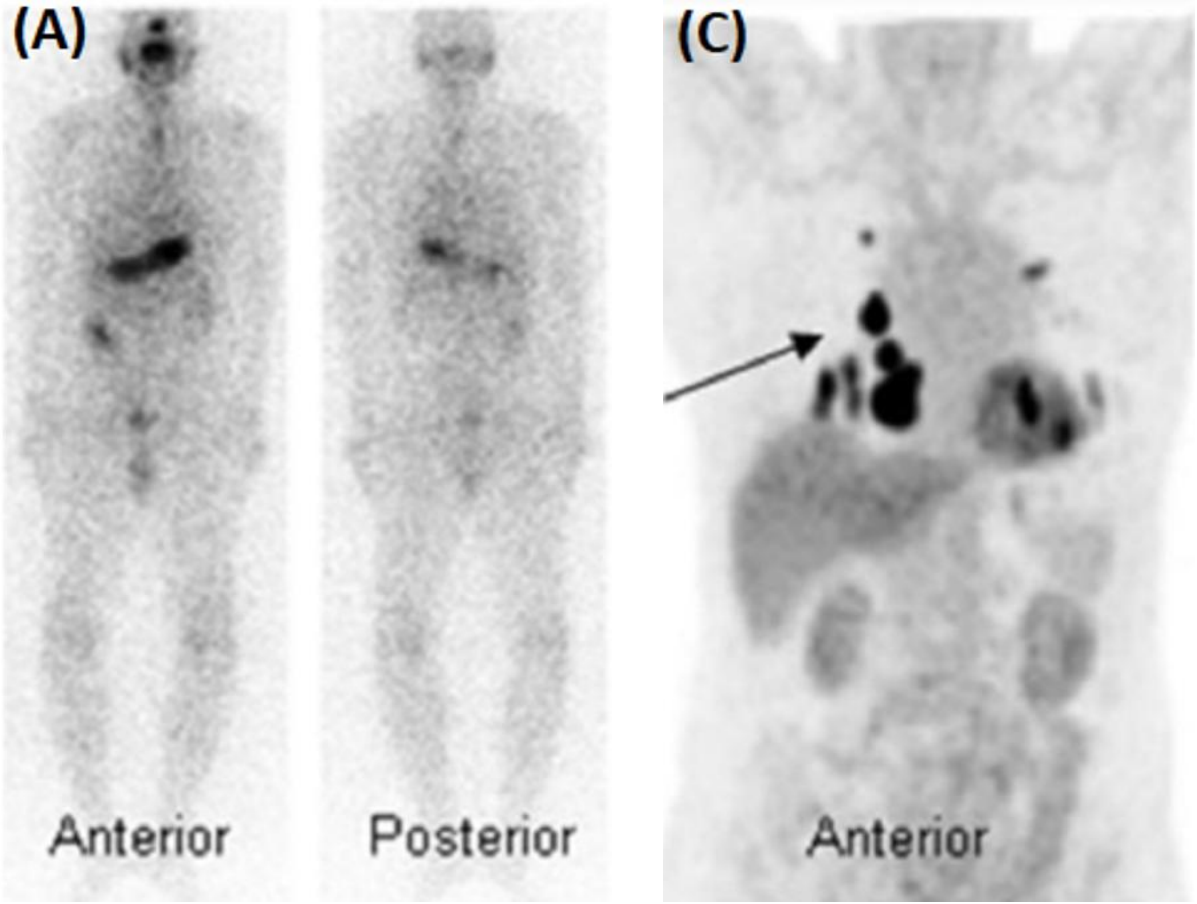
CTD RÉFRACTAIRE À L'IODE

- 5-15% des CTD sont ou deviennent résistant à l'iode (CTD-R)
- C'est le cas pour 50% des CTD métastatiques
  - Moins de 10% des CTD sont métastatiques
- Impact pronostique important
  - Survie à 5 ans des CTD-R: 60-70%*
  - Survie à 10 ans des CTD-R métastatiques: 10%

UDS Université de Sherbrooke

SITUATIONS CLINIQUES SUGGÉRANT UN CTD-R

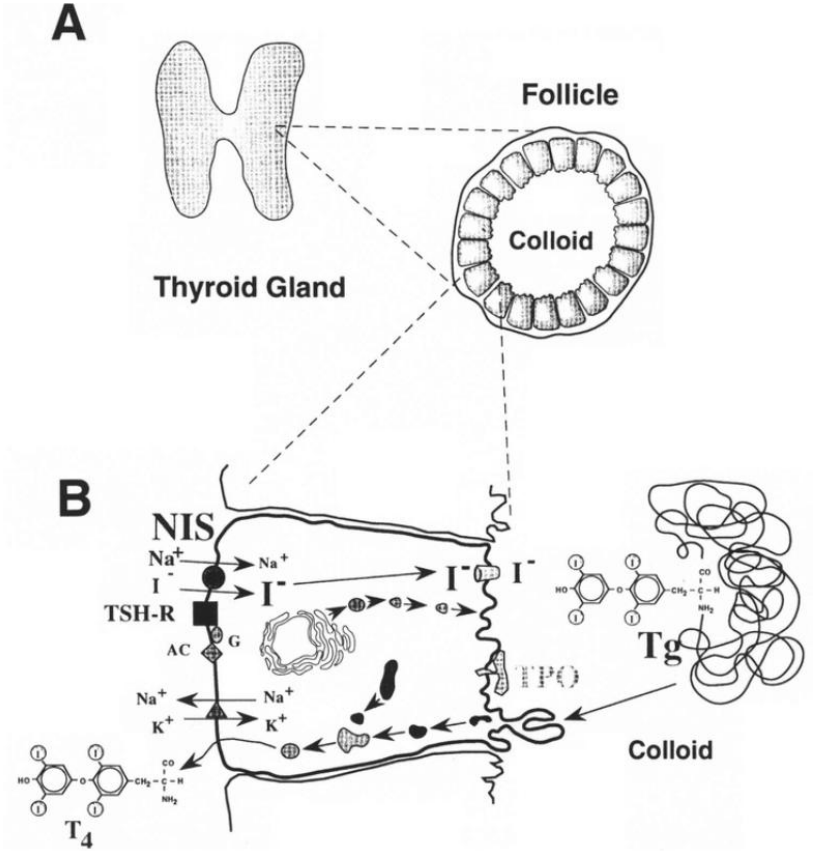
- **Pas de captation à l'I-131** de la récidive locorégionale ou de l'atteinte métastatique
- Perte/absence d'avidité à l'iode lors de la scintigraphie pancorporelle 1 semaine post-traitement à l'I-131
- Maladie métastatique (> 1 métastase) avec **au moins 1 lésion qui ne capte pas** l'iode à la scintigraphie pancorporelle post-traitement.
- **Progression** radiologique 12 à 16 mois après la thérapie à l'I-131 **malgré** la présence de **captation** à la scintigraphie pancorporelle post-traitement.
- **Aucun** signe de **rémission** chez les patients ayant reçu une dose cumulative **> 600 mCi** (22,2 GBq) d'I-131.
- **Avidité importante** d'au moins une lésion au **FDG**



UDS Université de Sherbrooke

DÉDIFFÉRENCIATION

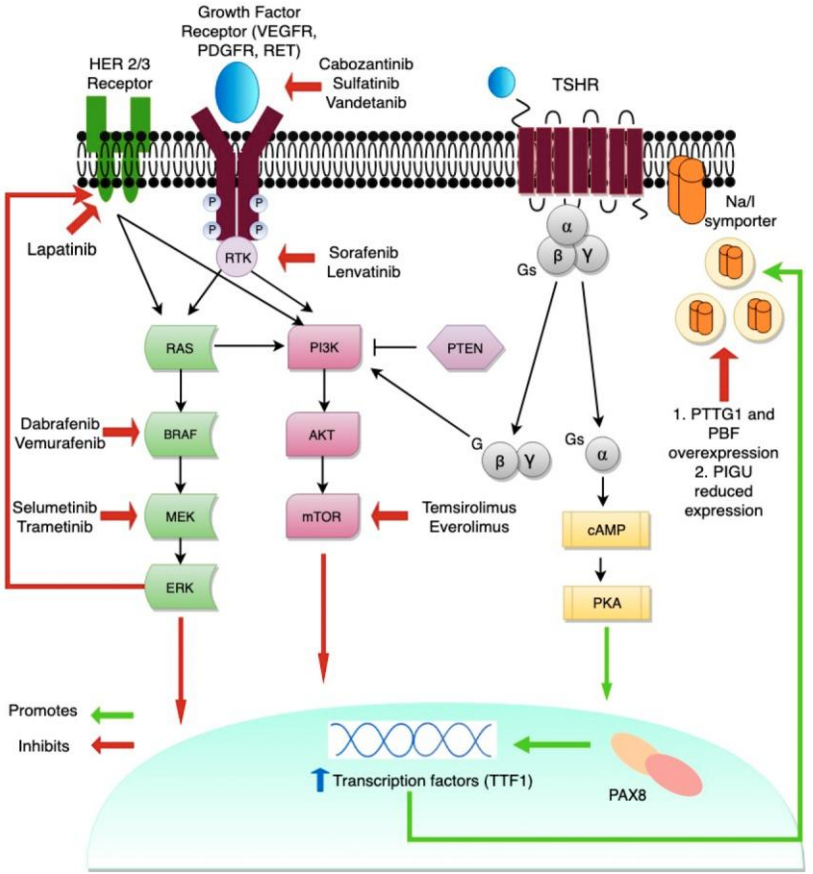
- CTD-R se présente en contexte de dédifférenciation
- Dédifférenciation
  - Perte de la fonction du symporteur NIS et de l'organification



UDS Université de Sherbrooke

MUTATIONS EN CAUSE

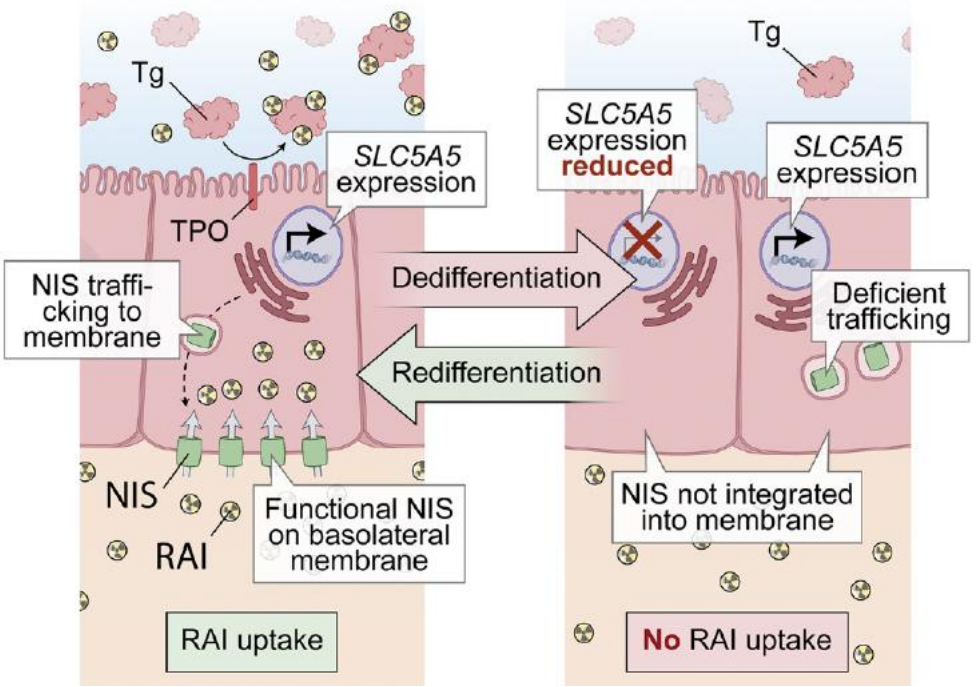
- Proto oncogène et oncogène
- $BRAF^{V600E}$
  - Aberration génétique la + fréquente (jusqu'à 50% des CTD)
  - Inversement proportionnel:
    - Expression NIS
  - Proportionnel:
    - Dédifférenciation, métastase, récidive
- Cibles thérapeutiques*



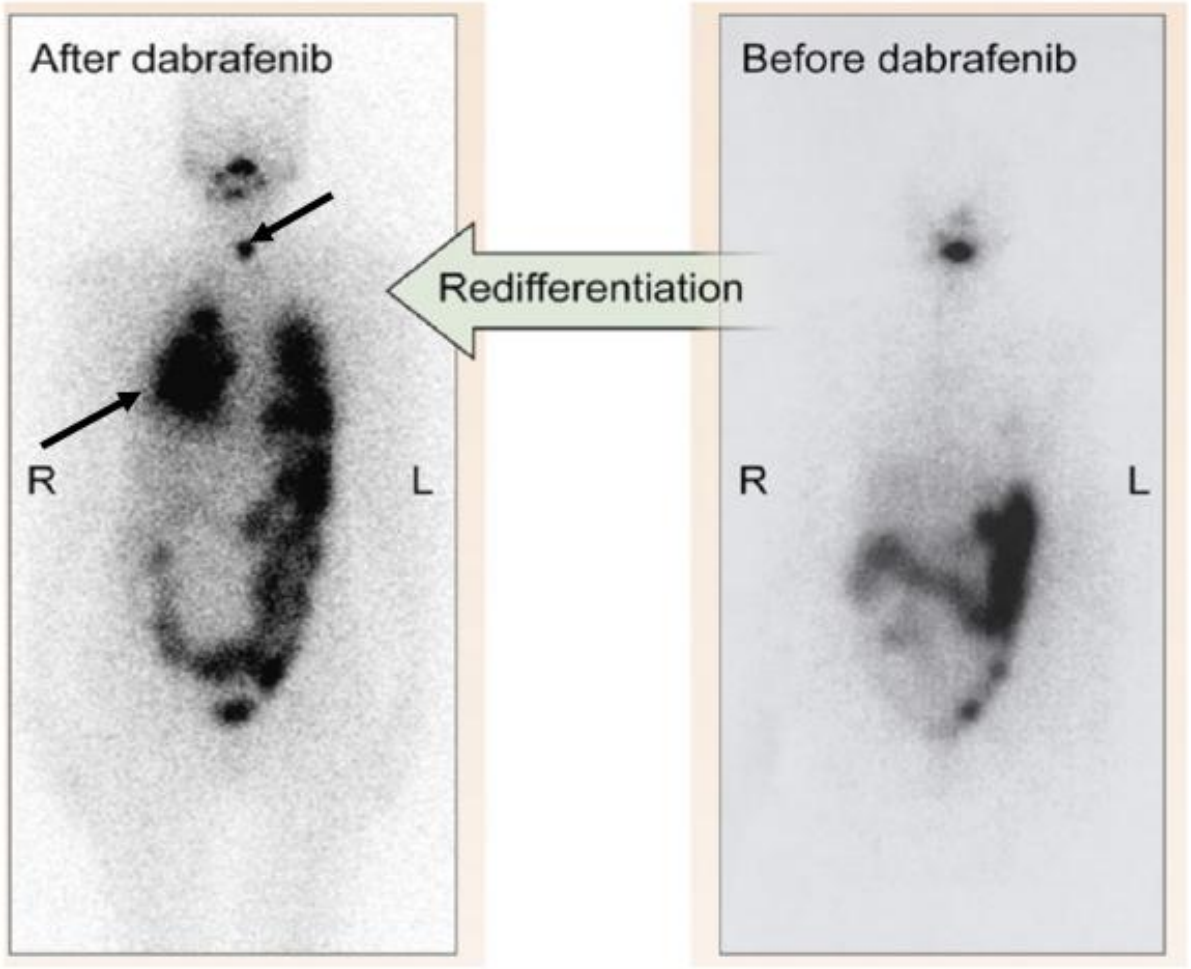
Université de Sherbrooke

REDIFFÉRENCIATION

- Objectif = rétablir avidité à l'iode
- Thérapie ciblée de courte durée puis re traitement à l'I-131
- Agents
  - Anti BRAF:
    - Dabrafenib
  - Anti MEK:
    - Selumatinib
    - Trametinib



Université de Sherbrooke



UDS Université de Sherbrooke

REDIFFÉRENCIATION

- Avantages potentiels p/r à la thérapie ciblée seule
  - Certaines limites des thérapies ciblées
    - Effets secondaires importants
    - Mécanisme d'échappement et diminution de l'efficacité thérapeutique
  - Option curative potentielle

CLINICAL TRIALS: TARGETED THERAPY | OCTOBER 03 2022

Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition (ERRITI): A Single-Center Prospective Two-Arm Study

- Étude prospective non randomisée de phase II (2022)
- 20 patients avec CTD-R métastatique (14 BRAF-MUT et 6 BRAF-WT)
- Trametinib seul (BRAF-WT) OU Dabrafenib + Trametinib (BRAF-MUT) x 21 jours
  - Redifférenciation évaluée par scintigraphie I-123
- Redifférenciation chez 35% des patients*

A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and ^{131}I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory *BRAF* p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer

- Étude prospective non randomisée de phase II (2023)
- 24 patients avec CTD-R métastatique BRAF V600E muté
- Dabrafenib + Trametinib x 42 jours puis traitement I-131
- Réponse à 6 mois (RECIST)
  - Réponse partielle: 38%
  - Maladie stable: 52%
  - Maladie progressive: 10%
- PFS à 12 et 24 mois: 82% et 68%

CONCLUSION

- CTD-R
  - Mauvais pronostic
  - Prise en charge plus complexe
  - Avènement des thérapies ciblées
- La redifférenciation en vue d'un traitement à l'I-131
  - Avenue thérapeutique prometteuse
  - Peu de donnée sur son efficacité*
  - Protocoles à préciser

RÉFÉRENCES

- Aashiq, Mohamed, Deborah A. Silverman, Shorook Na'ara, Hideaki Takahashi, et Moran Amit. « Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies ». *Cancers* 11, nº 9 (17 septembre 2019): 1382. https://doi.org/10.3390/cancers11091382.

- Brose, Marcia S., Johannes W. A. Smit, Chia-Chi Lin, Masayuki Tori, Daniel W. Bowles, Francis Worden, Daniel Hueng-Yuan Shen, et al. « Multikinase Inhibitors for the Treatment of Asymptomatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Global Noninterventional Study (RIFTOS MKI) ». *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 32, nº 9 (septembre 2022): 1059-68. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0061.

- Buffet, Camille, Johanna Wassermann, Fabio Hecht, Laurence Leenhardt, Corinne Dupuy, Lionel Groussin, et Charlotte Lussey-Lepoutre. « Redifferentiation of Radioiodine-Refractory Thyroid Cancers ». *Endocrine-Related Cancer* 27, nº 5 (mai 2020): R113-32. https://doi.org/10.1530/ERC-19-0491.

- Iyer, Priyanka C., et Trisha D. Cubb. « Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Treatment ». *Clinical Thyroidology®*, 11 septembre 2024. https://doi.org/10.1089/ct.2024;36.329-332.

- Leboulleux, Sophie, Christine Do Cao, Slimane Zerdoud, Marie Attard, Claire Bournaud, Ludovic Lacroix, Danielle Benisvy, et al. « A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory *BRAF* p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer ». *Clinical Cancer Research* 29, nº 13 (5 juillet 2023): 2401-9. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0046.

- Osman, Mohammed, et Mohammad Elkady. « A Prospective Study to Evaluate the Effect of Paclitaxel on Cardiac Ejection Fraction ». *Breast Care* 12, nº 4 (29 août 2017): 255. https://doi.org/10.1159/000471759.

- Thomson, Robert J., Majid Moshirfar, et Yasmyne Ronquillo. « Tyrosine Kinase Inhibitors ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/.

- Weber, Manuel, David Kersting, Burkhard Riemann, Tim Brandenburg, Dagmar Führer-Sakel, Frank Grünwald, Michael C. Kreissl, et al. « Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition (ERRITI): A Single-Center Prospective Two-Arm Study ». *Clinical Cancer Research* 28, nº 19 (3 octobre 2022): 4194-4202. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0437.