



Association Nationale de Médecine Nucléaire Libérale

L'ASSOCIATION NATIONALE  
DE MÉDECINE NUCLÉAIRE LIBÉRALE

Organise la

4<sup>ème</sup>

JOURNÉE NATIONALE DE  
**MÉDECINE NUCLÉAIRE**

04 Juin 2022 | Hôtel Rodina, Oran

**Dr Slimane ZERDOUD**

Département de Médecine Nucléaire

Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 TOULOUSE Cedex 9

[zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr](mailto:zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr)



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole



**Logiques de redifférenciation des cancers  
thyroïdiens iodo-réfractaires**

**Résultats de l'étude MERAIODE**

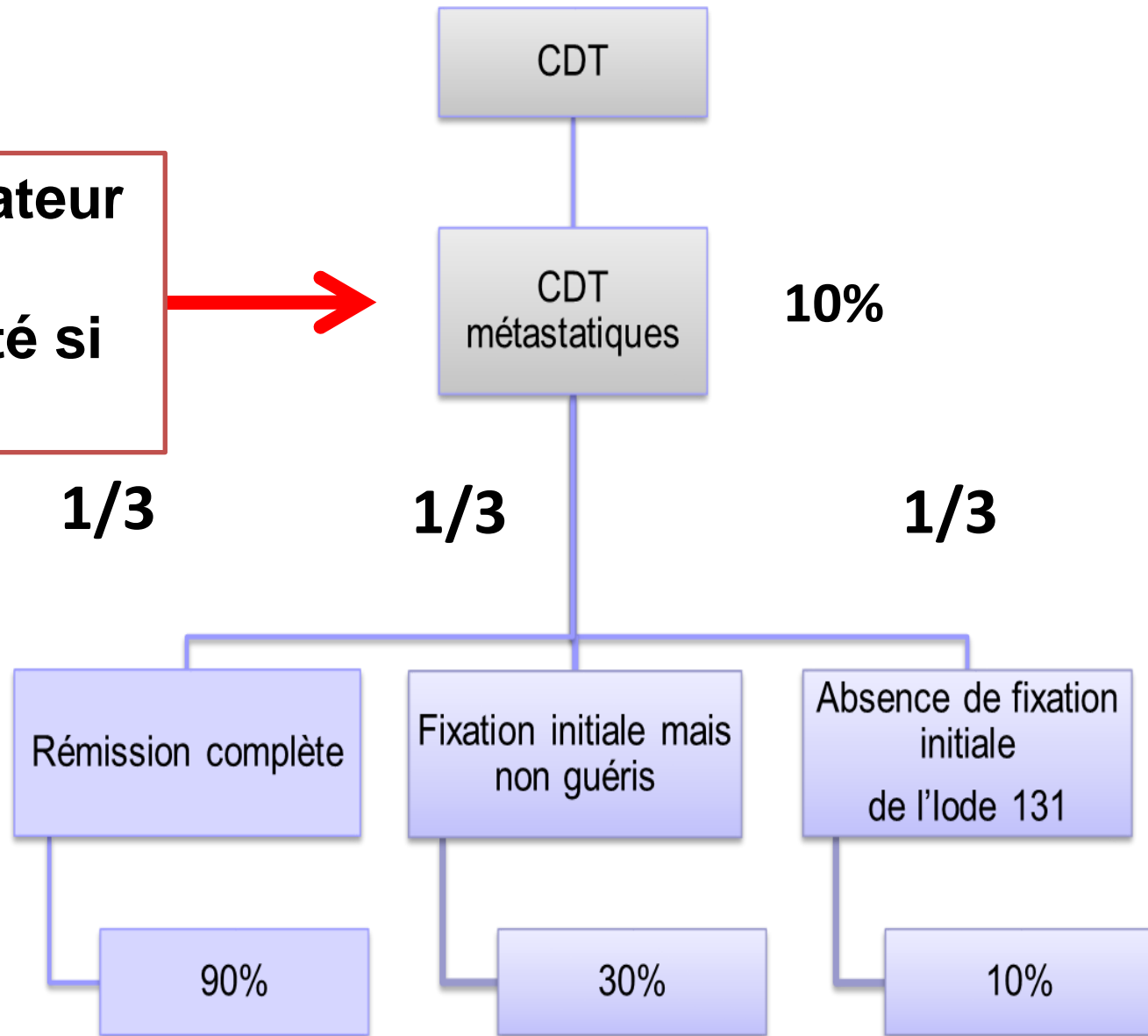
# Cancers différenciés thyroïdiens métastatiques

- Traitement freinateur
- Traitement local
- Radio-iode répété si fixant

1/3

1/3

1/3



**Survie à 10 ans**

# Cancers réfractaires

## une définition controversée suscitant des questions

- Absence de fixation à l'iode 131 après scinti diagnostique ou post-thérapeutique ?
- Pertinence du seuil de 600 mCi (22.2 GBq) pour définir le caractère réfractaire des cancers fixant initialement l'iode radioactif ?
- Définition des critères de progression sous IRA. Doit-on utiliser les critères RECIST 1.1 ?
- Lorsqu'il existe des lésions fixantes et non fixantes doit-on toujours arrêter l'iode radioactif ?
- Peut-on considérer comme réfractaire tout cancer fixant le FDG?
- L'histologie, la biologie moléculaire peuvent-elles être prises en considération ?

# Cancers différenciés réfractaires à l'iode 131: définition(s)



<b>Schlumberger 2014</b> The lancet Diabetes & endocrinology	<b>Haugen 2016</b> Thyroid (ATA)	<b>Cabanillas 2019</b> Endocrine Reviews
Aucune métastase fixe I131 sur la scinti post-T initiale ou sur une scinti diagnostique	Aucune métastase fixe I131 sur la scinti post-T initiale	Aucune fixation sur toutes les lésions métastatiques sur une scintigraphie I131 diagnostique CE ou post-thérapeutique
Perte de la capacité pour les mets à fixer I131	Perte de la capacité pour les mets à fixer I131	
Des lésions qui fixent et d'autres qui ne fixent pas l'I131	Des lésions qui fixent et d'autres qui ne fixent pas l'I131	
Progression de la maladie malgré une fixation I131 significative	Progression de la maladie malgré une fixation I131 significative	Progression de la maladie dans les 6-12 mois après un TTT par I131
Patients non guéris après une activité cumulée significative I131 (600 mCi)	Weak recommendation, Low-quality evidence	Progression de la maladie chez un patient ayant reçu au moins 600 mCi I131
Maladie localement avancée et thyroïdectomie non faisable		



# Définition de la progression

**La progression radiologique est largement acceptée comme le critère principal.**

Les critères RECIST 1.1 sont strictement suivis pour définir la progression dans les essais cliniques.

Néanmoins, .... il convient d'associer :

## 1. La clinique :

- L'apparition d'une nouvelle petite lésion est techniquement définie comme une progression radiologique, mais peut être cliniquement non pertinente
- En revanche, même une légère augmentation de volume peut avoir un retentissement clinique majeur selon la situation anatomique de la lésion métastatique

**2 . Le temps de progression :** ex. dans les essais DECISION et SELECT, les périodes de temps ont été définies comme 14 et 12 mois, respectivement, certaines publications mentionnent des intervalles de 6 à 12 mois, tandis que d'autres ne précisent pas les délais.

[R7] Progression should be defined as radiological progression, according to **RECIST 1.1** criteria, within a clinically relevant time frame, which is usually considered 6–12 months.

**Tg** can be used as an indicator for progression, but not as a surrogate for radiological assessment.

The question whether progression is **clinically** meaningful cannot be answered from the literature and should be addressed in an MDT.

**ETA Guidelines for the Treatment of Advanced RAI-R TC, Eur Thyroid J 2019**

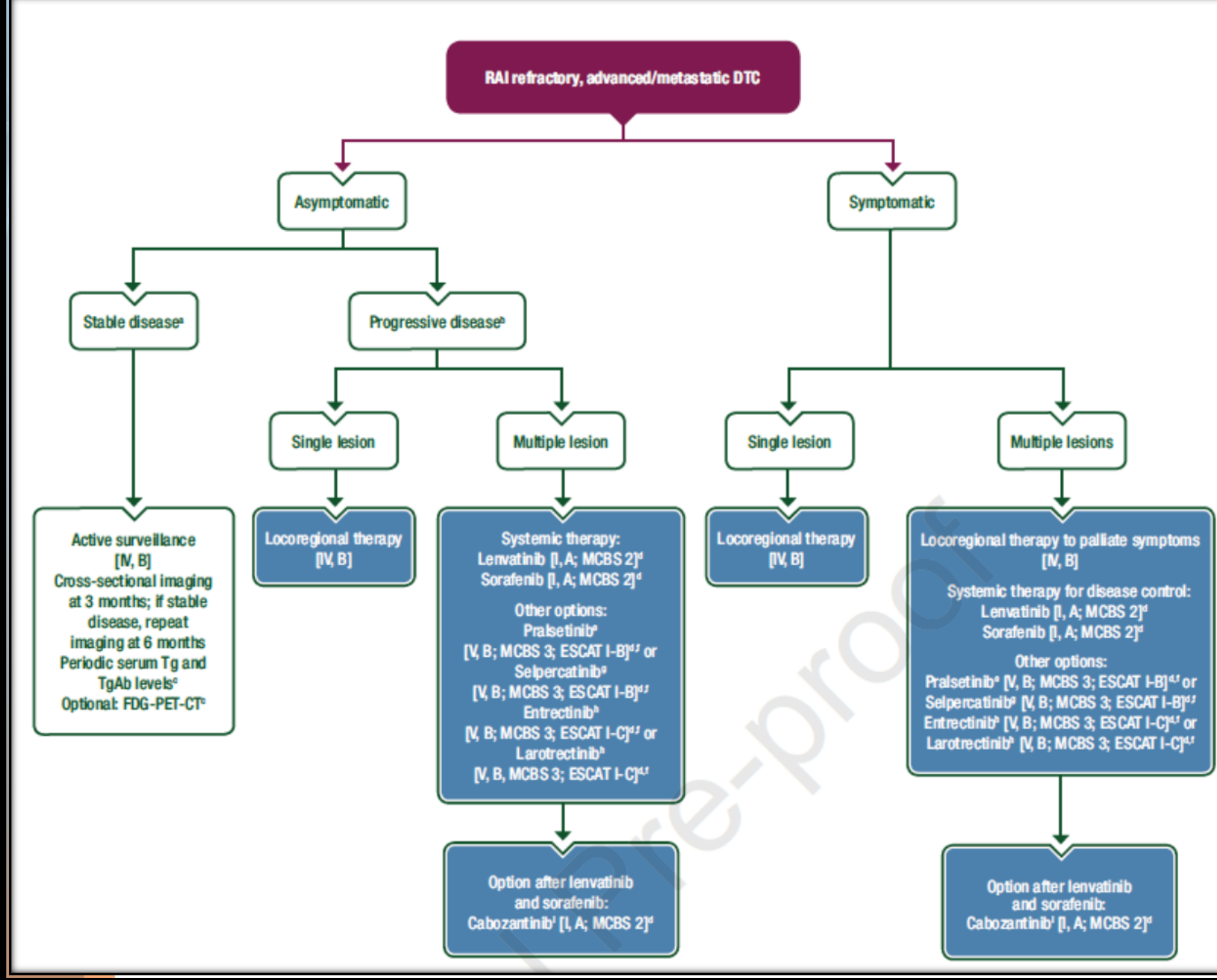
Brose MS et al , **Sorafenib** in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014

Schlumberger M et al , **Lenvatinib** versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015

# Mise en place d'un traitement systémique

<b>Progression RECIST</b>  <b>Temps de progression</b>	<b>Faible volume tumoral</b>	<b>Multiple 1 - 2 cm</b>	<b>Fort volume tumoral</b>
<b>&gt; 12 mois</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>Oui si méta mal placée et/ou Symptomatique</b>
<b>&lt; 12 mois</b>	<b>NON</b>	<b>À considérer au cas par cas</b>	<b>OUI</b>

# ESMO 2020 Actualisées 2022



# CTD réfractaire à l'iode

**Cancer thyroïdien réfractaire progressif**  
(métastatique ou localement avancé non résécable)

**RCP de recours**

**Génotypage moléculaire**  
Mutations droguables (BRAF en particulier)  
Fusions (NTRK, RET, BRAF, FGFR, ALK, ROS  
...) MSI/TMB

**Traitement 1<sup>ère</sup> intention par TKI avec **AMM****  
*Lenvatinib ou Sorafenib*



◀ Précédente

En création ▶ Planifié ▶ Validé ▶ Verrouillé



██████████ CATHERINE née le 16/09/1960 : 61 ans 👤

## THYROÏDE

### ↓ Diagnostic

01/06/2003 **(Diagnostic discuté) Tumeur maligne de la thyroïde (code : C73)**  
 Côté : **Gauche** / Circonstance de découverte : **Manifestation clinique**  
[Histoire de la maladie](#) :  
 Douleur cervicale gauche entraînant la réaliastion d'une échographie cervicale. M et deux adénopathies jugulo-carotidiennes gauches. Calcitonine à 1100pg/ml.

### ↓ Traitements

11/06/2003 **Chirurgie**  
thyroïdectomie totale et curage recurentiel bilat

02/09/2003 **Chirurgie**  
curage JC bilat

09/02/2016 **Chirurgie**  
curage jugulo-carotidien gauche

### ↓ Anapath et stade pathologique

11/06/2003 Tumeur : **Tumeur maligne de la thyroïde**  
 Type : **Pièce opératoire** / Site : **Primitif**  
 Morphologie : **carcinome médullaire, sai**  
 3 micro-carcinomes médullaires du lobe gauche dont le plus grand mesure 5mm de grand axe, avec hyperplasie des cellules C, diffuse.  
 Curage récurrentiel gauche: **Présence d'un nodule métastatique au niveau de la graisse.**  
 Curage récurrentiel droit: **présence d'un nodule métastatique. Ganglion réactionnel.**

02/09/2003 Tumeur : **Tumeur maligne de la thyroïde**  
 Type : **Pièce opératoire** / Site : **Ganglion locorégional**

Antécédents et pathologies associées	Etat clinique	Comptes rendus d'examens paracliniques	Stade clinique initial et score pronostique
Anapath et stade pathologique	Traitements	Consultations / Hospitalisations	Suivi évolutif
Analyse moléculaire	Oncogénétique	Synthèse	Préservation de la fertilité
Documents	Parcours de soins	Accès CLIPP GSO	





◀ Précédente

## Dossier Communicant de Cancérologie

██████████ CATHERINE née le 16/09/1960 : 61 ans

Plateforme de biologie moléculaire

Type d'analyse demandée

📌 Analyse moléculaire enregistrée

Aucune donnée n'est enregistrée pour

- Génotypage Colon
- Prescription de test MSI/ MMR somatique&Methylation MLH1
- Génotypage Poumon
- Génotypage GIST
- Génotypage Mélanome
- Analyse Cerveau
- Analyse HER2
- ADN tumoral circulant - Poumon (Sang)
- ADN tumoral circulant - Poumon (LCR)
- Génotypage BRCA somatique
- Test Prosigna - Cancer du sein
- Génotypage Thyroïde**
- Génotypage PIK3Ca - Cancer du sein metastatique
- Génotypage corticosurréalome
- Prescription de test HRD MyChoice Myriad
- Génotypage carcinome cutané



CATHERINE née le 16/09/1960 : 61 ans

N° [0000000000] Date de demande [14/08/2023]

Statut :  à créer  Demande envoyée  Échantillon reçu  Analyse terminée

MÉDECIN PRESCRIPTEUR

Intélocuteur prescripteur

Nom	<input type="text"/>
Établissement	<input type="text"/>
Service	<input type="text"/>
Adresse	Rue <input type="text"/>
	Rue (suite) <input type="text"/>
	Code postal <input type="text"/> Ville <input type="text"/>
Coord	<input type="text"/>
Tel	<input type="text"/>
Fax	<input type="text"/>

E-mail

► Un message sera envoyé à cette adresse Email dès que le résultat de cette analyse sera disponible.

► Si vous souhaitez que des professionnels impliqués dans la prise en charge de votre patient soient notifiés de la disponibilité des résultats de l'analyse, merci de bien vouloir préciser les adresses

E-mail(s) de notification

- Type de test
- NGS (35 cibles dont RET/RAS/BRAF/PISK /MET) (N452)
  - Réarrangements ALK
  - Réarrangements RET
  - Réarrangements NTRK1

Matériel tumoral à analyser

Type de prélèvement :

- Biopsie
- Résection chirurgicale
- Autre

Date de prélèvement  📅

# Les anti VEGFR approuvés en France

## SORAFENIB

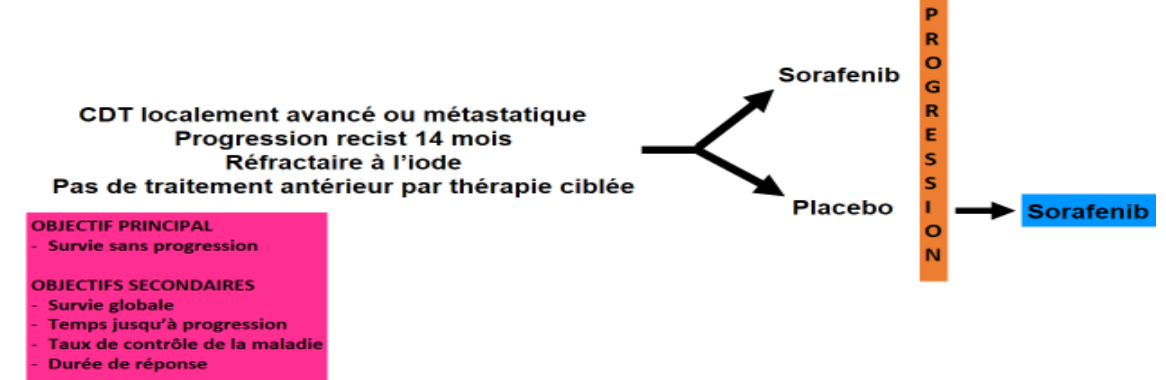
- TKI VEGFR 2-3, PDGFR-B, c-KIT, BRAF
- 400mg x2/J per os
- AMM: carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique différencié (papillaire/folliculaire/cellules Hurthle) réfractaire à l'iode
- Etude DECISION

## LENVATINIB

- TKI anti VEGFR 1,2,3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , RET, KIT
- 24 mg/j per os
- AMM : CTD papillaire, folliculaire, à cellule de Hurthle avancé ou métastatique réfractaire à l'iode et progressif
- Etude SELECT

## DECISION

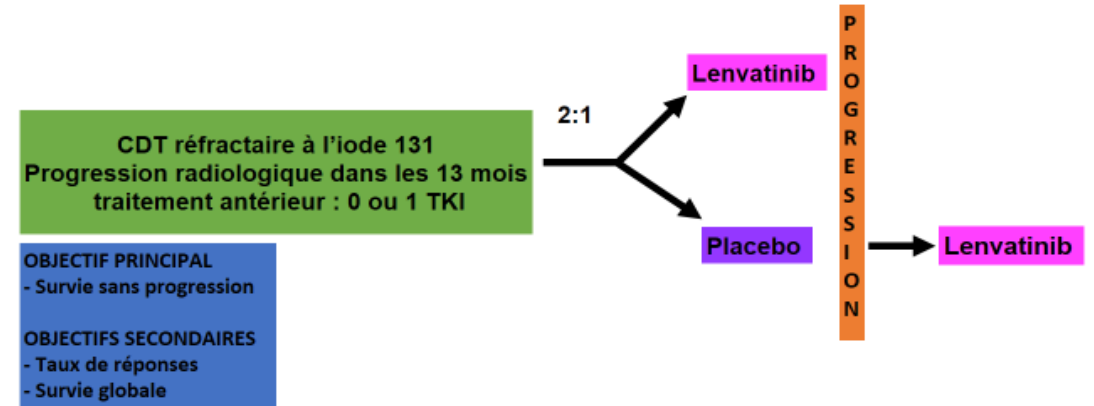
Sorafenib in locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a randomized double blind phase 3 trial



Brose M. et al. Lancet 2014 Jul 26;384(9940):319-28.

## SELECT

Lenvatinib versus Placebo in radio iodine refractory thyroid cancer



Schlumberger M. et al. N Engl J Med 2015; 372:621-630

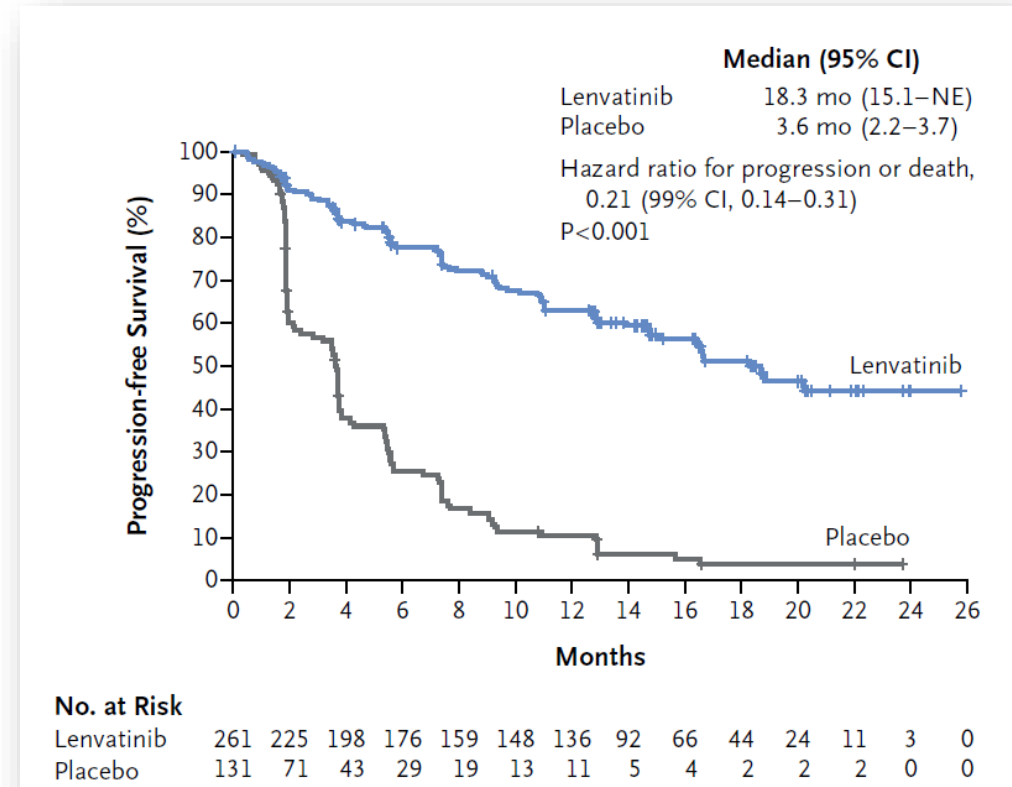
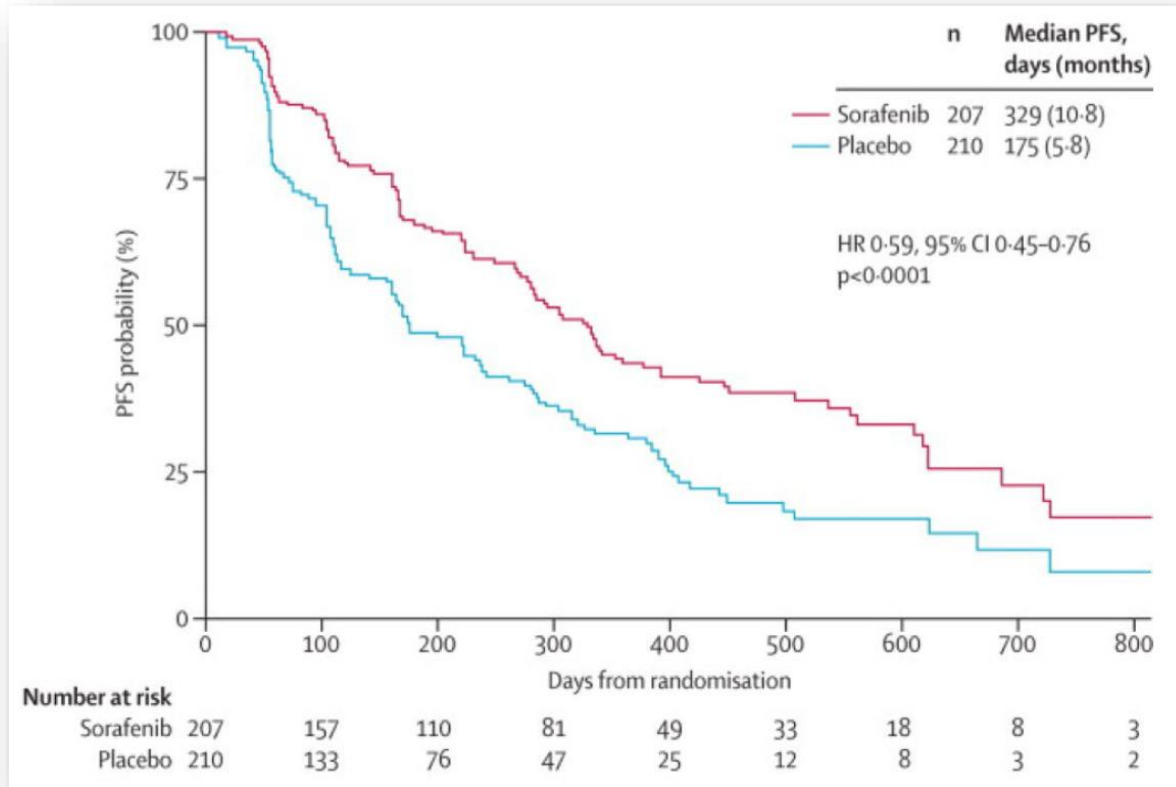
1. Brose MS, et al. Lancet. 2014 Jul 26;384(9940):319-28; 2. Schlumberger M, et al. N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621-30

toute comparaison indirecte est méthodologiquement contestable et ne permet pas de conclure sur la supériorité de l'un ou l'autre des produits

# Survie Sans Progression (RP et SSP)



	Ligne	N	RC %	RP %	Durée (médiane, mois)	SSP (médian, mois)
Sorafenib	DECISION <sup>1</sup>	417	0	12	16,4 (7,4-16,6)	10,8 (S) vs 5,8 (P)
Lenvatinib	SELECT <sup>2</sup>	392	2	65	-	18,3 (L) vs 3,6 (P)



1. Brose MS, et al. Lancet. 2014 Jul 26;384(9940):319-28; 2. Schlumberger M, et al. N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621-30

# CTD réfractaire à l'iode

**Cancer thyroïdien réfractaire progressif**  
(métastatique ou localement avancé non résécable)

**RCP de recours**

**Génotypage moléculaire**  
Mutations droguables (BRAF en particulier)  
Fusions (NTRK, RET, BRAF, FGFR, ALK, ROS  
...) MSI/TMB

**Traitement 1<sup>ère</sup> intention par TKI avec AMM**  
*Lenvatinib ou Sorafenib*

**RCP de recours**

**Progression**

**Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »**

non

**Traitement 2<sup>e</sup> ligne**  
**Inclusion essai clinique**

Hors AMM

Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »



# Echappement à un ITK en première ligne, ITK en deuxième ligne ?

## Cabozantinib : (COSMIC EXELIXIS 184-311)

Brose M. Et al. ASCO 2021 Abs #6001

En 2ème ligne

## APATINIB

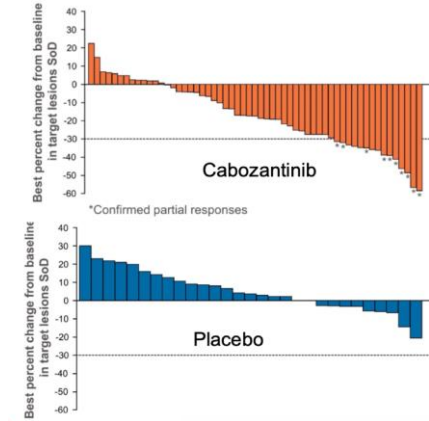
Amélioration significative de la survie sans progression avec apatinib vs placebo :

- SSP médiane : 22,2 vs 4,5 mois
- HR=0,26 (0,14-0,47); p<0,0001

	Taux de réponse	
	Apatinib (n=46)	Placebo (n=46)
RC, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RP, n (%)	25 (54,3)	1 (2,2)
Stabilisation, n (%)	19 (41,3)	26 (56,5)
Progression, n (%)	1 (2,2)	15 (32,6)
NE, n (%)	1 (2,2)	4 (8,7)

Lin YS. Et al. ESMO 2020 Abs #LBA89

%	Cabozantinib (n=67)	Placebo (n=33)
RC	0	0
RP	15	0
SM	69	42
PM	6	55



## ANLOTINIB

	Anlotinib (n=76)	Placebo (n=37)
RC, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
RP, n (%)	45 (59,21)	0 (0,00)
Stabilisation, n (%)	29 (38,16)	29 (78,38)
Progression, n (%)	0 (0,00)	5 (13,51)
NE, n (%)	2 (2,63)	3 (8,11)

### SSP médiane

- Anlotinib : 40,54 mois (IC 95% : 28,9-NE)
- Placebo : 8,38 mois (IC 95% : 5.59-13.80)
- HR = 0,21 (IC 95% : 0,12-0,37) ; p<0,0001

HORS AMM

Chi Y et al. ESMO 2020 ABS #LBA88

# CTD réfractaire à l'iode

**Cancer thyroïdien réfractaire progressif**  
(métastatique ou localement avancé non résécable)

**RCP de recours**

## Génotypage moléculaire

Mutations droguables (BRAF en particulier)  
Fusions (NTRK, RET, BRAF, FGFR, ALK, ROS  
...)  
MSI/TMB

**Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »**

**Traitement ciblé**

**oui**



# RAI-R DTC: PRECISION MEDICINE

Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »

Promizing results of targeted selective inhibitors may challenge the concept of anti-VEGFR TKI as first line

Traitement ciblé

oui

Mutation	Frequency*	PR	Median PFS (months)	Ref
BRAF	30-60%	Anti BRAF alone 38-50% Anti BRAF anti MEK 54% Anti BRAF and Lapatinib 58%	11-18	(Falchook 2015, Brose 2016, Shah 2017, Sherman 2018)
RAS (N,H,K)	28%	Under investigation		
RET fusions 	6-20%	79-89%	Not reached (PFS at 12 months 92%)	(Wirth 2021, Subbiah 2021)
PIK,AKT,mTOR pathway	10%	Everolimus 0-5%	11,7	(Hanna 2018, Lim 2013)
NTRK fusions 	≈1%	ORR 81%	Not reached (PFS at 12 months 95%)	(Cabanillas 2020)

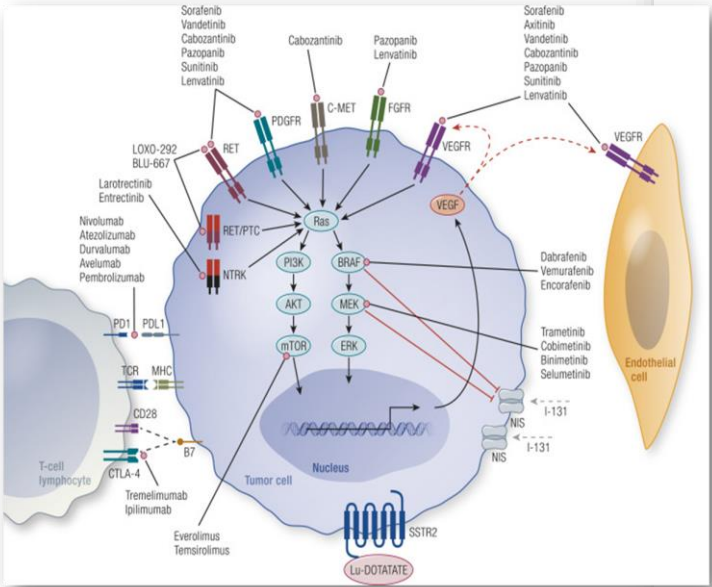
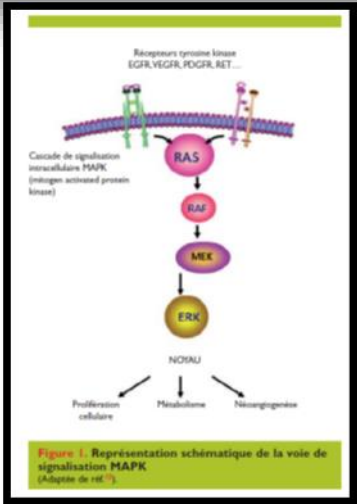
\*Fagin NEJM 2016, Prasad 2016, Landa 2016, Pozdeyev 2018

# Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »

Traitement ciblé

oui

## Anomalies moléculaires ciblables dans les CTD réfractaires à l'iode en échec d'un traitement de première ligne



BRAF V-600E

Fusion RET

Fusion NTRK, ROS ou ALK

1. Essais clinique si disponibles
2. Dabrafenib trametinib hors AMM (à valider en RCP TUTHYREF)

1. Essais cliniques (ARROW, LIBRETTO-001)
2. Selpercatinib (AMM en France)
3. Pralsetinib (pas d'AMM européenne, pas d'ATU\*)

1. Essais cliniques (STARTRK-2; NAVIGATE, TRIDENT-1 ...)
2. Larotrectinib (AMM européenne-pas de remboursement chez l'adulte\*)
3. Entrectinib (dispositif post-ATU\*)

\*en France

Pour tout traitement hors AMM : discussion RCP TUTHYREF  
Pour toute anomalie moléculaire non citée : discussion RCP moléculaire + TUTHYREF et équipes de phase I (Centres labellisés de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>))

# CTD réfractaire à l'iode

**Cancer thyroïdien réfractaire progressif**  
(métastatique ou localement avancé non résécable)

**RCP de recours**

## Génotypage moléculaire

Mutations droguables (BRAF en particulier)  
Fusions (NTRK, RET, BRAF, FGFR, ALK, ROS  
...)

**Traitement 1<sup>ère</sup> intention par TKI avec AMM**  
*Lenvatinib ou Sorafenib*

**RCP de recours**

**Progression**

**Existe-t-il une anomalie ciblée « droguable »**

**Traitement ciblé**

**oui**

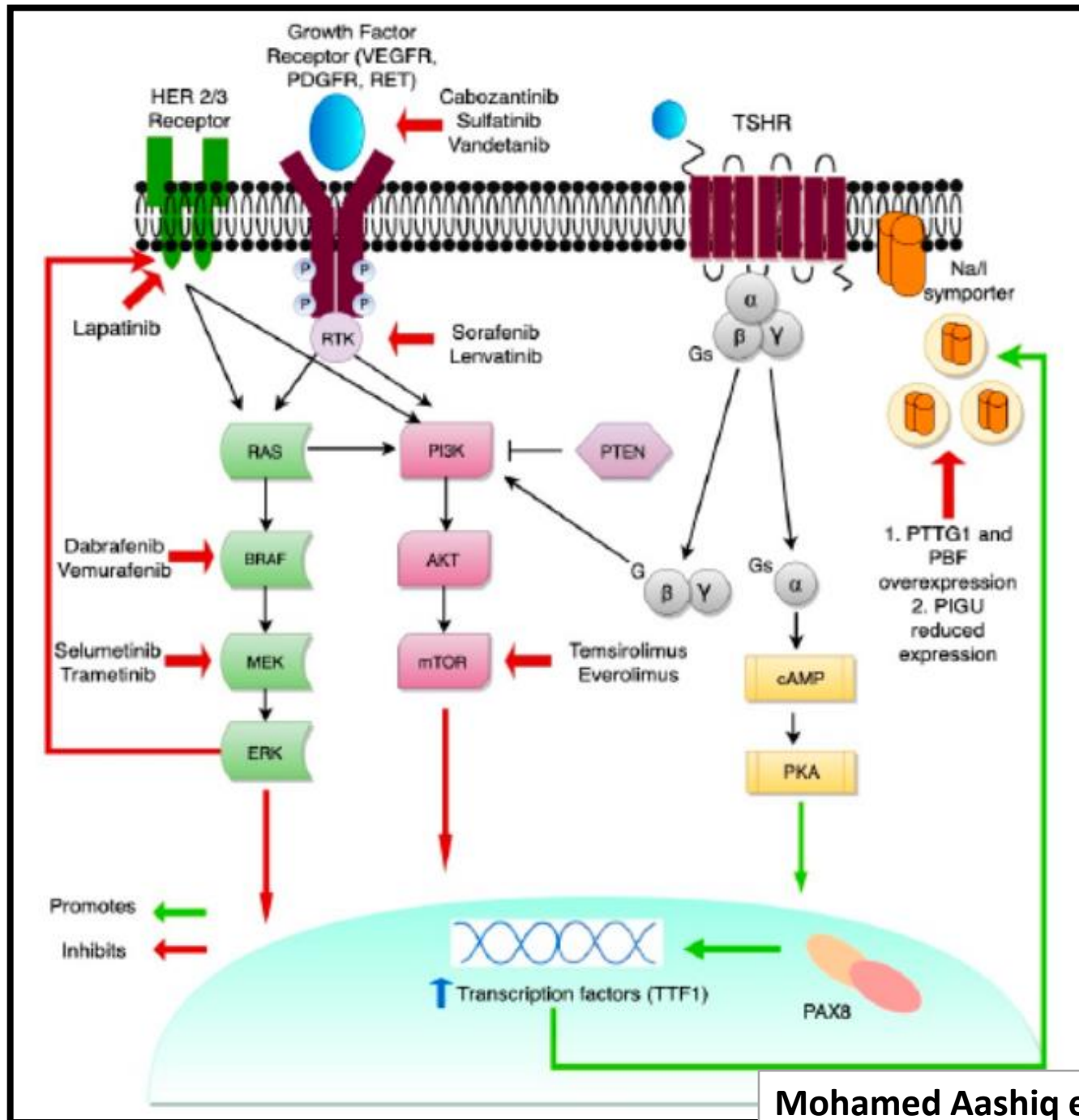
# BRAF mutation : Inhibition of Gene expression implicated in iodine metabolism

	Normal Tissu	PTC	BRAF wt	BRAF-mut	P PTC vs Normal	P BRAF wt vs BRAF muté
n	1	93	37	56		
<b>NIS</b>	<b>1</b>	<b>0,078</b>	<b>0,153</b>	<b>0,027</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
TPO	1	0,191	0,418	0,042	<0.0001	<0.0001
Tg	1	0,392	0,544	0,292	<0.0001	0,0014
<b>TSH-R</b>	<b>1</b>	<b>0,679</b>	<b>0,743</b>	<b>9,638</b>	<b>0,0003</b>	<b>NS</b>
PAX 8	1	0,384	0,384	0,388	<0.0001	NS
<b>GLUT 1</b>	<b>1</b>	<b>1,636</b>	<b>1,204</b>	<b>1,921</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>

L'activation aberrante de la voie de signalisation MAPK inhibe l'expression de PIGU et le transport basolatéral par NIS

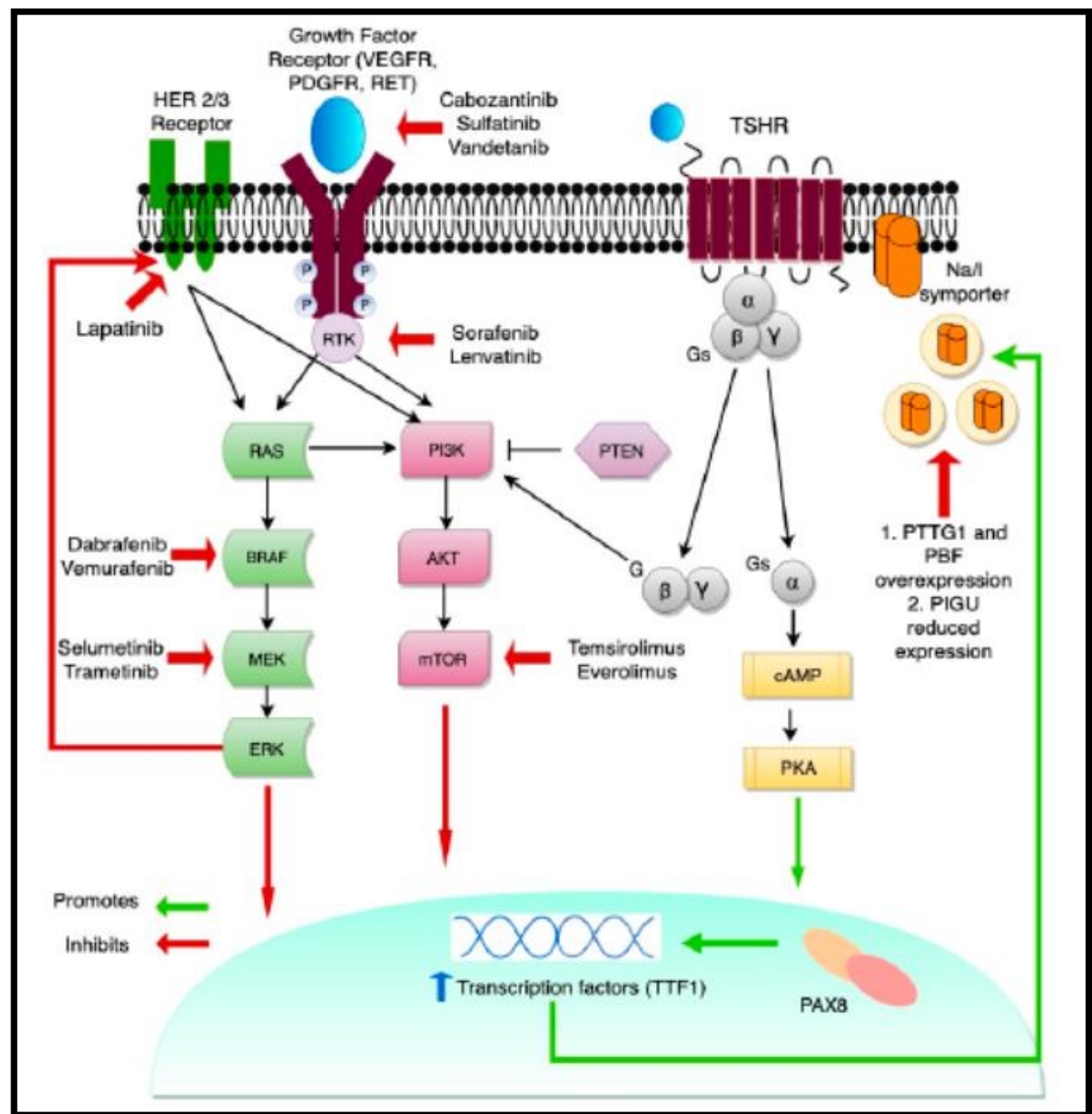
L'activation de la voie PI3K-AKT entraîne la suppression de la glycosylation du NIS (sodium / iodure symporter) et de la translocation de surface

La surexpression de PTTG1 et de PBF entraîne une diminution des niveaux de NIS dans le cancer de la thyroïde

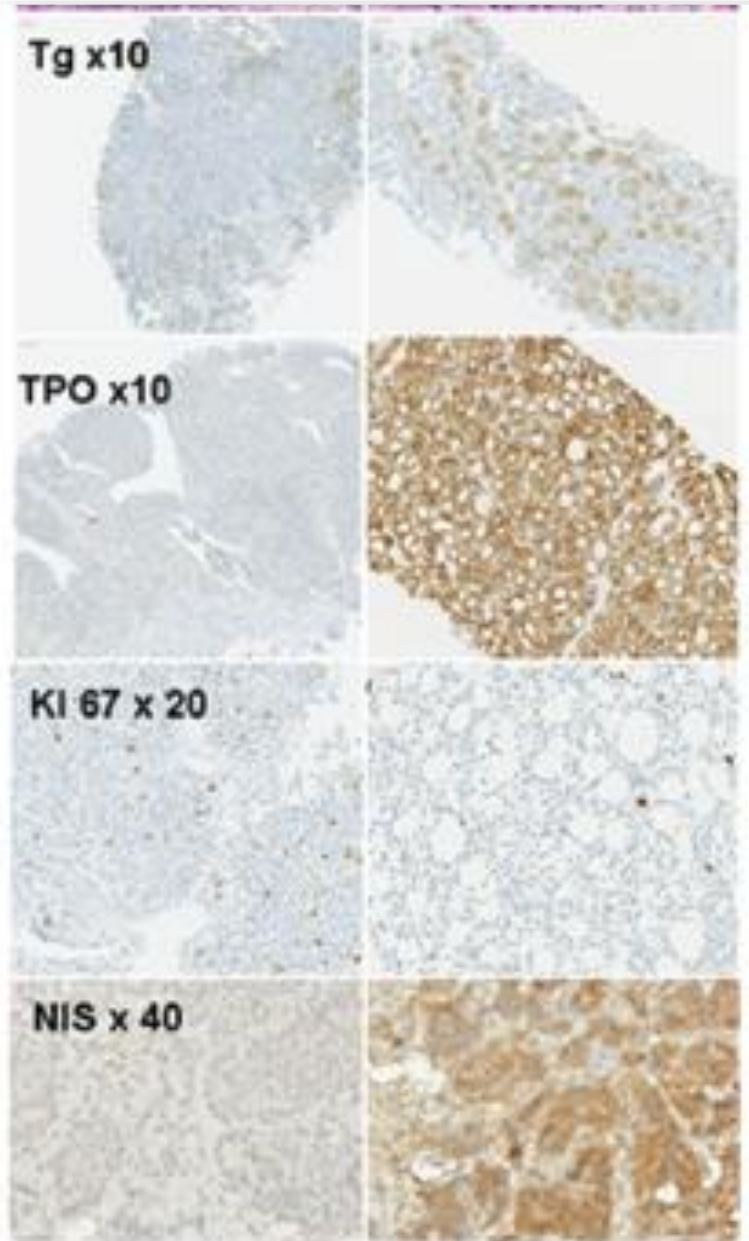


La TSH via le complexe de protéine G, et grâce à l'activation de l'AMPC, augmente la transcription du gène NIS

L'inhibition des voies de prolifération favorise la redifférenciation des cellules cancéreuses de la thyroïde par une régulation positive de l'expression de l'ARNm et des protéines de NIS par le biais d'une transcription accrue de TTF1

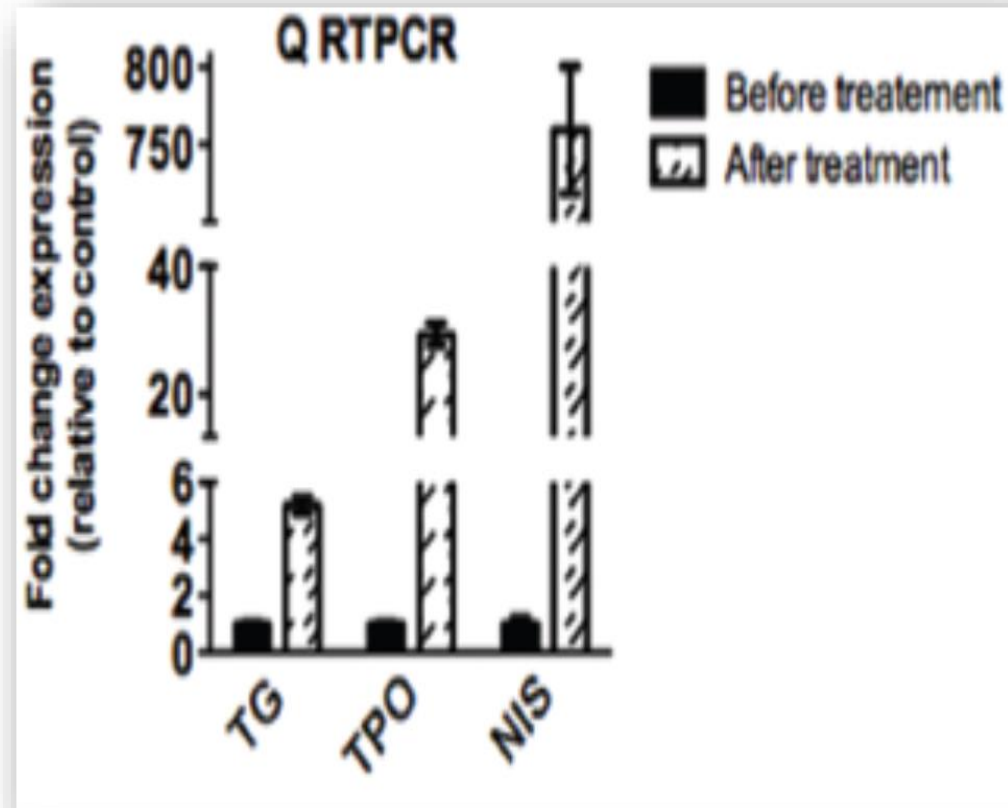


# Redifférenciation du cancer de la thyroïde

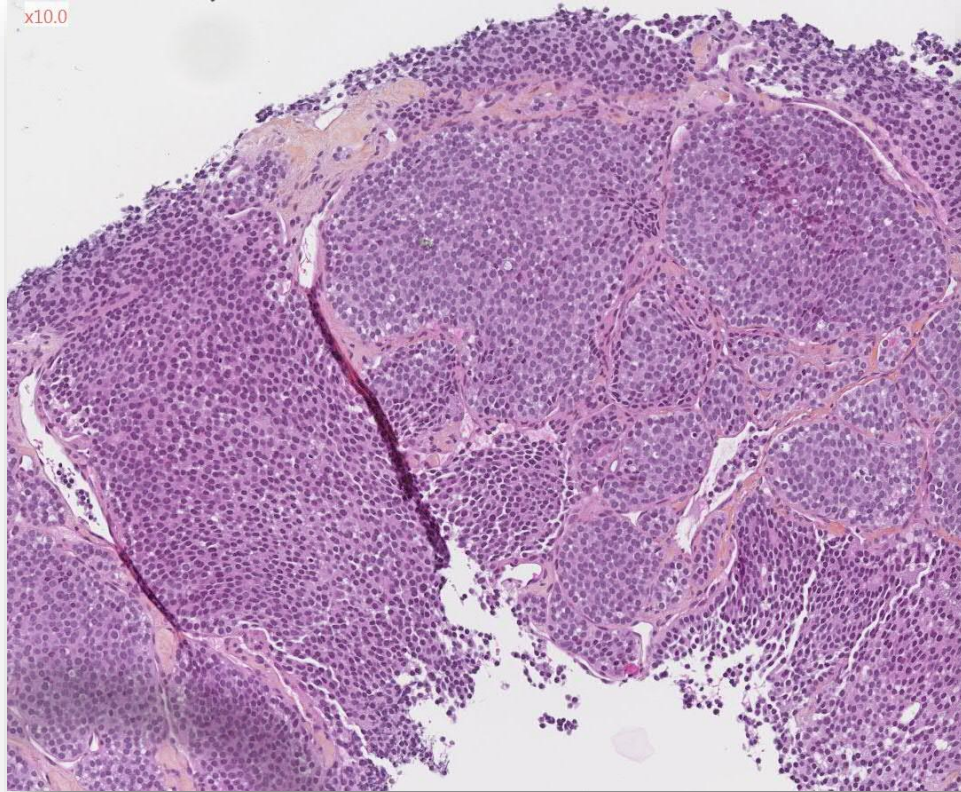


Baseline

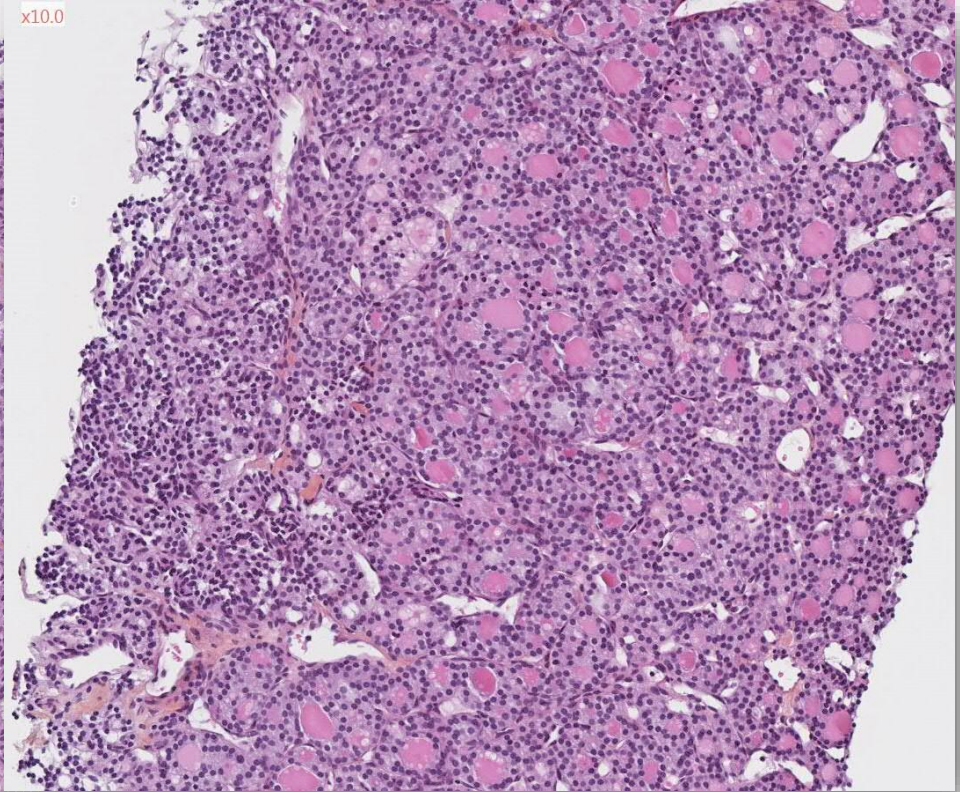
After Trametinib Dabrafenib



# Pathologic Re differentiation



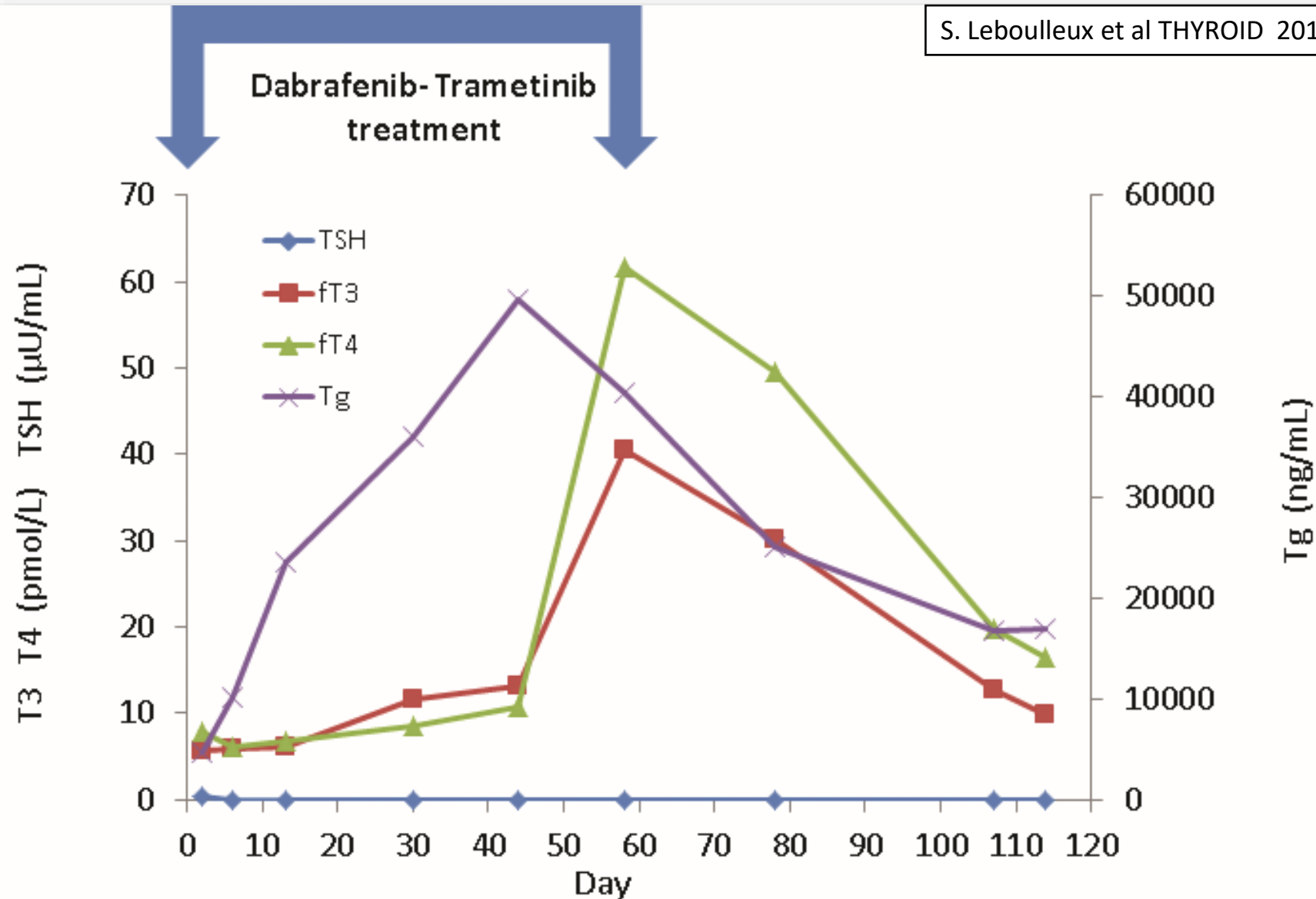
**Baseline**



**After Trametinib Dabrafenib**

# Redifférenciation du cancer iodo-réfractaire

S. Leboulleux et al THYROID 2019



# Re-captation de l'Iode 131 et temps de résidence dans la cellule tumorale

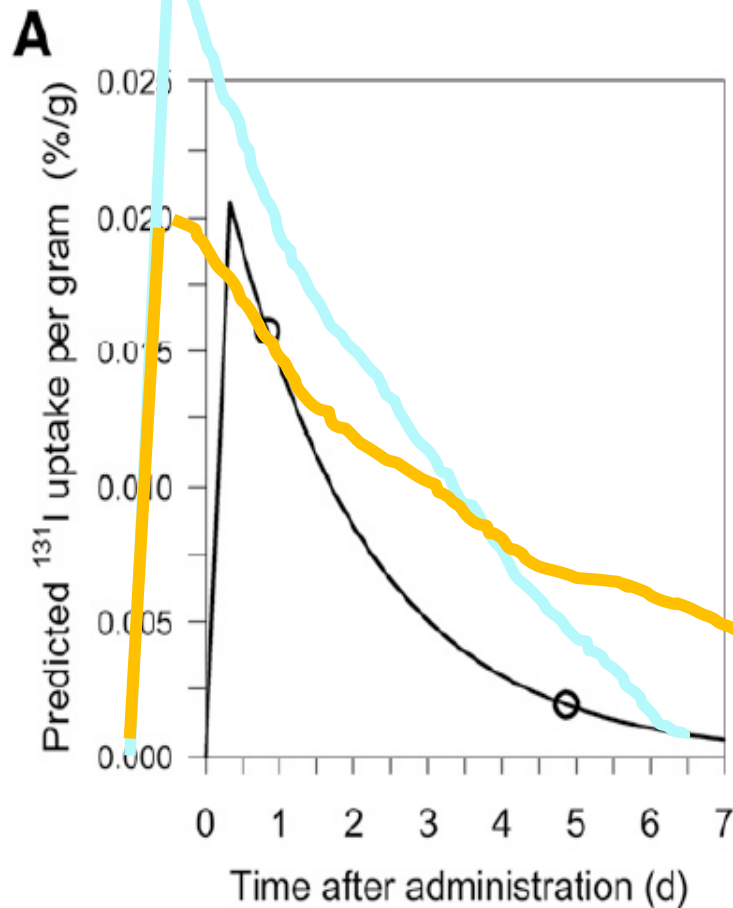
S. Leboulleux et al THYROID 2019

Le temps de résidence est proportionnel à la quantité d'énergie déposée.

Il prend en compte:

la quantité initiale d'absorption de RAI (par gramme de tumeur)

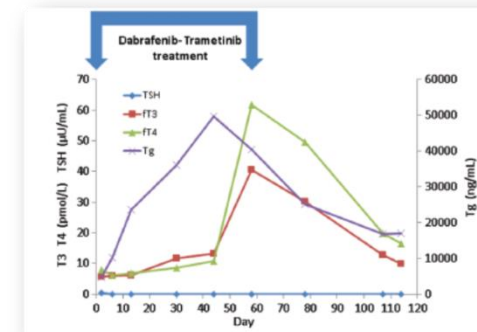
La rétention du radionucléide dans la tumeur. La demi-vie effective (mélange de demi-vie biologique et de demi-vie physique)



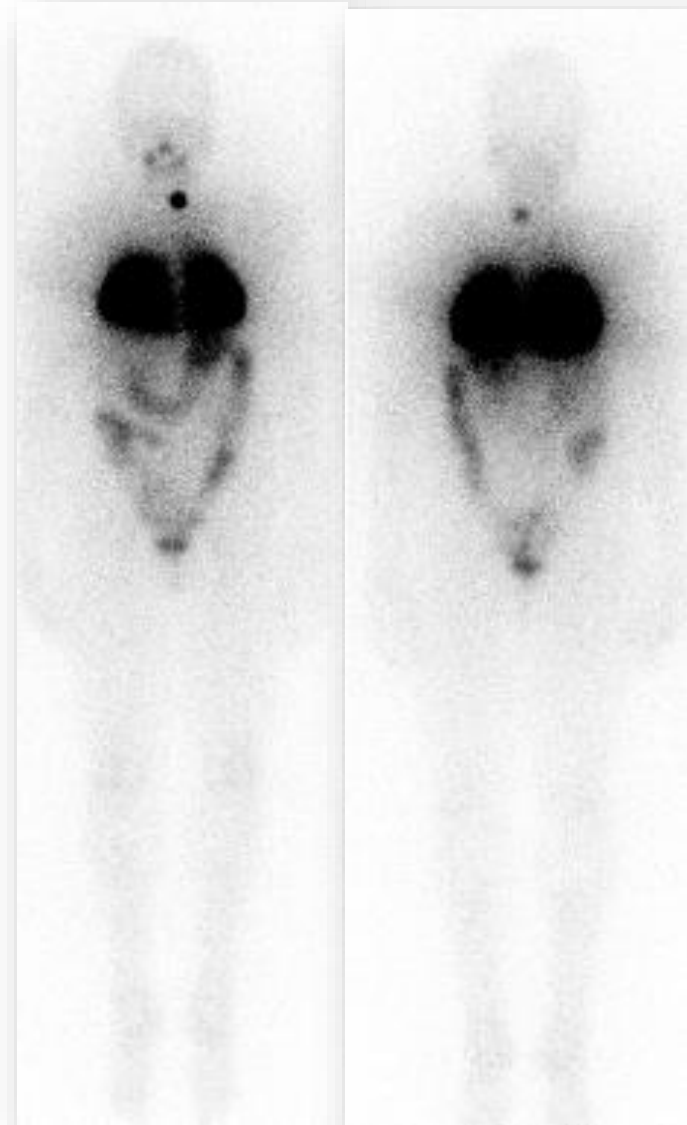
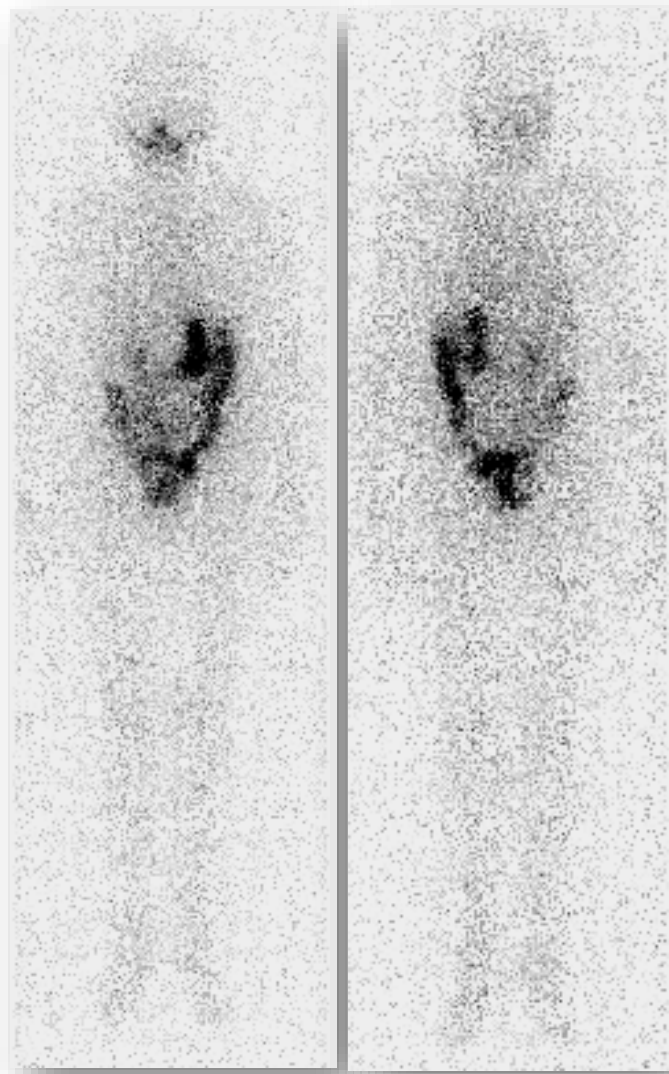
**L'hypothèse est qu'une augmentation du temps de résidence améliorera l'activité anti-tumorale**

**Augmenter l'absorption initiale**

**Augmenter la demi-vie effective**



# Redifferentiation chez un patient avec mutation BRAF V600E



6 semaines après Dabrafenib/Trametinib + I 131/TSHrh

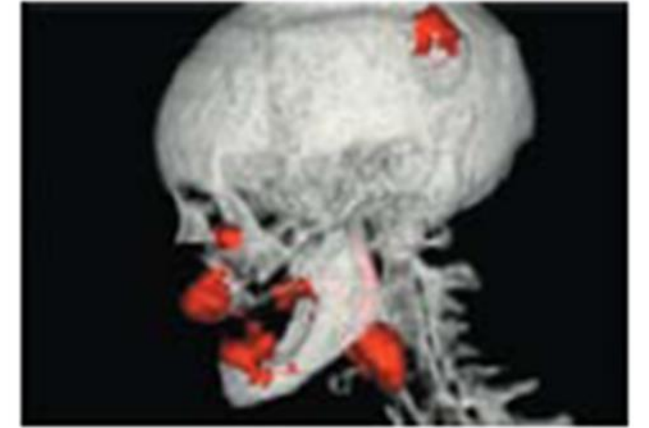
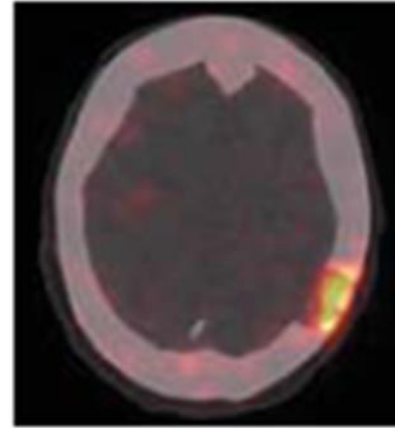
# Redifferentiation in RAI-R DTC

D

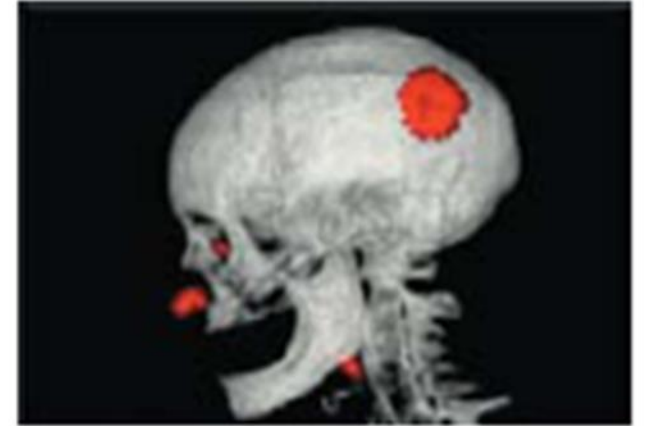
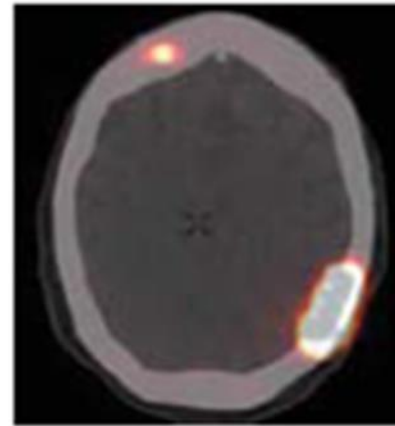
N patients treated with  
MAPK Inhibitor

<i>Ho, 2012</i>	Selumetinib	20
<i>Rothenberg, 2015</i>	Dabrafenib	10
<i>Dunn, 2018</i>	Vemurafenib	12
<i>Iravani, 2019</i>	Trametinib ± dabrafenib	6
	Vemurafenib + cobimetinib	

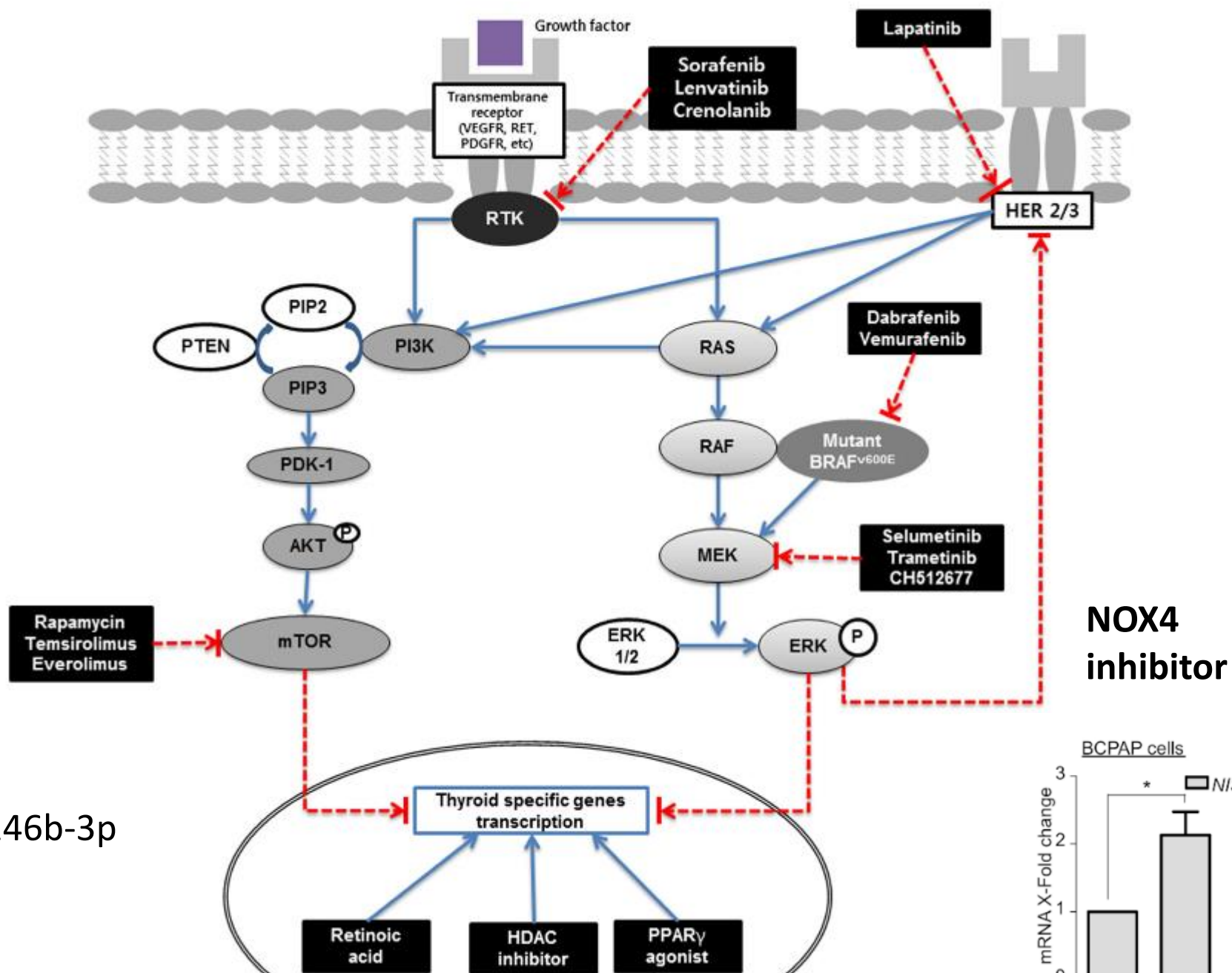
Baseline



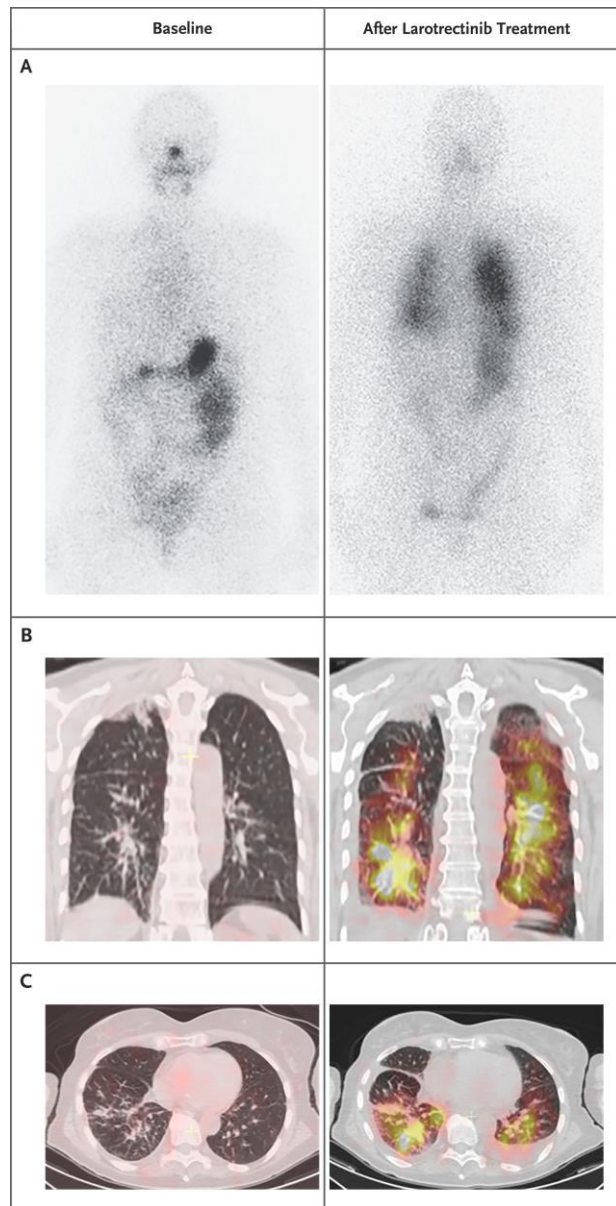
After  
Selumetinib



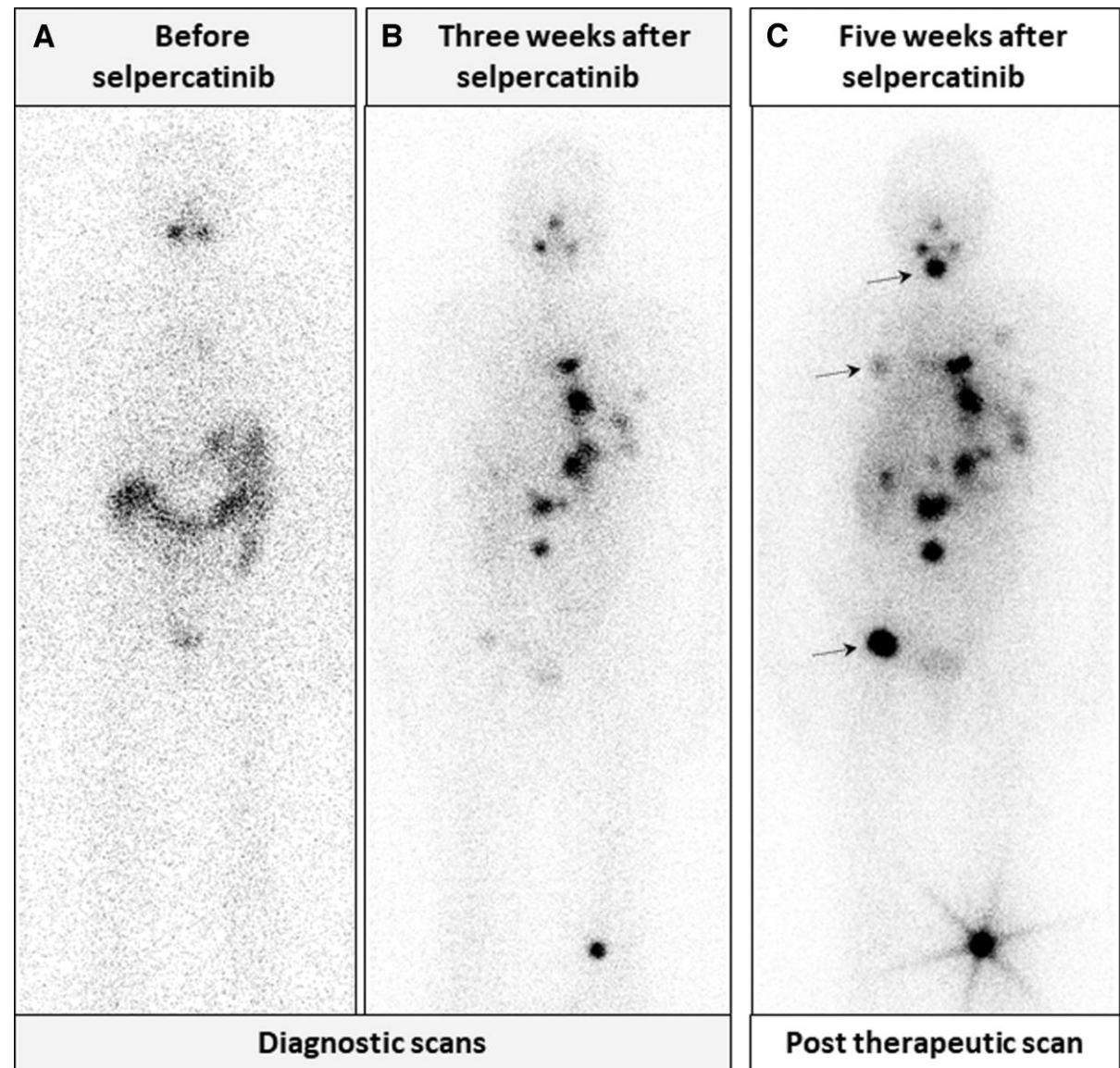
Ho, et al. N Engl J Med. 2013 Feb 14;368(7):623-32. Rothenberg, et al. Clin Cancer Res. 2015 Mar 1;21(5):1028-35. Dunn, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1417-1428, Iravani, et al. Thyroid 2019 Nov;29(11):1634-1645



Hong et al 2017, Azouzi 2016, Riesco Eizaguirre 2016, Dupuy C



**Larotrectinib**-Enhanced Radioactive Iodine Uptake  
in **NTRK-Rearranged** Thyroid Cancer .  
Groussin L, Clerc J, Huillard O. N Engl J Med 2020



**Selpercatinib**-Enhanced Radioiodine Uptake  
in **RET-Rearranged** Thyroid Cancer. Groussin L et al, Thyroid 2021

The logo for ENDO2021, featuring the word "ENDO" in a bold, blue, sans-serif font, followed by a stylized globe icon, and the year "2021" in a lighter blue, sans-serif font.

MARCH 20-23, 2021 VIRTUAL

The logo for the Endocrine Society, consisting of the words "ENDOCRINE" and "SOCIETY" stacked vertically in a blue, sans-serif font, next to a blue square icon with a white stylized 'E' shape.

# **MERAIODE: A Redifferentiation Phase II Trial With Trametinib and Dabrafenib Followed by Radioactive Iodine Administration for Metastatic Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Patients With a BRAFV600E Mutation (NCT 03244956)**

C Do Cao

For the MERAIODE Study Group

S. Leboulleux<sup>1</sup>, C. Do Cao<sup>2</sup>, S. Zerdoud<sup>3</sup>, M. Attard<sup>1</sup>, C. Bournaud<sup>4</sup>, D. Benisvy<sup>5</sup>, D. Taieb<sup>6</sup>, S. Bardet<sup>7</sup>, M. Terroir<sup>1</sup>, S. Betrian<sup>3</sup>, G. Lion<sup>2</sup>, A. Schiazza<sup>5</sup>, C. Sajous<sup>4</sup>, M.E. Garcia<sup>6</sup>, R. Ciappuccini<sup>7</sup>, M. Schlumberger<sup>1</sup>, Y. Godbert<sup>8</sup>, I Borget<sup>1</sup>

1. Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

2. CHU Lille, France

3. CLCC Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

4. Hospices Civils de Lyon, France

5. CLCC Antoine Lacassagne, Nice, France

6. CHU de Marseille, France

7. CLCC François Baclesse, Caen, France

8. CLCC Institut Bergonié, Bordeaux, France

# MERAIODE study

- **Prospective, multicentric,**
- **open-label phase II trial**, with one-stage Fleming design,  
to evaluate
  - **trametinib** (MEK inhibitor) + **dabrafenib** (BRAF inhibitor)
  - followed by **therapeutic RAI** in **metastatic RAI** **DTC** ***BRAFV600E*** **mutated patients**
- Primary endpoint : **objective response rate** according to **RECIST 1.1** (central review)

# Main Inclusion criteria

- Metastatic DTC (papillary, follicular or poorly differentiated)
- Radioiodine-refractory disease
- *BRAF V600E* mutation
- ECOG performance status 0-1
- **Progressive disease within 18 months (RECIST 1.1)**
- Measurable disease (at least one lesion  $\geq 1.0$  cm in the longest diameter for a non-lymph node or  $\geq 1.5$  cm in the short axis for a lymph node) , **but no lesion > 30 mm**
- Cumulated activity of RAI  $\leq 22.2$ GBq (600 mCi)
- 1 line of prior systemic treatment permitted

# Study design

## Initial work up

- Brain MRI
- **Baseline Diagnostic WBS** (185 MBq (5 mCi)  $^{131}\text{I}$  /rhTSH)
- Neck-chest-abdomen-pelvis CT scan (IV-) + thyroglobulin (Tg)/LT4
- **FDG PET/CT**

**Dabrafenib 150 mg twice a day**  
**Trametinib 2mg/day for a total of 42 days**

## After 4 weeks (Day 28-35)

- Neck-chest-abdomen-pelvis CT scan (IV-) + Tg/LT4
- **D28 Diagnostic WBS** (185 MBq (5 mCi)  $^{131}\text{I}$ / rhTSH)

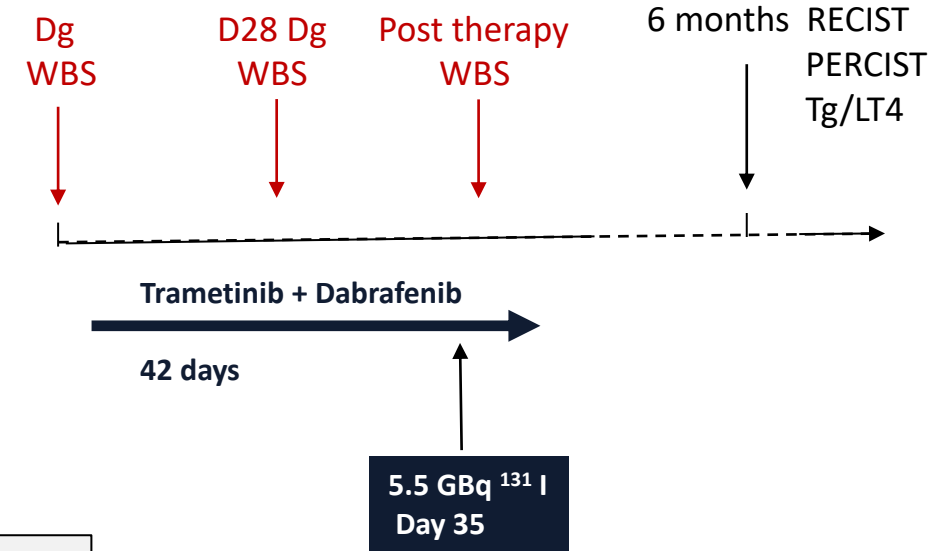
**After 5 weeks (Day 35-42): treatment**

- **5.5 GBq (150mCi) of  $^{131}\text{I}$ / rhTSH**

**Post Therapy WBS**

## Follow-up

- Neck-chest-abdomen-pelvis CT scan (IV+) + Tg/LT4 at Month 3, 6 and 12
- **FDG PET/CT at Month 6**



# Flow diagram



Registered (n=26 patients)

2 patients not included in the *BRAFV600E* cohort  
wild-type (1), BRAF K601E (1)

Included (n=24 patients)

Started dabrafenib and trametinib (n=24 patients)

2 patients did not received <sup>131</sup>I  
(adverse event: 1; Iodine contamination: 1)

Received 5,5 GBq of <sup>131</sup>I / rhTSH (n=22 patients)

1 patient excluded for iodine contamination :  
Day 28 CT scan with IV contrast

Analyzed (n=21 patients)

Inclusion

Treatment

Analyzed

Recruited from 8 centers of the French Tuthyref Network (mar 2018-Jan 2020)

# Characteristics of the patients and disease (1/2)

Characteristics	Value
<b>Age-Yr</b> Mean $\pm$ sd [range]	67.2 $\pm$ 8.8 [51-81]
<b>Gender N (%)</b> Female Male	15 (62.5%) 9 (37.5%)
<b>Pathology (investigator)</b> Papillary Thyroid Cancer	24 (100%)
<b>Pathology (central review)</b> Papillary Thyroid Cancer Tall cell Classic Columnar cell Poorly differentiated Not available	17 2 1 1 3

# Characteristics of the patients and disease (2/2)

Characteristics	Value
<b>Number of prior RAI administrations</b> Mean ± sd [Range]	2.3 ± 0.8 [1-4]
<b>Cumulated activity of RAI (GBq)</b> Mean ± sd [Range]	8.11 ± 4.1 [3.6-20.3]
<b>Other treatment for thyroid cancer: N (%)</b> Tyrosine Kinase Inhibitors External beam radiation to the neck Local treatment for lung metastases Local treatment for bone metastases	1 (4.2%) 7 (29.2%) 3 (12.5%) 2 (8.3%)
<b>ECOG Status</b> 0 1	21 (87.5%) 3 (12.5%)

# Rates of patients with abnormal RAI uptake (central review)

## Rates of patients with abnormal RAI uptake

N/Total  
% (95% CI)

Baseline  
Diagnostic WBS

Day 28  
Diagnostic WBS

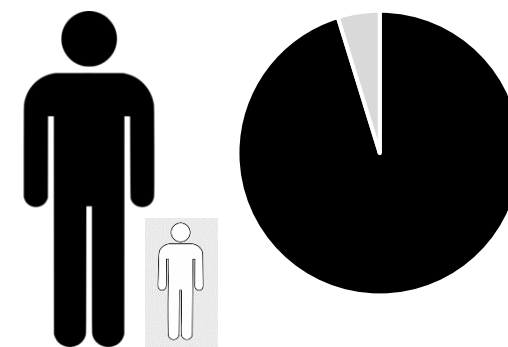
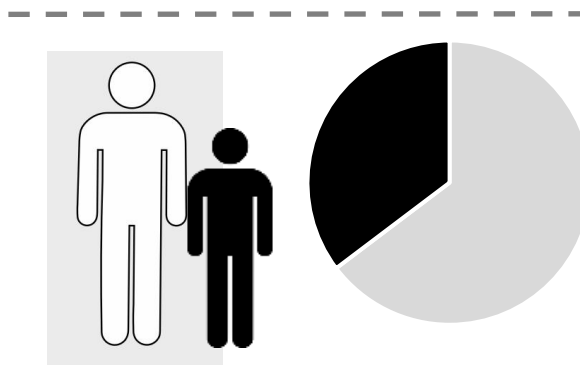
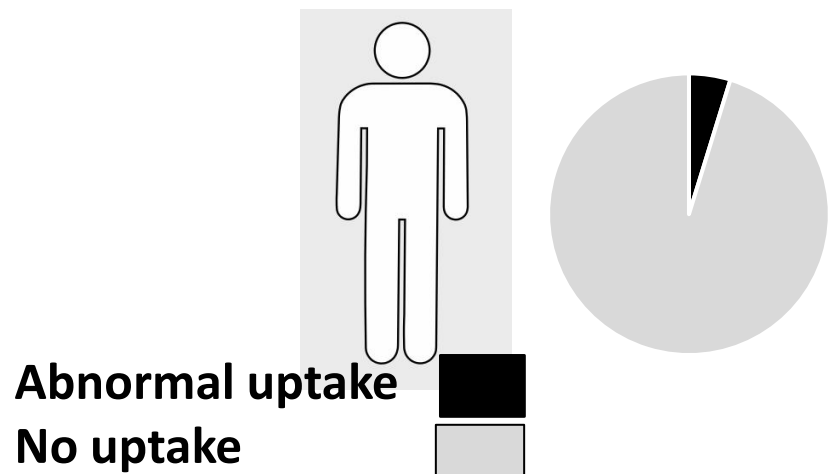
Day 35  
Post-therapy WBS

1/21  
4.8% (0-22.8)

11/17  
64.7% (38.3-85.8)

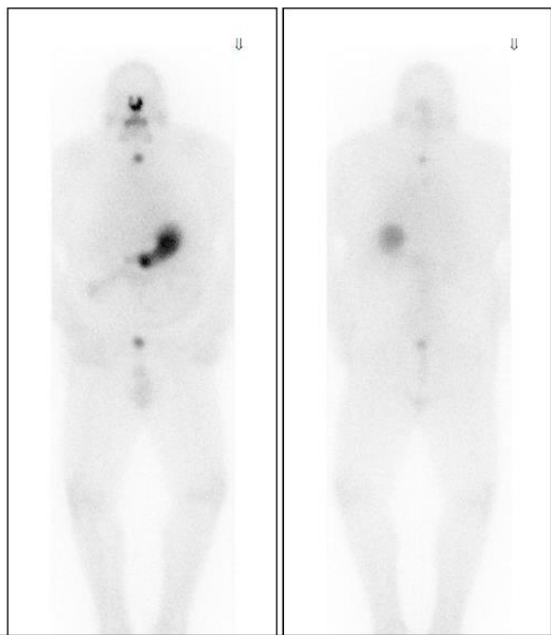
20/21  
95.2% (76.1-100)

Trametinib + Dabrafenib

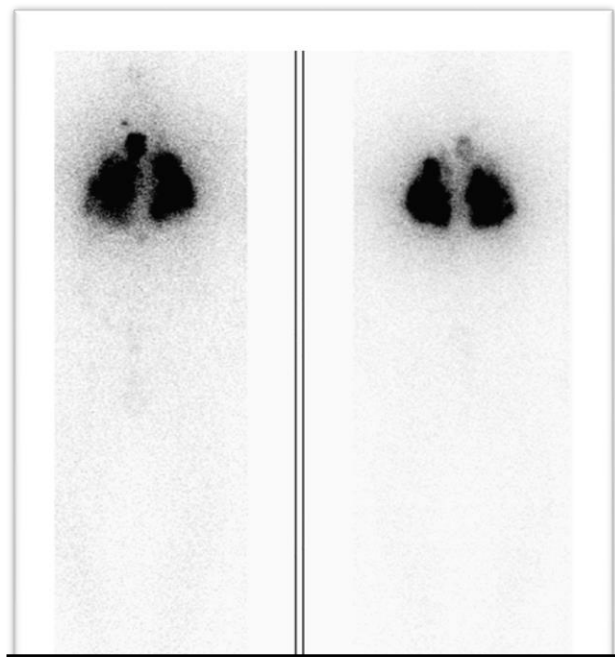


# Location of abnormal RAI uptake on the post therapy WBS

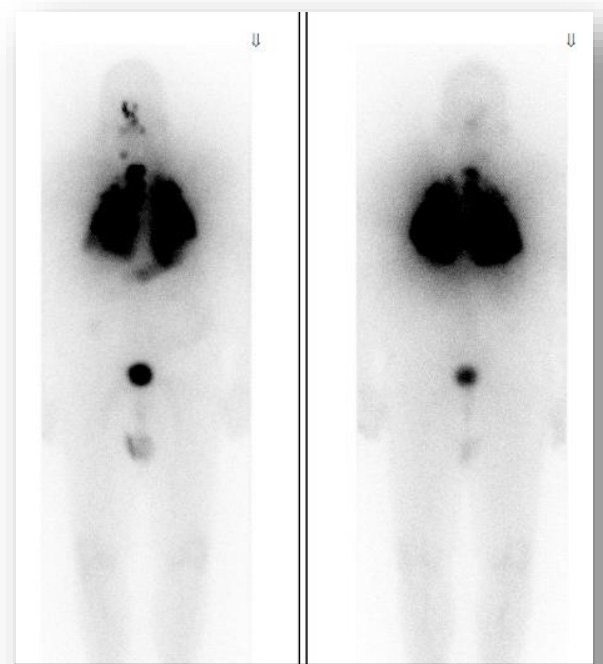
- Main locations
  - lung (20)
  - local recurrence (thyroid bed or neck lymph nodes) (12)
  - mediastinal lymph nodes (6)
  - bones (3)



Baseline Diagnostic WBS



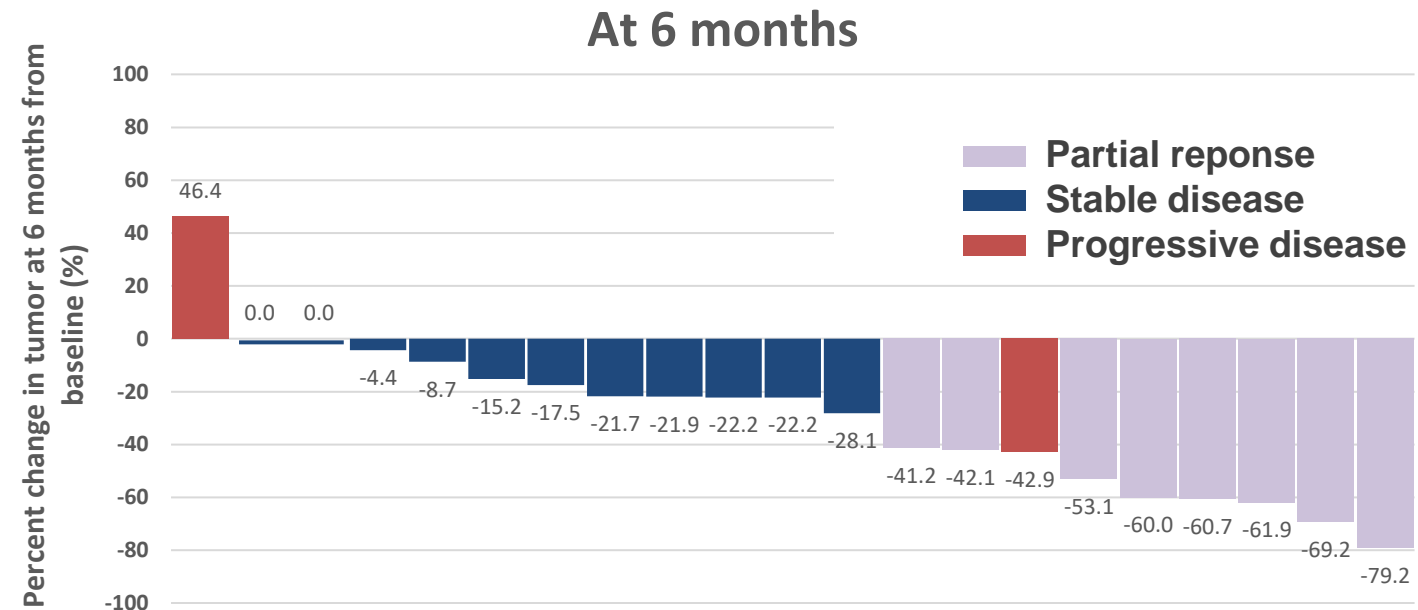
D28 Diagnostic WBS



Post-therapy WBS

# MERAIODE - Results: 6 months RECIST v1.1

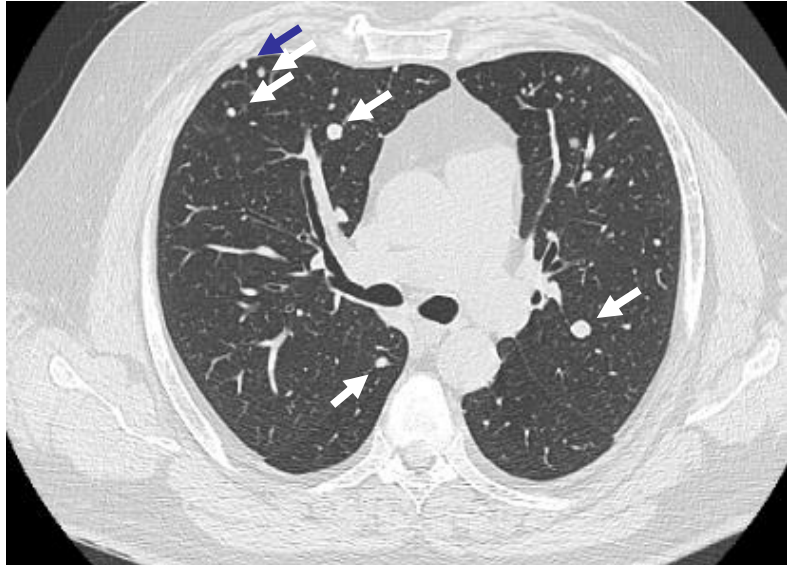
	6 months RECIST evaluation (central review) N (%)
Complete Response	0
Partial Response	8 (38.1%)
Stable Disease	11 (52.4%)
Progressive Disease	2 (9.5%)
Not evaluable	0



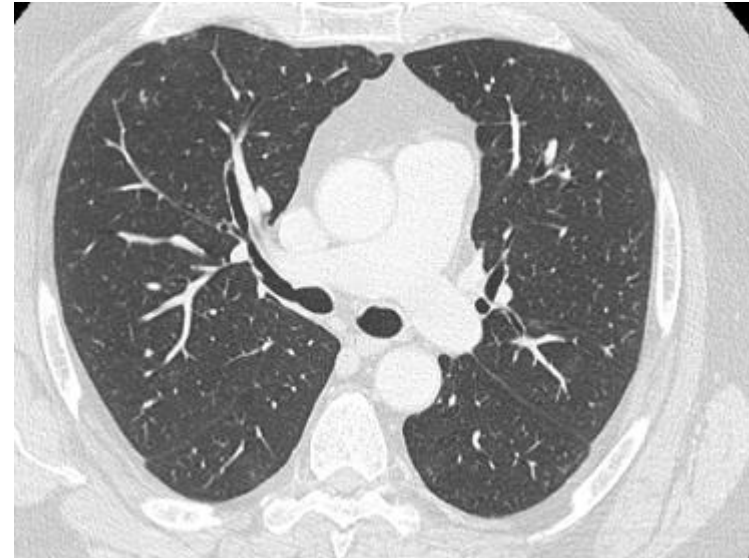
Disease control Rate (CR + PR + SD): 90.5%

Median follow-up : 15.1 months, range [0.8 ; 25.9]

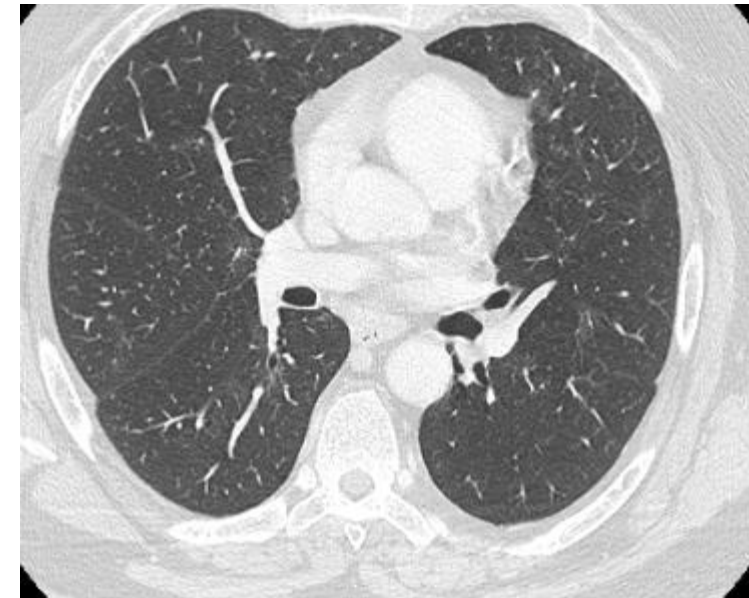
At last follow-up, 8 patients still in PR, median duration of response : 13.2 months, range [6.0 ; 25.9]



**Baseline**

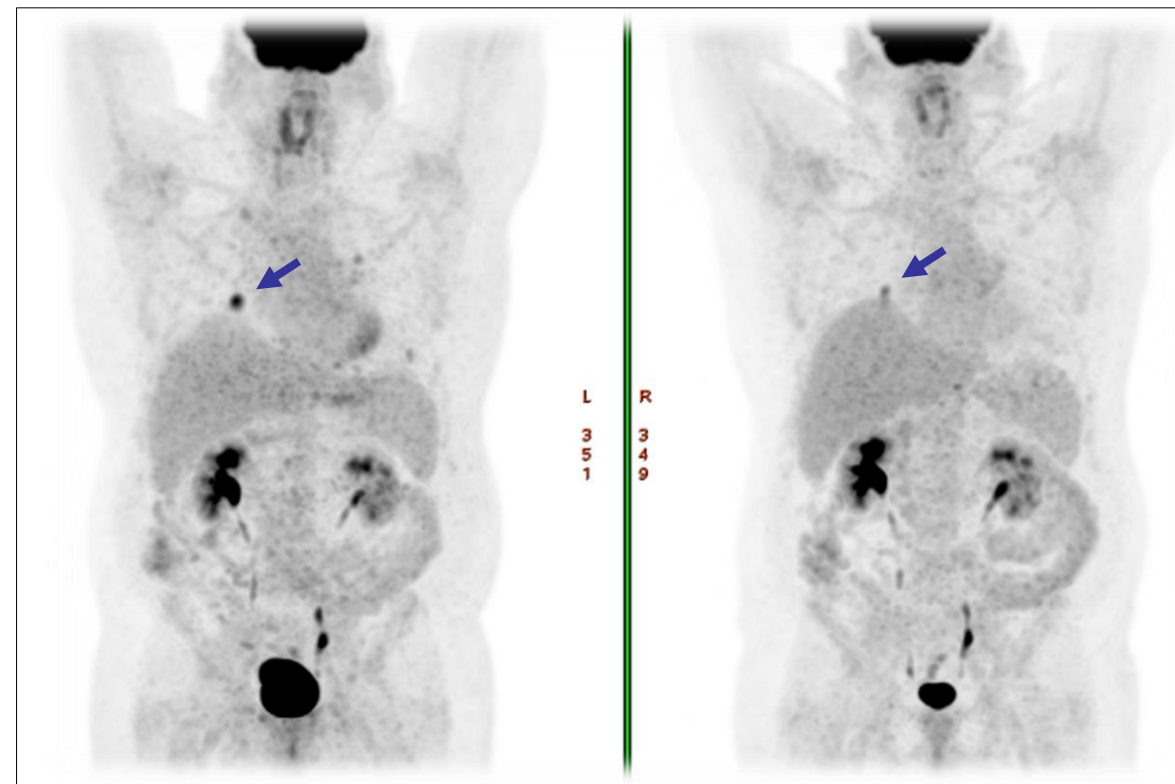


**6 months**



# Results of FDG-PET/CT at 6 months - PERCIST criteria -

	<b>6 months PERCIST Evaluation (Central review) N (%)</b>
Complete Response	0
<b>Partial Response</b>	<b>13 (65%)</b>
Stable disease	4 (20%)
Progressive disease	3 (15%)
Not evaluable	1



**Baseline**

**6 months**

**FDG-PET**

# Biological response (Tg/LT4)

## 15 patients without Tg antibodies

	Biological Response N (%) At 6 months
Partial Response	5 (35.7%)
Stable disease	8 (57.1%)
Progressive disease	1 (7.1%)
Not evaluable	1

### Partial Response :

- Decrease of Tg level > 50%,

### Progressive disease :

- Increase in Tg level > 50%

### Evolution of mean Tg (ng/ml) in 15 evaluable patients :

- at baseline :  $96.2 \pm 223.0$  [1.4 – 880]
- at 3 months :  $32.5 \pm 52.2$  [1.4 – 203.7]
- at 6 months :  $23.9 \pm 40.3$  [0.8 – 155.1]

# Adverse Events (in 10% of the patients or more)

Adverse Events	Any Grade N=24		Maximal Grade							
	N	%	1		2		3		4	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Asthenia	12	50	8	33.3	3	12.5	1	4.2		
Nausea	10	42	9	37.5			1	4.2		
Lymphopenia	6	25	2	8.3	4	16.6				
Diarrhea	6	25	5	20.8	1	4.2				
Fever	6	25	4	16.7	2	8.3				
Cutaneous eruption	3	12.5	1	4.2	2	8.3				
Hypertension	4	16.6	2	8.3	2	8.3	1	4.2		
Anorexia	4	16.6	1	4.2	3	12.5				
Vomiting	3	12.5	2	8.3	1	4.2				

## MERAIODE: Conclusions

- Following trametinib and dabrafenib treatment, **95%** of the patients with radioactive iodine refractory *BRAF*<sup>V600E</sup> mutated DTC have detectable **<sup>131</sup>I uptake** on the post-therapy WBS
- **Partial Response rate** (RECIST v1.1) at 6 months is **38%** with limited toxicity
- A diagnostic WBS performed under trametinib-dabrafenib treatment does not seem to predict response to therapy
- Ongoing analyses : Quality of Life, dosimetry, pharmacokinetics, molecular characterization of responders vs. non-responders

# Cancers différenciés thyroïdiens métastatiques

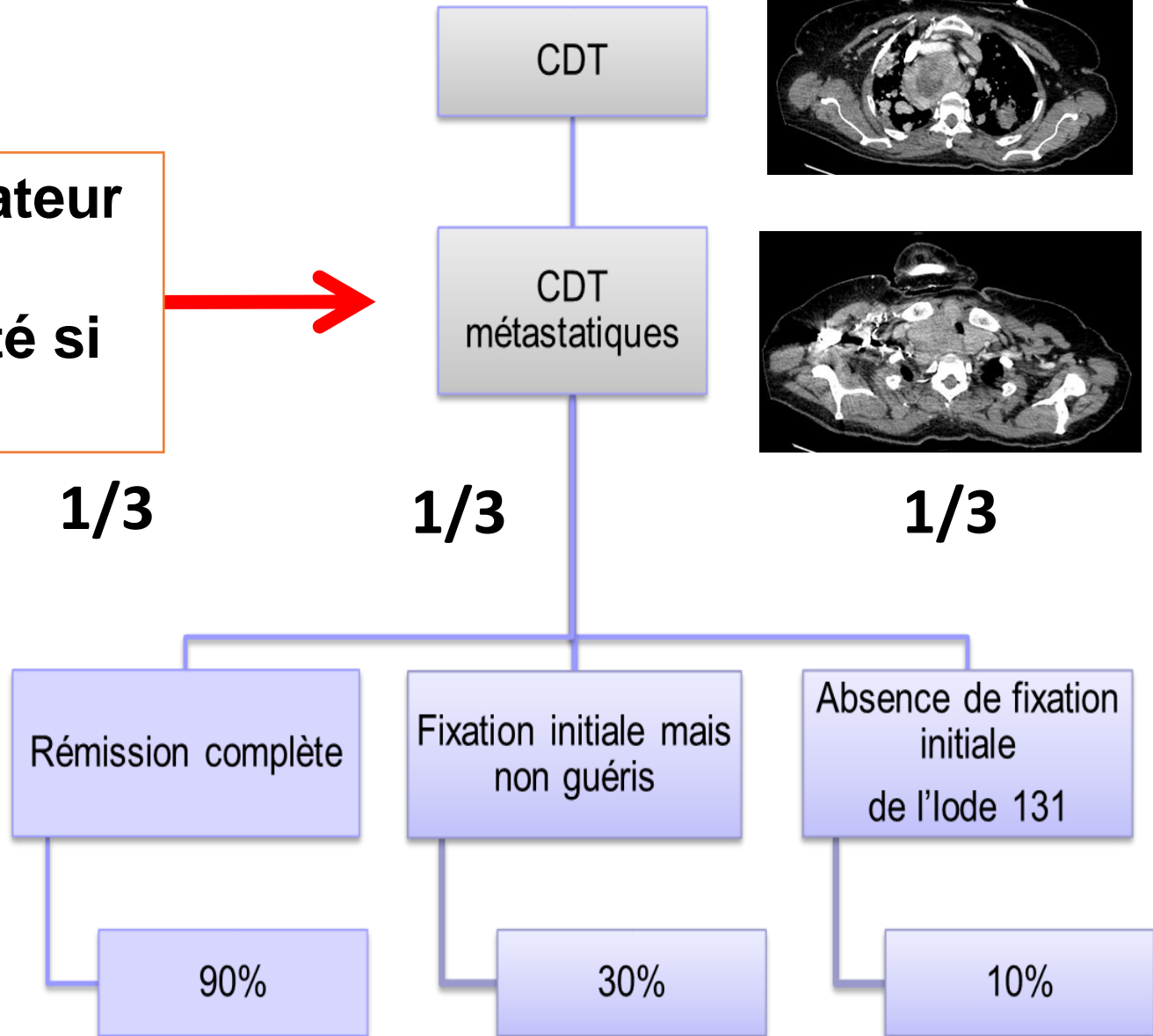
Quels patients pour la redifférenciation ?

- Traitement freinateur
- Traitement local
- Radio-iode répété si fixant

1/3

1/3

1/3



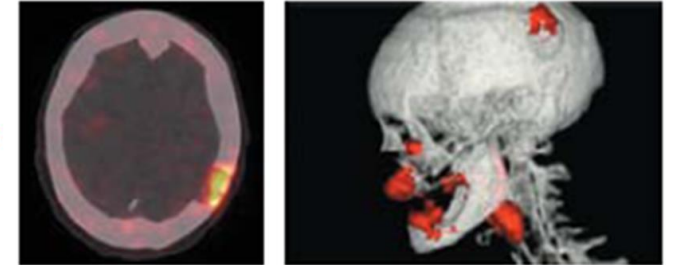
Survie à 10 ans

# Main Inclusion criteria

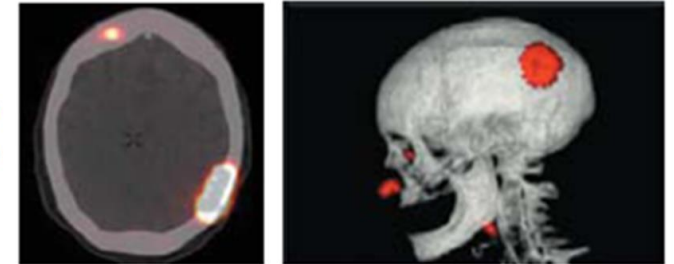
- Metastatic DTC (papillary, follicular or poorly differentiated)
- Radioiodine-refractory disease
- *BRAF V600E* mutation
- ECOG performance status 0-1
- **Progressive disease within 18 months (RECIST 1.1)**
- Measurable disease (at least one lesion  $\geq 1.0$  cm in the longest diameter for a non-lymph node or  $\geq 1.5$  cm in the short axis for a lymph node) , **but no lesion  $> 30$  mm**
- Cumulated activity of RAI  $\leq 22.2$ GBq (600 mCi)
- 1 line of prior systemic treatment permitted

D

Baseline



After  
Selumetinib





**Dr Slimane ZERDOUD**

**Département de Médecine Nucléaire**

**Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole**

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 TOULOUSE Cedex 9

[zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr](mailto:zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr)



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole



**ANMNL**  
Association Nationale de Médecine Nucléaire Libérale

L'ASSOCIATION NATIONALE  
DE MÉDECINE NUCLÉAIRE LIBÉRALE

Organise la

**4<sup>ème</sup>**

JOURNÉE NATIONALE DE  
**MÉDECINE NUCLÉAIRE**

04 Juin 2022 | Hôtel Rodina, Oran