

Cancer thyroïdien différencié à faible risque : le traitement ablatif par iode 131 est-il utile?

« ESTIMABL 2 »

Investigateur coordonnateur : Dr S. Leboulleux

Promoteur: Gustave Roussy

Rappel du design de l'étude

- Etude de phase III, ouverte, randomisée, de non infériorité.
 - Multicentrique : 36 centres
 - Nombre de patients attendus : 750
 - Durée totale de l'étude: 7,5 ans
 - Période d'inclusion: 2,5 ans
 - Période de traitement : 5 jours
 - Période de suivi : 5 ans
- Si un **EIG** survient ou si une **dévi**ation de protocole a lieu, le **patient reste suivi** dans l'étude : il n'est pas exclu.
- Les patients qui retirent leur consentement sont **suivis jusqu'à la date de leur retrait de consentement**.

Critères d'inclusion 1/2

- Patients avec **cancer différencié de la thyroïde** (papillaire, folliculaire ou à cellule de Hurthle) **en absence de sous-type histologique agressif** (peu différencié, cellules hautes, claires ou cylindriques, sclérosant diffus, ou avec une composante anaplasique),
- Patients traités par **thyroïdectomie totale avec résection tumorale complète** (R0) avec ou sans curage ganglionnaire,
- Chirurgie effectuée **2 à 5 mois** avant inclusion (seconde chir si totalisation),
- Patients à **faible risque de rechute** (selon classification TNM 2010):
 - pT1am N0,
 - pT1am Nx,
 - pT1b N0,
 - pT1b Nx. } avec une somme des lésions cancéreuses > 1cm et ≤ à 2 cm

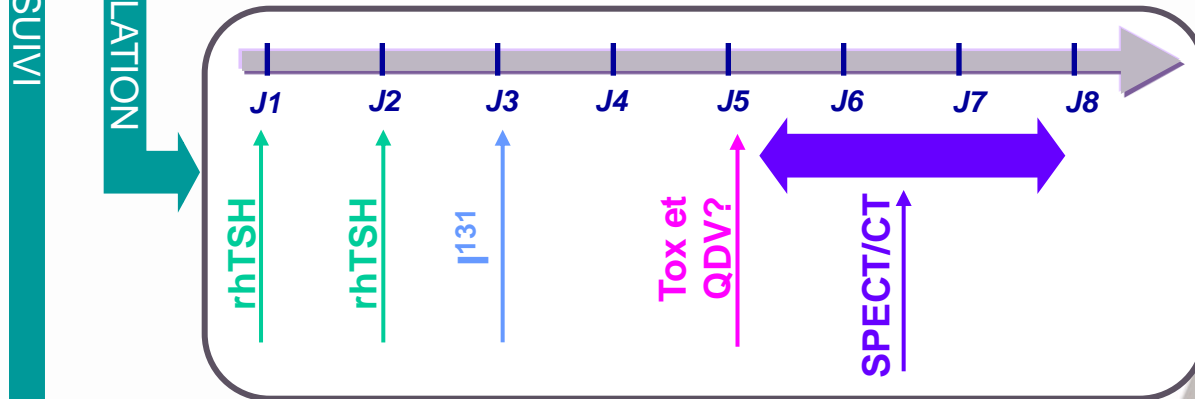
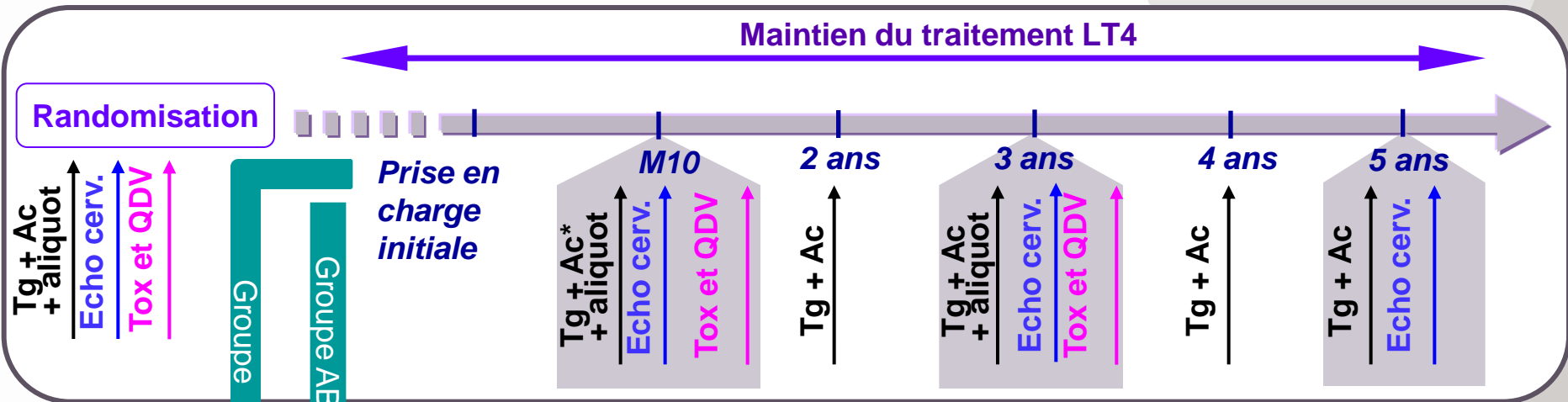
Critères d'inclusion 2/2

- **Echographie cervicale** post-opératoire, réalisée **2 à 5 mois** après la **chirurgie**, et montrant :
 - l'absence d'anomalie dans les chaînes ganglionnaires latérales,
 - en cas d'anomalies : pas de cytologie anormale et/ou un dosage de Tg sur liquide de rinçage > 10 ng/mL,
- Age ≥ 18 ans,
- Performance status de 0 ou 1,
- en âge de procréer : **test de grossesse négatif**,
- Patient ayant signé le **consentement éclairé**,
- Patients pouvant être **suivi annuellement pendant 5 ans** pour pouvoir répondre aux objectifs de l'étude,
- Les patients avec ou sans anticorps anti-Tg sont éligibles.

Rappel de certains critères de non inclusion

- Patients avec **autre cancer en rémission depuis moins de 2 ans** (à l'exception des cancers in situ du col utérin, des cancers basocellulaires de la peau),
- Antécédent d'administration de **médicament affectant la fonction thyroïdienne**, incluant les injections de **produits de contraste iodés** au cours des 8 dernières semaines.
- Patients **traités au préalable par iode radioactif** ou ayant eu une **scintigraphie du corps entier** avec iode radioactif.

Suivi des patients



* **Dosage Tg à M10 :**

- **Gpe ABLATION :** après rhTSH
- **Gpe SUIVI :** sous LT4 seul

M2 : Questionnaires Tox, QDV

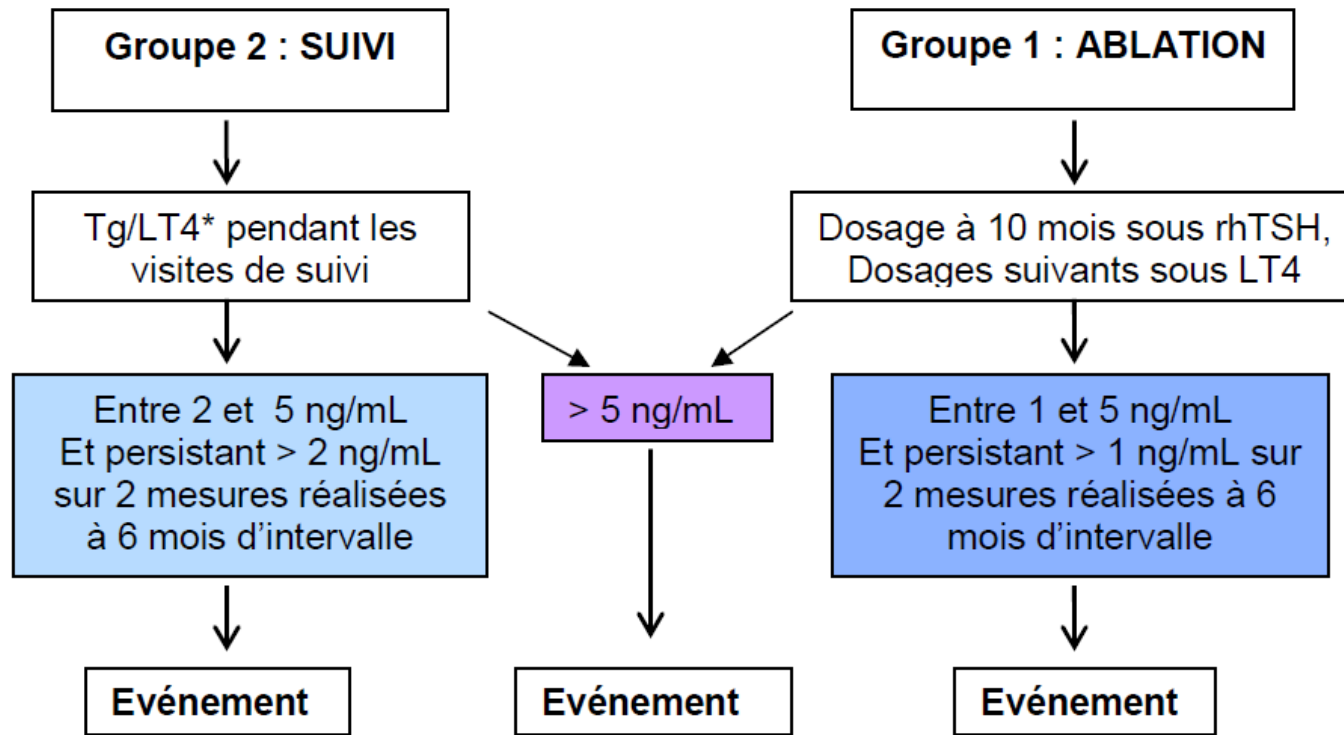
Remplis à domicile puis renvoyés au centre avec l'enveloppe pré-timbrée (remise lors de la randomisation)

Evènements 1/2

Sont considérés comme évènements :

- **Groupe « Ablation »** : présence sur la SPECT/CT d'un **foyer de fixation en dehors de la loge** thyroïdienne nécessitant de retraiter le patient,
- **Pour les 2 groupes, administration d'I131 $\geq 30\text{mCi}$ ou trt chirurgical nécessaire suite à :**
 - ✓ Visualisation d'un **ganglion anormal** lors de l'échographie cervicale avec **cytologie anormale** et/ou **Tg > 10 ng/mL** dans le liquide de cytoponction,
 - ✓ et/ou **Masse thyroïdienne anormale** avec cytologie anormale,
 - ✓ et/ou apparition d'**Ac anti-Tg > norme** du kit utilisé, persistant entre 2 dosages séparés d'au moins 6 mois (kit identique),
 - ✓ et/ou augmentation du taux d'**Ac anti-Tg** de plus de **50 %** entre 2 dosages séparés d'au moins 6 mois (kit identique).
 - ✓ et/ou **Tg Elevée** en absence d'Ac anti-Tg,

Evènements 2/2



*: Tg/T4 mesuré avec un taux de TSH <1mU/L

Relecture des échographies cervicales 1/2

➤ Echographies cervicales :

Pour celles réalisées aux visites suivantes :

- **10 mois**,
- **3 ans**,
- **5 ans** après randomisation.

(Pas de relecture à faire pour l'écho avant randomisation)

➤ Relecture centralisée pour les examens douteux.

But : guider les indications de cytoponctions.

Réalisée par l'un des **3 relecteurs** : Dr Bidault / Pr Leenhardt / Dr Russ.

Données **anonymisées** à transmettre sur CD ou par mail à Valérie Mairot.

Pour chaque structure tissulaire (ganglion, nodule) : enregistrer **au moins une image par plan en mode B** (avec et sans mesure) ainsi qu'en **mode Doppler Energie** (soit 6 images min).

Résultats transmis au centre dans les 15 jours (cf procédure spécifique).

Relectures des échographie cervicales 2/2

Echographie cervicale, critères d'évaluation :

Ganglion suspect : 4 critères spécifiques de malignité ⇒ cytoponction avec Tg/LR

- Microcalcifications
- Kystisation
- Ressemble à la thyroïde
- Vascularisation périphérique

Ganglion intermédiaire ⇒ relecture

Pas de hile

- Et forme arrondie $L/S < 2$
- Et petit diamètre > 8 mm
- Et aucun des 4 signes

Suspicion de Récidive de loge ⇒ relecture
masse hypo vascularisée ± kystisée ± microcalcif

Ganglion bénin :

- Hile
- $L/S > 2$
- Aucun des signes spécifiques

Loge normale :

- vide
- zone hyperéchogène entre la trachée et CP
- reliquat

Leenhardt, 2011

Caractérisation moléculaire: Etude ancillaire

But: évaluer la valeur pronostique de marqueurs moléculaires :

- **BRAF**,
- tout autre marqueur jugé d'intérêt

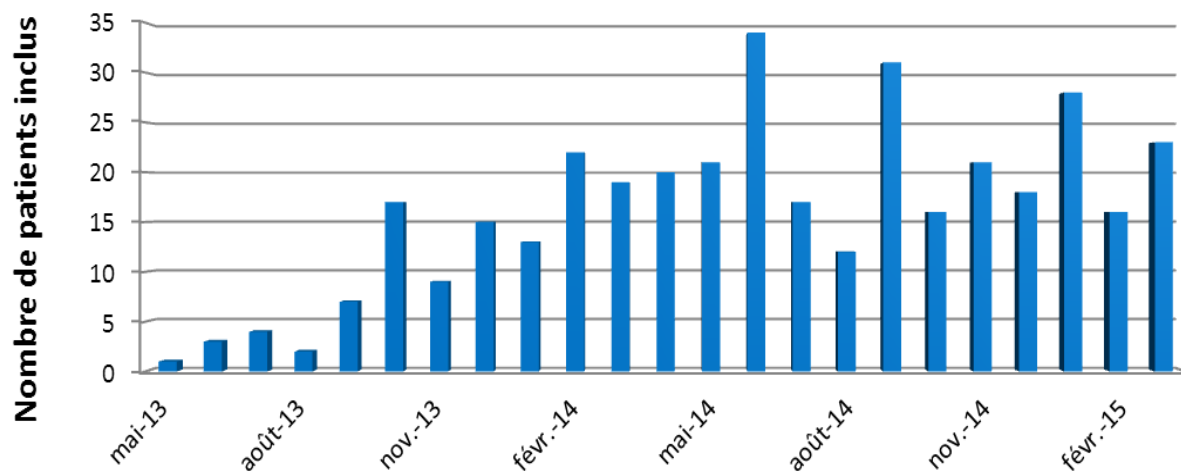
Récupération des **blocs anatomo-pathologiques** initiaux (suite à la thyroïdectomie) de préférence ou de lames anapath + copeaux sinon.

Point sur l'avancement de l'étude

- ✓ 35 centres ouverts, 1 centre à ouvrir (Marseille),
- ✓ 31 centres actifs

➔ 369 patients inclus au 17 mars 2015 \cong 17/mois \cong 200/an

Evolution des inclusions par mois



Entre 1 et 29 patients
par centre

Médiane : 12

➔ Fin attendue des inclusions dans 19 mois : 09/2017

➔ Critère objectif principal atteint pour tous les patients en 09/2020

Merci pour votre attention!



Pour toute question concernant l'essai **ESTIMABL 2**,
vous pouvez contacter :

Investigateur coordonateur:	Statisticien et économiste :	Data-manager:	ARC Promoteur :
Dr Sophie LEBoulLEUX Tel : 01 42 11 42 77 Fax: 01 42 11 52 24 sophie.leboulleux@gustaveroussy.fr	Dr Isabelle BORGET Tel :01 42 11 41 46 isabelle.borget@gustaveroussy.fr	Sylviane IACOBELLI Tel : 01 42 11 41 24 Fax : 01 42 11 52 07 sylviane.iacobelli@gustaveroussy.fr	Valérie MAIROT Tel : 01.42.11.42.11 - 3730 Fax : 01 42 11 62 90 valerie.mairot@gustaveroussy.fr