

Atelier 4 : Biologie moléculaire des tumeurs thyroïdiennes

Orateurs/ modérateurs :

Ludovic Lacroix (Gustave Roussy, Villejuif) & Jacqueline Lehmann Che (St Louis, APHP)



LIENS D'INTÉRÊT

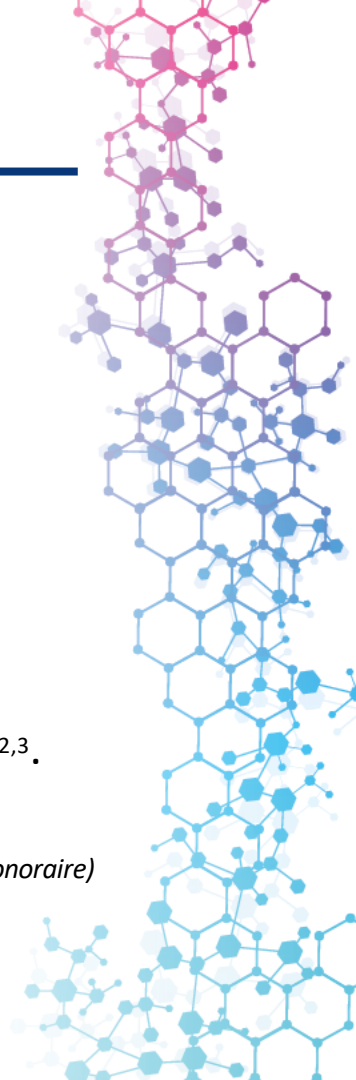
■ Jacqueline Lehmann Che

AstraZeneca^{1,3}, MSD³, Novartis⁴,
Roche¹, Sandoz⁴, SophiaGenetics¹,

■ Ludovic Lacroix

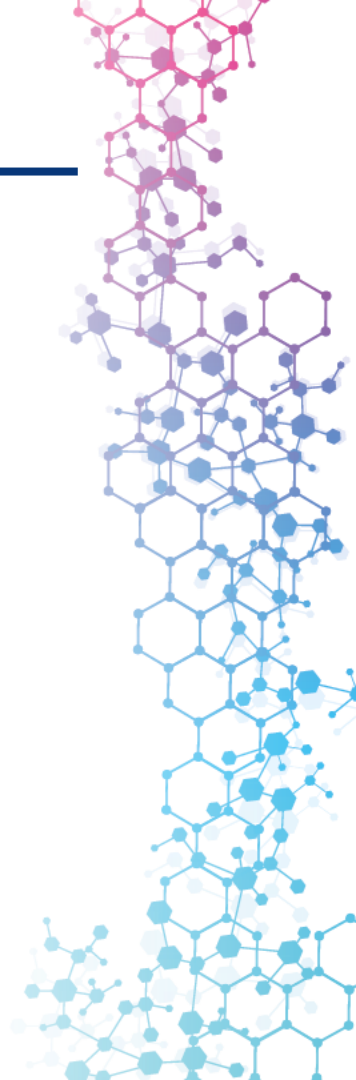
Abbott^{1,2}; Adept Field Solutions³; Amgen¹ ;
AstraZeneca^{1, 3}; Beckman Coulter^{1,2}; Bayer^{1,3} ;
Boeringer ^{1,3} ; BMS ^{1,3} ; Icomed ³ ; Illumina ^{1,2,3};
Genomic Health ^{1,3}; Guardant health¹ ; Lilly^{2,3};
Medimmune^{1,2} ; Myriad¹ ; Novartis^{1,3}; Pfizer^{1,3};
QualWorld¹; Roche^{1,2,3} ; Siemens Healthineer^{1,2};
Taiho Oncology ^{1,2,3}, Thermofisher Sc ^{1,2}; VelaDx ^{1,2,3}.

(1: hospitalité ; 2: transport ; 3: honoraire)

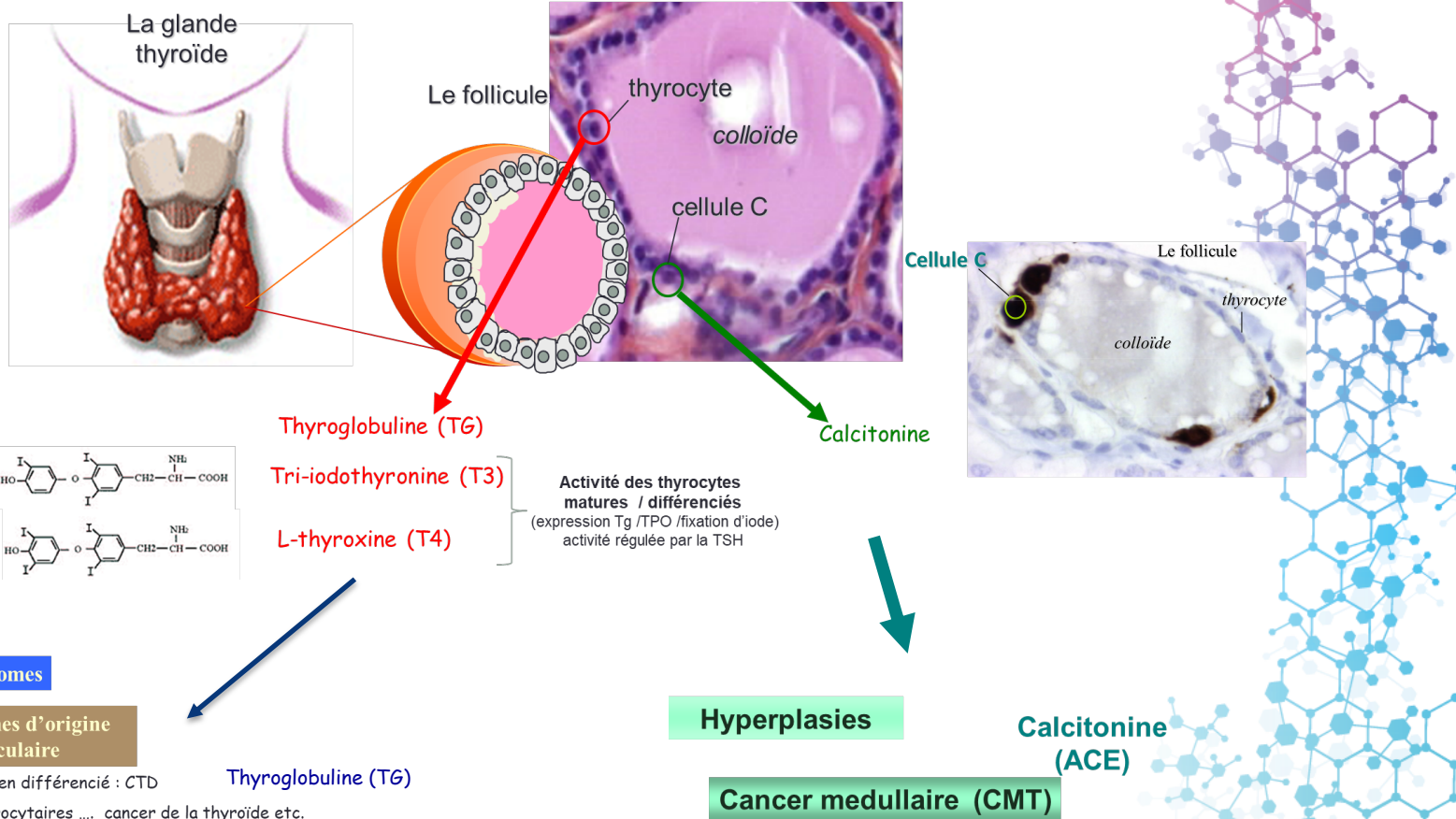


Question pour la salle (1)

- **Avez vous des demandes d'analyses moléculaires dans le contexte de cancers de la thyroïde?**
 - OUI
 - NON
- **A quelle fréquence :**
 - 1 à 5 / semaines
 - 1 à 5/ mois
 - <1/mois
- **Dans quel contexte:**
 - Diagnostic
 - Suivi
 - Intention de traiter



Quelques rappels sur la pathologie



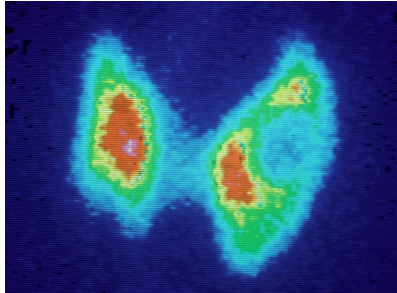
Les tumeurs de la thyroïde

5-7 % de la population présente des nodules cliniquement détectables

80% Nodules froids

5% de cancers

(1-2% de tous les cancers)
10600 nouveaux cas en 2018



→ ~ 90% Carcinomes différenciés

→ 70% Cancers papillaires

→ 30% Cancers folliculaires

→ 1-2% % Cancers anaplasiques (1 à 2/M d'hab.)

→ <5% Cancers médullaires (CMT)
(350 nvx cas /ans)

Quelques rappels sur la pathologie

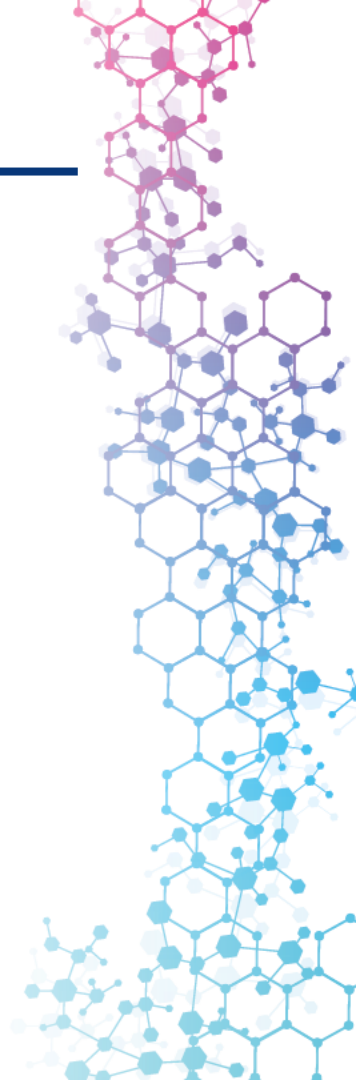
LES CHIFFRES DES CANCERS DE LA THYROÏDE EN FRANCE⁴

	NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ESTIMÉS EN 2018	RANG	NOMBRE DE DÉCÈS ESTIMÉS EN 2018	RANG	SURVIE NETTE À 5 ANS
HOMMES	2 600 (24 %)	16 ^e	159 (41 %)	14 ^e	92 %
FEMMES	8 065 (76 %)	5 ^e	227 (59 %)	15 ^e	98 %

PRINCIPAUX TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCERS DE LA THYROÏDE

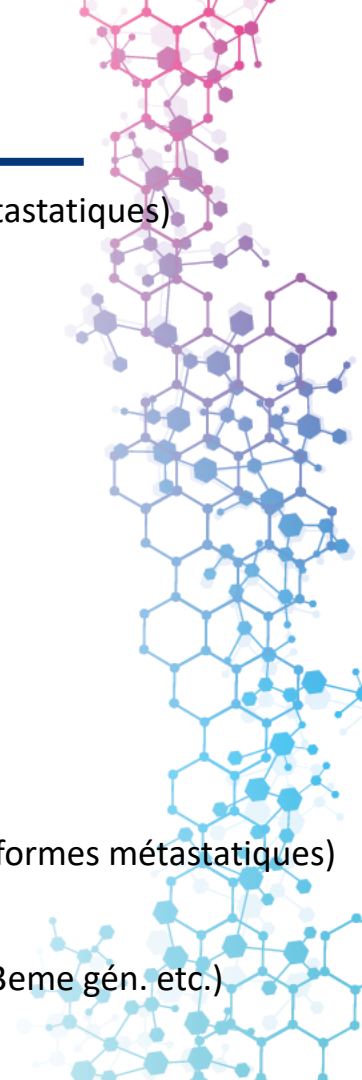
TYPES HISTOLOGIQUES	FRÉQUENCE	PRONOSTIC
Cancers différenciés de souche folliculaire/vésiculaire (80 % de carcinomes papillaires 10 % de carcinomes folliculaires et 10 % de cancers peu différenciés)	> 90	Très bon (moins bon pour les cancers peu différenciés)
Cancers médullaires ou à cellules C	5 %	Bon à moyen
Cancers anaplasiques	Rare	Péjoratif

Source: INCa



traitement des cancers de la thyroïde

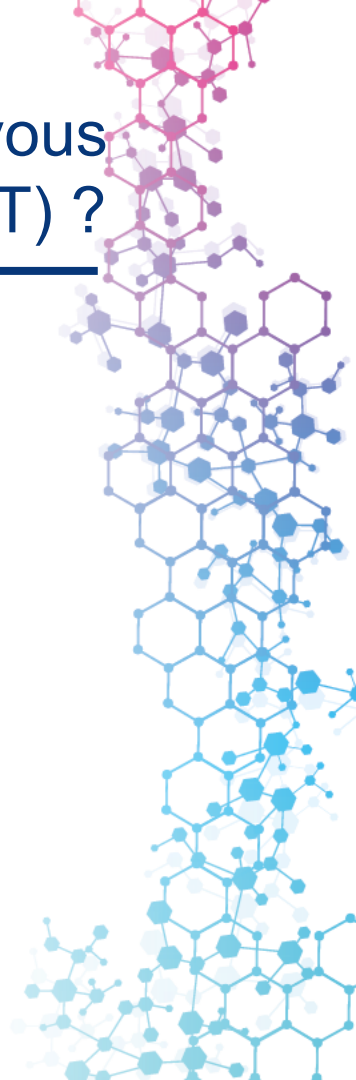
- **Cancers différenciés (CFT&CPT)** survie a 5 ans (2017) : 92 %. (25-40% pour les formes métastatiques)
 - **Chirurgie + curage ganglionnaire**
 <10% métastatiques poumons, os, autres / Rechutes cervicales
 - **Traitement à l'iode radioactif (cancer différencié)**
 1/3 Rémission + 2/3 Rechute (ou réfractaire) => TUTHYREF
 - **Chimiothérapie ou Thérapie Ciblée** (anti RET 3eme gén. Anti NTRK , Essais thérapeutiques, etc.)
- **Cancers anaplasiques** survie médiane (orphanet) : < 1an
 - **Chirurgie / Radiothérapie / Chimiothérapie / soins de support**
 - **Essais clinique / RCP de recours**
- **Cancers médullaires** survie a 10 ans (orphanet) : 80 %. (20% pour les formes métastatiques)
 - **Chirurgie + curage ganglionnaire**
 - **Radiothérapie / chimiothérapie Thérapie Ciblée** (anti RET 1ere gén puis 3eme gén. etc.)
 - **Conseil génétique**



Question pour la salle (2)

Quels tests moléculaires théranostiques proposez-vous pour un **cancer différencié** de la thyroïde (CFT/CPT) ?

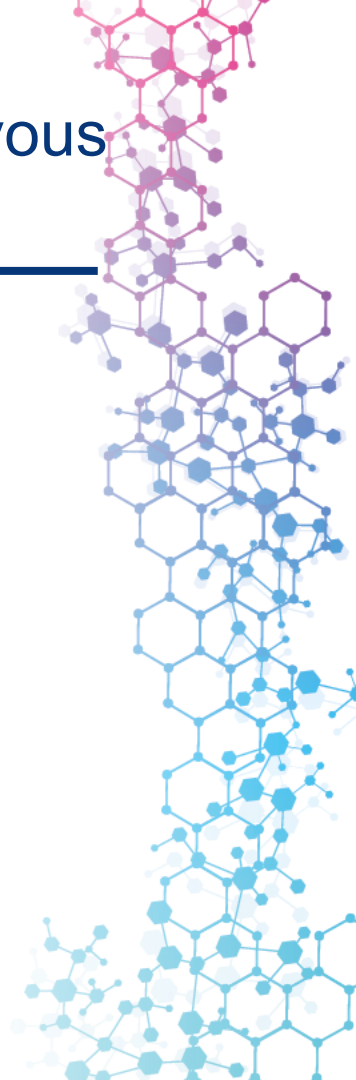
- Recherche ciblée de mutation de BRAF
- Recherche de mutation des gènes RAS en complément
- Recherche de mutation du gènes RET
- Panel DNaseq NGS (couvrant ces gènes)
- Recherche de Fusion (RET+NTRK+autre)
- Panel NGS complet (SNV +Fusion)
- Aucune analyse n'est nécessaire



Question pour la salle (3)

Quels tests moléculaires théranostiques proposez-vous pour un **cancer anaplasique** de la thyroïde ?

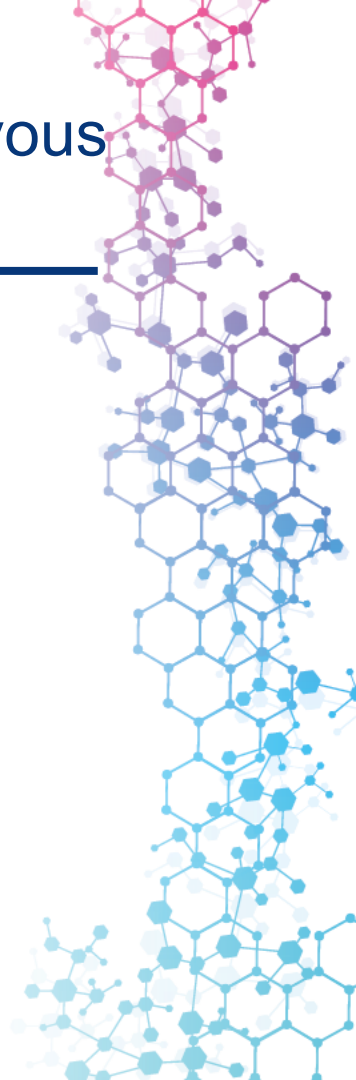
- Recherche ciblée de mutation de BRAF
- Recherche de mutation des gènes RAS en complément
- Recherche de mutation du gènes RET
- Panel DNaseq NGS (couvrant ces gènes)
- Recherche de Fusion (RET+NTRK+autre)
- Panel NGS complet (SNV +Fusion)
- Aucune analyse n'est nécessaire



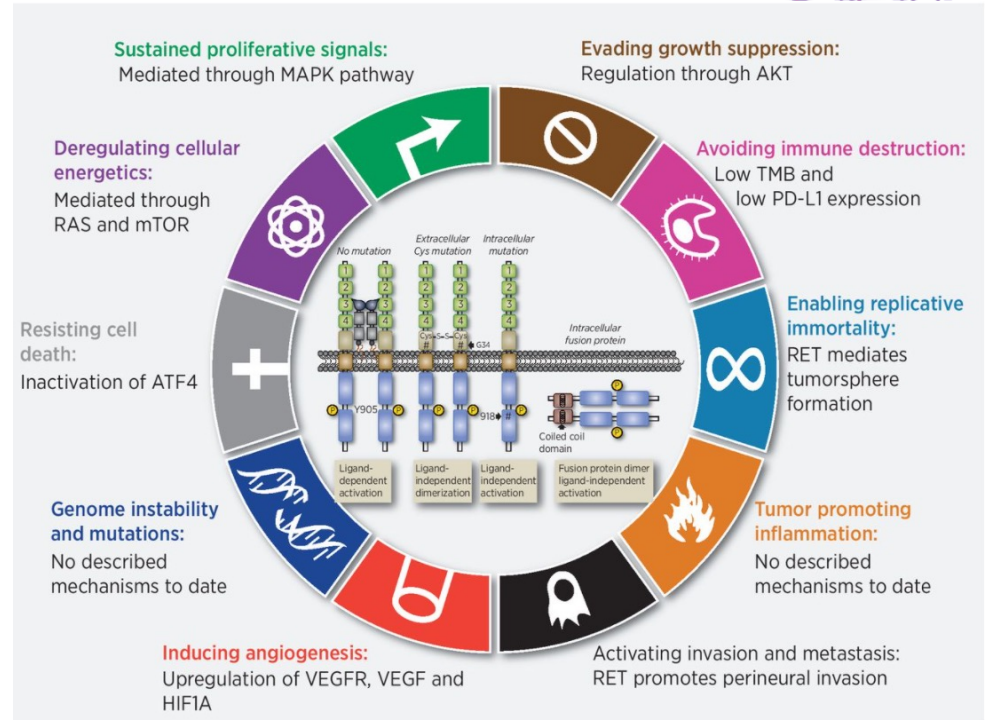
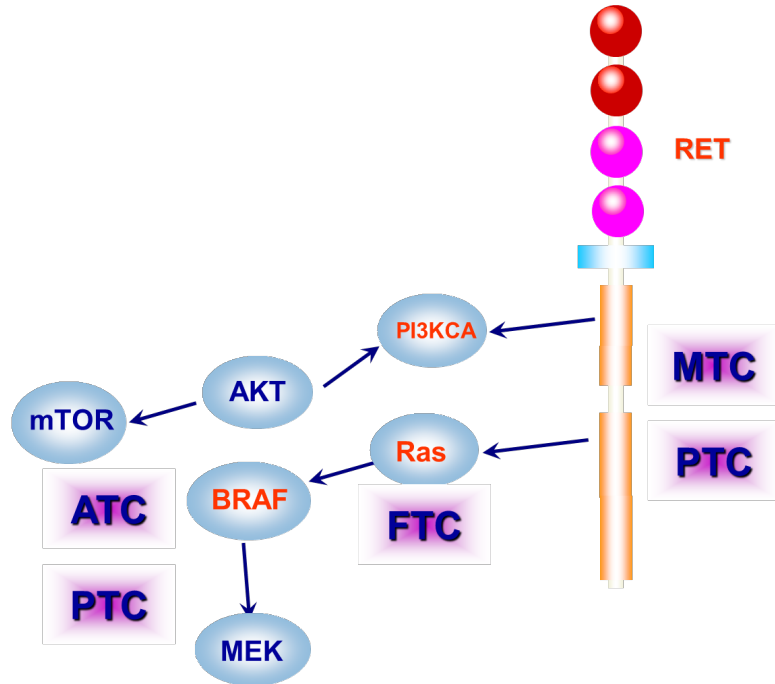
Question pour la salle (4)

Quels tests moléculaires théranostiques proposez-vous pour un **cancer médullaire** de la thyroïde (CMT) ?

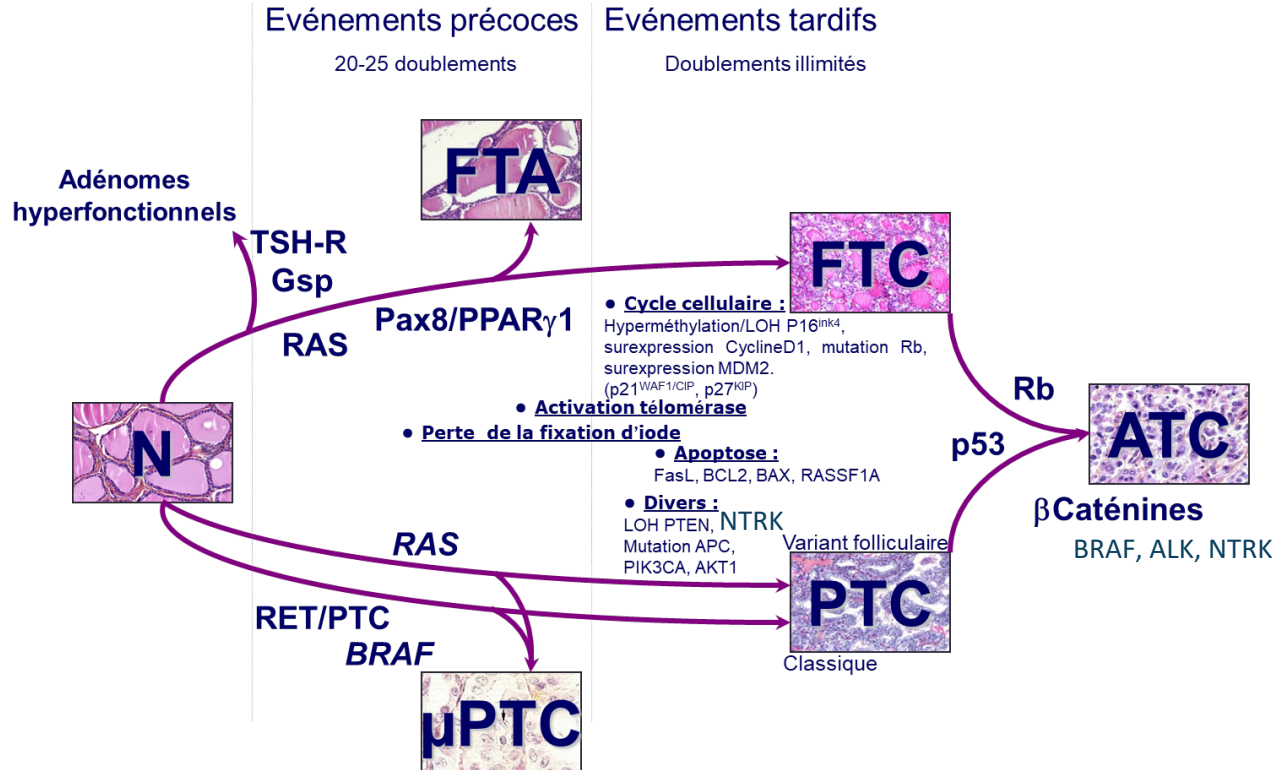
- Recherche ciblée de mutation de BRAF
- Recherche de mutation des gènes RAS en complément
- Recherche de mutation du gènes RET
- Panel DNaseq NGS (couvrant ces gènes)
- Recherche de Fusion (RET+NTRK+autre)
- Panel NGS complet (SNV +Fusion)
- Aucune analyse n'est nécessaire



Addiction oncogénique à la voie RET dans les cancers de la thyroïde

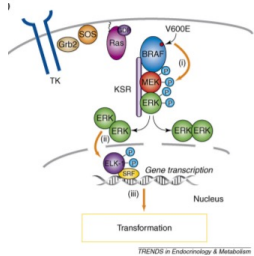


Altérations géniques dans les cancers d'origine vésiculaires

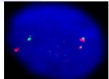
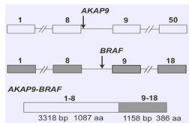


Altérations géniques dans les cancers **différenciés** de la thyroïde (CFT/CPT)

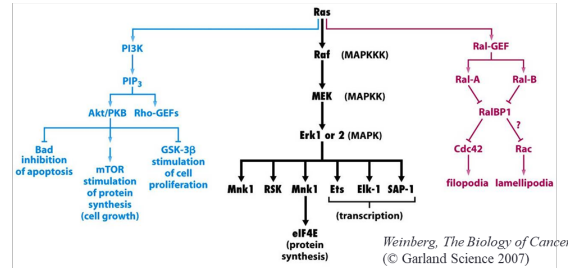
BRAF



- Compilation de 17 études :
 - 39% (412/1059) PTC
 - 25% (20/79) ATC
- **BRAF p.V600E +++++**
- Induit des PTC dans les souris transgéniques (Knauf et al.2005)
- Autres mécanismes :
 - fusion AKAP9-BRAF (11% Ri-PTC). (Ciampi et al.2005)
 - *essai avec traitement induit une re-différenciation / fixation I131*



RAS

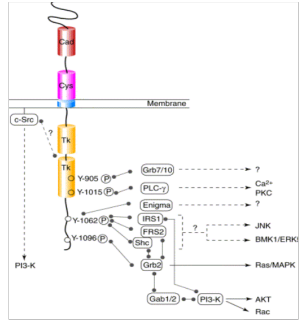


- Muté dans 10-40% des tumeurs bénignes ou malignes
- Plus fréquentes dans les formes folliculaires (30-50%)
- Induit des hyperplasie, FTA, FTC et PTC dans les souris transgéniques (Rochherfort et al1996 ; Santelli et al1993)
- Evénement précoce dans les tumeurs de la thyroïde

Mutations *hot spot*
exon 2 et 3
(codon 12/13/59/61)
NRAS,
HRAS,
KRAS,

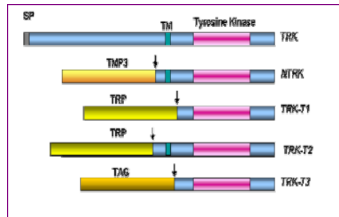
Altérations géniques dans les cancers différenciés de la thyroïde (CFT/CPT)

Fusions RET-PTC



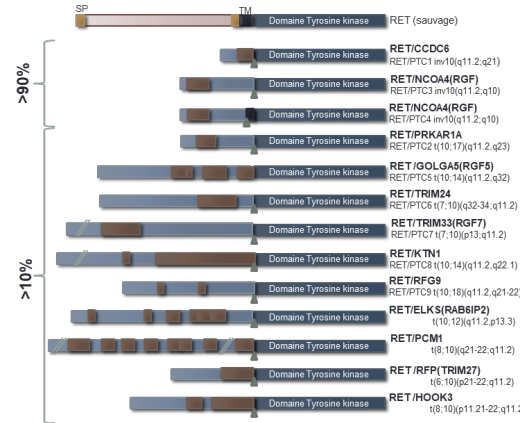
- Implication d'un récepteur TK et différent partenaires.
- Identifiées dans
 - 5-35 % PTC (non-RI)
 - 55-85% PTC radioinduits
 - présent dans les adénomes
- Nombreux réarrangements,
 - RET/PTC1
 - RET/PTC3
- Induit des PTC dans les souris transgéniques (Jiang et al 1996; Santoro et al 1996)

Autres fusions

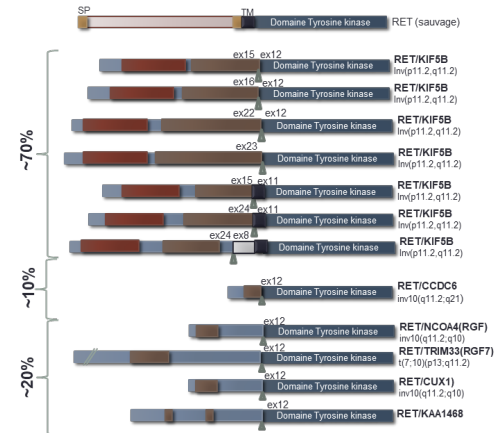


- Implication d'un récepteur TK et différent partenaires.
- Identifiées dans
 - 0-10 % PTC (non-RI)

cancers de la thyroïde

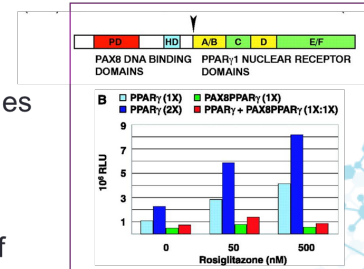


cancers bronchiques



PAX8-PPAR γ

- t(2;3)(q13;p25)
- Principalement dans les formes folliculaires
 - ~30% (0-63) des FTC
 - ~10% (0-55) des FTA
- Effet dominant négatif



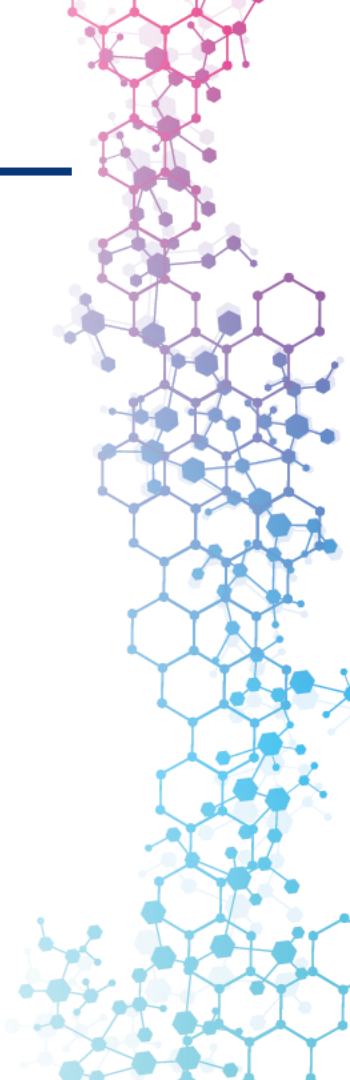
Altérations géniques dans les cancers **anaplasiques** de la thyroïde

Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases

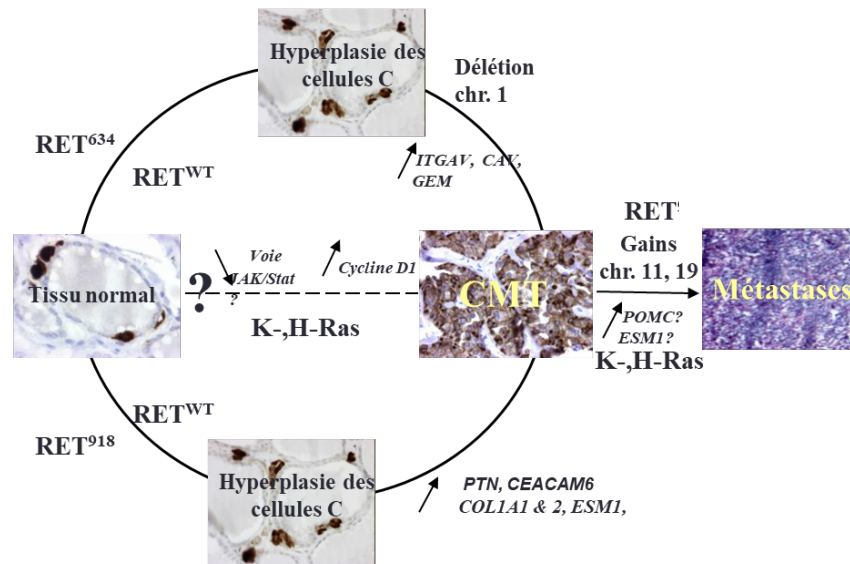
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Altérations ciblables :

- **Mutations** BRAF 45%, RAS 24%, promoteur TERT 75%, TP53 63%, PIK3CA 18%, E1F1AX 14% et PTEN 14%.
- **Fusions** (CCDC6-RET fusion 2 cas, IRF2BP2-NTRK1 fusion 1 cas, NTRK2-CRNDE fusion 1 cas)
- **Mutations gènes MMR dans 8 cas**: 4 MSH6, 2MSH2, 1MLH1 et 1 MSH6 et MSH2 (3BRAF V600E and 1 NTRK3 R630W mutation)



Altérations géniques dans les cancers médullaires CMT

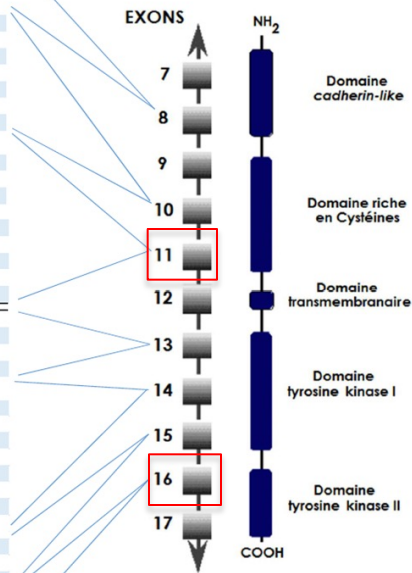


D'après Amezur et al. 2009

Characteristics	Medullary carcinoma
Cell type	C cell
Main histopathologic variants	–
Prevalence (%)	3–5
Frequency of familial forms (%)	15–30
Typical route of spread	Lymph-node and hematogeneous metastases
10-year survival (%)	60–80
Common mutations and their prevalence (%)	Familial forms: RET >95 Sporadic: RET 40–50 RAS 25

Altérations géniques dans les cancers médullaires CMT

Locus	Mutation	Risque ATA	F-CMT	NEM2A	NEM2B
exon 5	G321R	MOD	*	*	
exon 8	codons 531/532 duplication	MOD	*	?	
	C518S	MOD	*	*	
	G533C	MOD	*	*	
	R400Q	MOD	*	*	
	K408E	MOD	*	*	
	Y404C	MOD	*	?	
exon 10	C509F/R/G/S/Y	MOD	*	*	
	C411R/G/F/S/W/Y	MOD	*	*	
	C418R/G/F/S/Y	MOD	*	*	
	C430R/G/F/S/W/Y	MOD	*	*	
	C430R/F/S/Y	MOD	*	*	
	D431Y	MOD	*	?	
	codon 633 duplication	MOD	*	*	
	C434R	H	*	*	
exon 11	C434G/F/S/W/Y	H	*	*	
	codon 634 duplication	MOD	*	*	
	codon 435 ELCR insertion	MOD	*	*	
	T436P	MOD	*	*	
	S449L	MOD	*	*	
	K444E	MOD	*	*	
exon 13	E748D	MOD	*	*	
	N777S	MOD	*	*	
	L790F	MOD	*	*	
	Y771F	MOD	*	*	
	V804L	MOD	*	*	
	V804M	MOD	*	*	
	V804M + V778I	MOD	*	*	
	V804M + E805K	H?	*	*	
	V804M + Y804C	H?	*	*	
	V804M + S704C	H?	*	*	
	G817K	MOD	*	?	
	R833C	MOD	*	?	
	R844Q	MOD	*	?	
	R846W	MOD	*	*	
	A883F	H	*	*	
	S891A	MOD	*	*	
exon 15	R912P	MOD	*	*	
exon 16	M918I	HST	*	*	



Mutations du domaine extracellulaire
⇒ Dimérisation
(codon 609,611,618,620,634)

Mutations du domaine intracellulaire
⇒ Phos° constitutive des tyrosine
⇒ 768,790,791,918

Mutations activatrices du gène RET

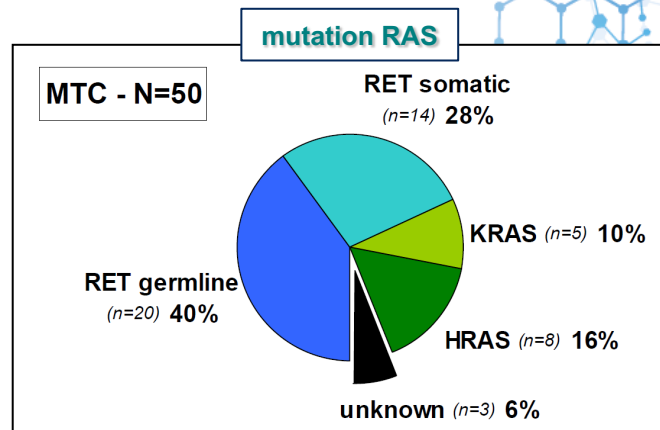
~100% des CMT héréditaires

(NEM2A / NEM2B/ CMT F)

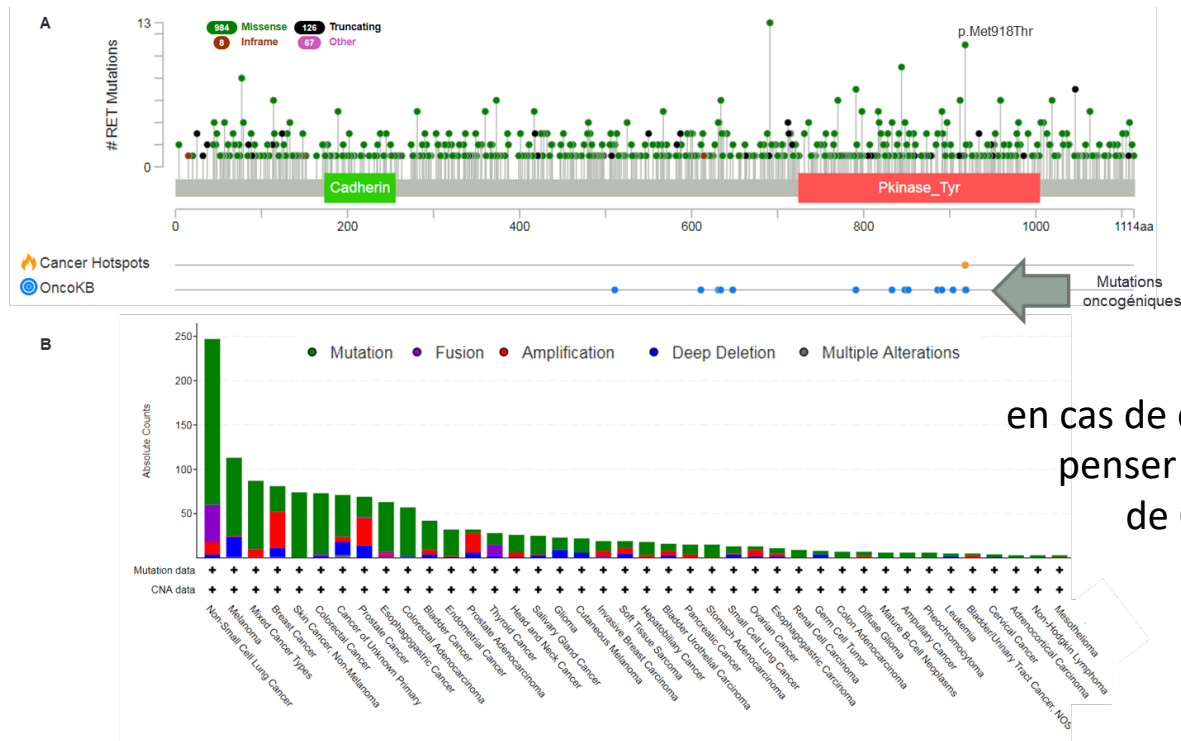
~ 30-70 % des CMT sporadiques

Mutations du gène RET et Corrélation Génotype/Phénotype dans le CMT.

Risque ATA : MOD pour « modéré » (« Moderate », anciennement ATA-A/B), H pour risque « Haut » (« High » anciennement ATA-C) et HST pour « très haut risque » (“highest risk”, anciennement ATA-D) (19).



Mutations RET et autres cancers ...



en cas de découverte incidente,
penser à discuter un dosage
de Calcitonine / ACE

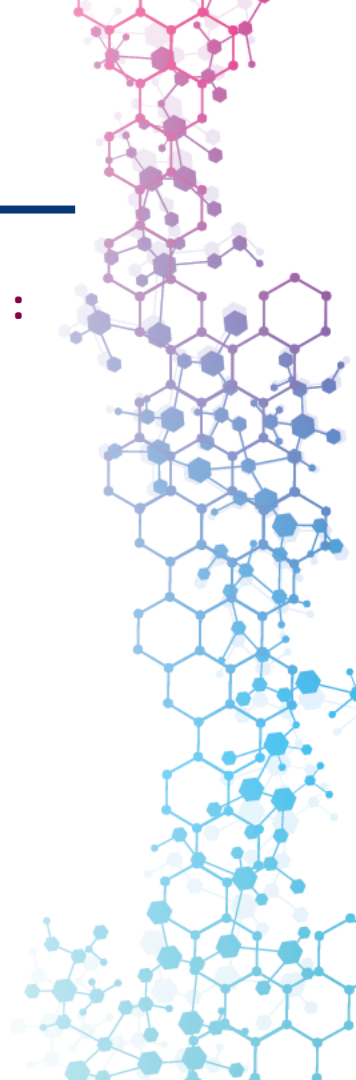
Figure 4: Répartition des anomalies moléculaires du gène RET dans cBioportal (pour 61199 patients / 64078 échantillons issus de 220 études). <http://bit.ly/2FeEkyj> **A** : Répartition sur les 1115 codons du gène RET des mutations somatiques ponctuelles observées. **B** : Répartition du nombre anomalies moléculaires du gène RET identifiées, dans les 220 études, par type (mutations ponctuelles, fusions, amplifications, délétions, altérations multiples) pour les 40 types tumoraux les plus touchés.

Question pour la salle (5)

Quelles problématiques pour ces prélèvements

Vous réalisez les tests moléculaires pour des cancers de la thyroïde à partir :

- De prélèvements plutôt récents de <5ans ?
- De prélèvements du diagnostic initiales > 10ans ?
- De principalement des tumeurs primitives ?
- De principalement des rechutes/récidives/métastases?
- De pièces opératoires/biopsies ?
- De cytoponctions ?
- De biopsies liquides ?



Quel type de prélèvement pour analyse moléculaire

■ Paramètres classiques pour le moléculaire

- Traitement pré analytiques en pathologie (circuit «rodé» ?)
- Temps de conservation (bcp d'archives >5 ans)
- Lecture de la cellularité / pratique moléculaire (circuit «rodé» ?)
- Matériel cytologique

■ Primitif ou métastases

- Problème de l'hétérogénéité spatiale et temporelle
- Métastases osseuses

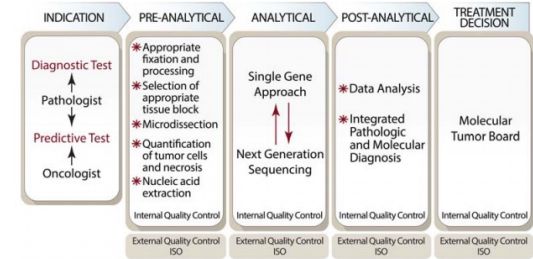
■ Conditions de prescription

- Informations diagnostiques ou pronostiques
- Informations théranostiques => évolue avec l'offre
- Notion de conseil génétique dans le CMT (mais dans réseau expert)

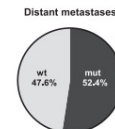
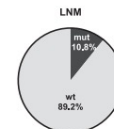
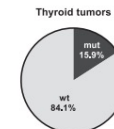
Virchows Arch (2020) 476:491–497

495

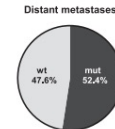
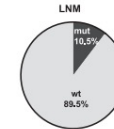
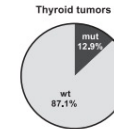
Fig. 1 Workflow diagram of somatic molecular testing



TERTp mutations (FCDTC)



TERTp mutations (PTC)



BRAF mutations (PTC)

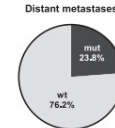
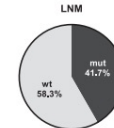
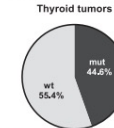


Figure 1. Frequency of TERTp and BRAF mutations in primary thyroid tumors, LNM, and distant metastases.

Sur quel matériel biologique vos analyses de biologie moléculaire sont-elles effectuées ?

Tissu tumoral	Biopsies liquides	Les deux
23	0	2

Estimez-vous le temps d'attente entre la demande de test et le résultat, si demande de ROUTINE, en:

Jours	Semaines	Mois
0	21	3

Estimez-vous le temps d'attente entre la demande de test et le résultat, si demande URGENTE, en:

Jours	Semaines	Mois
14	11	0

A quel(s) stade(s) de la maladie prescrivez-vous le génotypage somatique ?

	RAIR-DTC/PDTC	ATC	MTC
Tôt, dès le diagnostic du cancer	2	17	5
Avant de décider de la mise en route du premier TKI	18	7	13
En cas de progression de la maladie pendant la surveillance	15	4	10
En cas de progression de la maladie sous TKI	11	4	9
Avant l'inclusion du patient dans un essai clinique	12	5	11
Jamais dans cette histologie	0	0	1

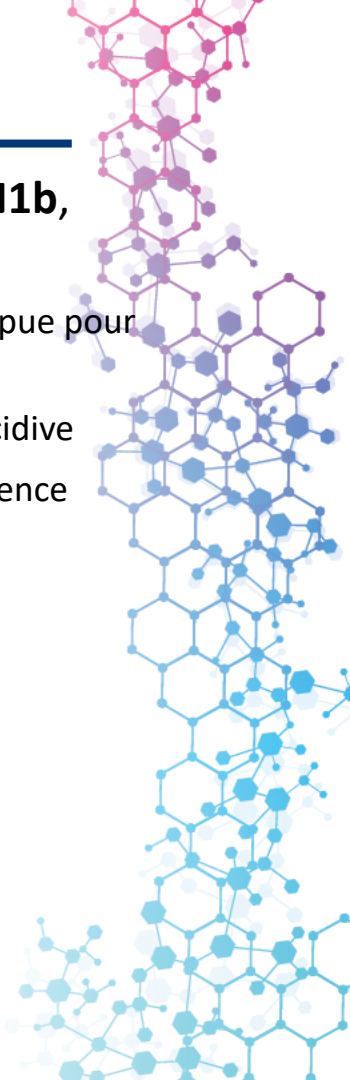


Cas clinique 1

- Mme G , 37 ans , suivie pour un **carcinome papillaire de la thyroïde pT1bN1b**, révélé par une **adénopathie cervicale métastatique**
 - Nov 2020: lobectomie thyroïdienne droite et curage central et latéral droit, chirurgie interrompue pour une paralysie récurrentielle droite
 - Avril 2021: adénopathies suspectes centrales droite à surveiller → cancer à haut risque de récurrence
 - Indication de thyroïdectomie totale avec curage gg / Iothérapie à l'iode131 indiquée sans urgence
 - Demande d'une analyse moléculaire est faite

Question pour la salle (6) : Qu'analysez vous?

- Recherche de mutation BRAF+RAS
- Panel DNaseq
- Recherche de Fusion
- Panel NGS complet (SNV +Fusion)
- Aucune analyse n'est recommandée à ce stade



Cas clinique 1 - réponse

■ analyse moléculaire pour un **carcinome papillaire de la thyroïde**

- Analyse NGS comportant BRAF, RAS, promoteur TERT, TP53
- Si négatif, recherche de transcrits de fusion . RET/ ALK...

Differentiated / poorly differentiated TC

Diagnosis and pathology, molecular biology, staging and risk assessment

Diagnosis and pathology / molecular biology
Preoperative assessment of FNA for DTC nodules > 1 cm is recommended
All TCs except FTCs and NIFTPs can be identified cytologically
NIFTP diagnosis relies on a pathological examination of the follicular pattern and they are characterised by RAS mutations
PTCs can have BRAF-predominant or RAS-predominant signatures
The molecular profiles of FTCs and Hürthle cell carcinomas are less well defined
Staging and risk assessment
Risk assessed using the ATA system: low (ERR ≤ 5%), intermediate (ERR 6–20%) and high (ERR > 20%)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

WHO classification for differentiated follicular-derived thyroid carcinomas

Morphological parameters and molecular markers



Tumour type	Morphology	Molecular markers
NIFTP	Encapsulated, clear nuclei, no papillae	RAS, BRAF K601E
Classical papillary carcinoma	Papillae and clear nuclei	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Follicular papillary carcinoma	Follicles and clear nuclei	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPAR, EIF1AX, THADA fus, 22q del
Tall, columnar, solid, hobnail papillary carcinoma	Special structural and cell features	BRAF V600E, 1q amp, TERT promoter, TP53, PIK3CA, CTNNB1
Follicular carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (angioinvasive), extrathyroidal invasion (WI)	RAS, PAX8/PPAR, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promoter, CNA
Hürthle cell carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (WI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
Poorly differentiated carcinoma	Invasion, mitoses > 3, necrosis, convoluted nuclei	RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histone methyltransferases, SWI/SNF chromatin remodelling complex

© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer

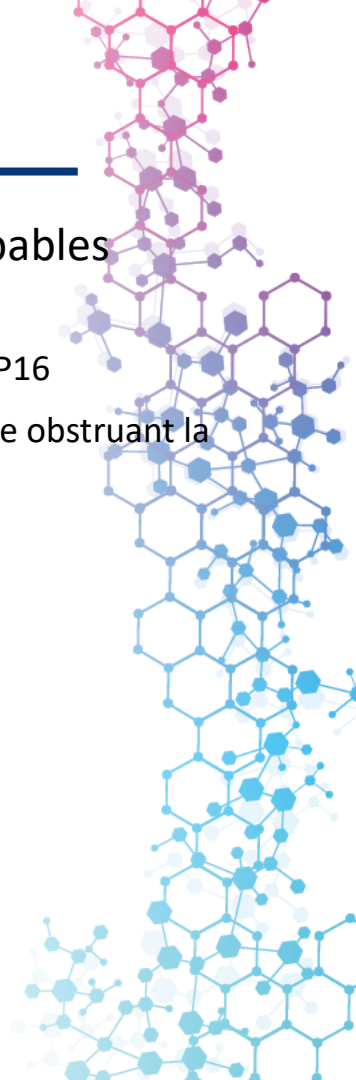
- Analyse NGS comportant BRAF, RAS, promoteur TERT, TP53 : **absence de variant d'intérêt**
- recherche de transcrits de fusion (panel Archer) : **CCDC6(ex 1)-RET(ex 12) = RET/PTC1**
- Peu d'impact pronostic, utilisable si recidive/refractaire à l'irathérapie ou inclusion dans un essais

Cas clinique 2

- Mme G , 49 ans diagnostic de **cancer anaplasique de la thyroïde** avec probables métastases pulmonaires.
 - Pose d'une trachéotomie en urgence en janv 2017 et mise sous chimiothérapie : cisplatine + VP16
 - Progression tumorale et hospitalisation pour dyspnée en février 2018, par progression cervicale obstruant la trachéotomie, AEG
 - Analyse moléculaire en urgence

Question pour la salle (7) : Qu'analysez vous?

- Recherche de mutation BRAF+RAS
- Panel DNaseq
- Recherche de Fusion
- Panel NGS complet (SNV +Fusion)
- Aucune analyse n'est recommandée à ce stade



Cas clinique 2 - réponse

- analyse moléculaire pour un **cancer anaplasique de la thyroïde métastatique**
 - recherche rapide d'une BRAF V600E et ALK
 - Panel NGS complet (SNV +Fusion) en complément (si négatif)

Anaplastic Thyroid Cancer

Diagnosis and pathology / molecular biology / staging and risk assessment

Diagnosis and pathology / molecular biology
Preoperative biopsy assessment includes diagnostic immunomarkers that differentiate ATC from large cell lymphoma or pleomorphic sarcoma
The ATC molecular profile includes: • <i>TERT</i> promoter mutations (associated with BRAF or RAS mutations) • <i>TP53</i> mutations • <i>NTRK</i> and <i>ALK</i> rearrangements
Staging and risk assessment
FDG-PET-CT scan should be used to assess disease extent and repeated throughout treatment

Anaplastic Thyroid Cancer

Management of advanced/metastatic disease:
Systemic therapy and personalised medicine

**CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES**

ESMO

Summary of recommendations

Clinical trial enrollment should be encouraged for patients with good clinical PS

Weekly paclitaxel or doxorubicin, alone or in combined regimens, every 3–4 weeks, is recommended, but there are no established second-line regimens

Chemoradiotherapy can be considered for unresectable stage IVB disease

First-line therapy for advanced *BRAF* V600E ATC: dabrafenib (150mg twice daily) + trametinib (2mg once daily)

Patients with wild-type *BRAF* V600E ATC could be preferably addressed to a clinical trial. Alternative options are palliative EBRT, chemotherapy or best supportive care

© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer

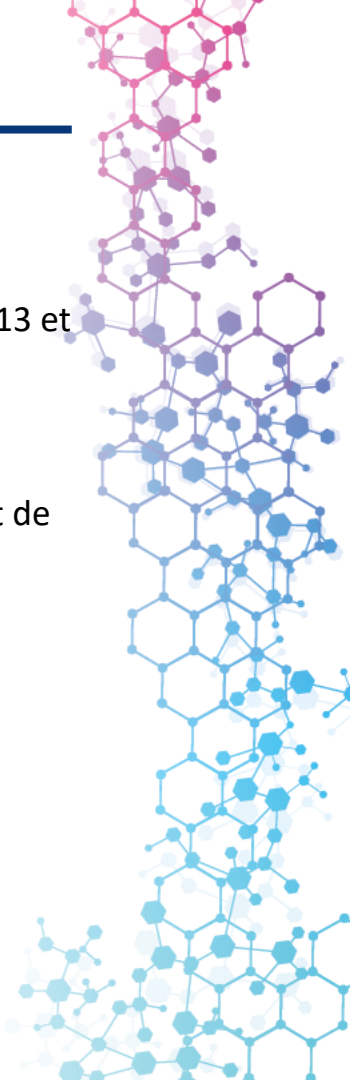
- Analyse rapide : **Absence de mutation BRAF-V600E, pas altération ALK.**
 - Pas de ciblage thérapeutique possible
 - Pas d'inclusion dans un essai clinique , OMS 3
 - Si l'état général de la patiente avait permis d'envisager plusieurs lignes, il aurait été pertinent de faire un NGS ADN et une recherche de transcrits de fusions

Cas clinique 3

- Femme née en 1956. Diagnostic de CMT en 2005.
 - Traitement par thyroïdectomie complète. Récurrences cervicales traitées par chirurgie.
 - Métastases hépatiques progressant lentement depuis 2008, confirmées histologiquement en 2013 et traitées par radiofréquence en 2015. Métastases osseuses connues depuis 2010, traitées par radiothérapie en 2013 et denosumab pendant 5 ans (arrêt pour ostéonécrose).
 - En avril 2019 : apparition d'un syndrome de Cushing paranéoplasique sévère et de progression rapide. Accessibilité d'un nodule supra claviculaire. Refus de la patiente de recevoir le traitement de référence Vandetanib.
 - Prélèvement adressé en génétique tumorale.

Question pour la salle (8) : Qu'analysez vous?

- Recherche ciblée de mutation RET
- Panel DNaseq (RET, RAS etc..)
- Recherche de Fusion RET
- Aucune analyse n'est recommandée à ce stade



Cas clinique 3 - réponse

- analyse moléculaire pour un **CMT métastatique**
 - Recherche d'altérations de RET exons 7-17 (+ RAS)

Medullary Thyroid Cancer

Diagnosis and pathology / molecular biology / staging and risk assessment

Diagnosis and pathology / molecular biology
Demonstration of Ctn expression is mandatory for diagnosis
Patients should be offered genetic counselling and should be screened for germline <i>RET</i> mutations
Screening for somatic <i>RET</i> mutations is only recommended if <i>RET</i> inhibitor therapy is planned
Staging and risk assessment
Serum Ctn should be measured 60–90 days after thyroidectomy; levels < 10 pg/mL indicate biochemical cure
Serum Ctn levels > 500 pg/mL are suggestive of metastatic disease
Serum CEA can be used to monitor progression of clinically evident MTCs

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

ESMO

Medullary Thyroid Cancer

Management of advanced / metastatic disease

Locoregional therapy recommendations are the same of DTCs and non-differentiated TCs

*Choice of agent based on toxicity

Summary of recommendations

Advanced MTCs:
Secretion of a variety of peptides → unpleasant symptoms such as flushing and diarrhoea
The management of these symptoms should be the first goal of treatment

Systemic therapy and personalised medicine

Cabozantinib and vandetanib are the first-line systemic options for progressive, metastatic MTC*

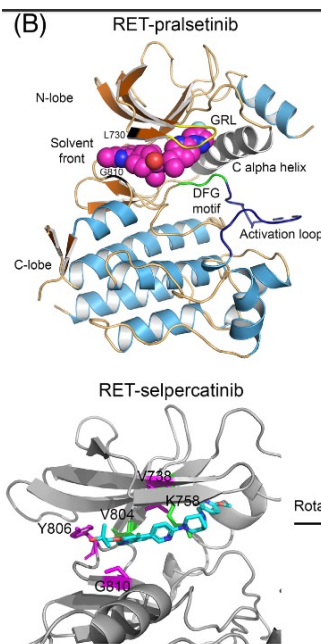
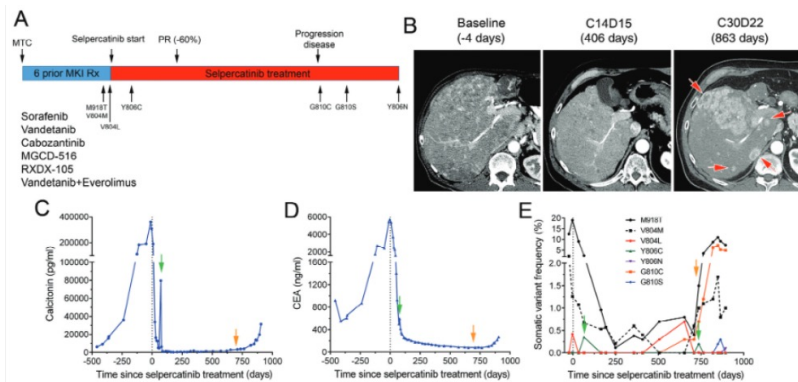
In patients with *RET*M918T or RAS-mutant MTCs, cabozantinib offers significant PFS and OS advantages over wild-type MTCs

Efforts should be taken to prevent MKI-associated AEs to avoid unnecessary treatment interruption

© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer

- Séquençage RET: **mutation p.M918T (c.2753T>C) exon 16**.
 - Traitement compassionnel par selpercatinib en septembre 2019, 3 mois de sous dosage par mécompréhension de la prescription mais réduction notable sur le syndrome de Cushing
 - traitement ajustés depuis 23 mois. TTT efficace avec une régression des lésions métastatiques (sauf osseux stable) et une bonne qualité de vie pour la patiente

Notion de résistance aux inhibiteurs de RET



Des mutations acquises de RET (en L730,V738, **V804, Y806, G810,S904** ou des activations co-occurentes, d'oncogènes, comme des mutations RAS/MET ou des amplifications MET ou des fusion NTRK3 ont été observées dans les cancers ayant des anomalies RET

Indication : aide au diagnostic / cytoponction (FNA)

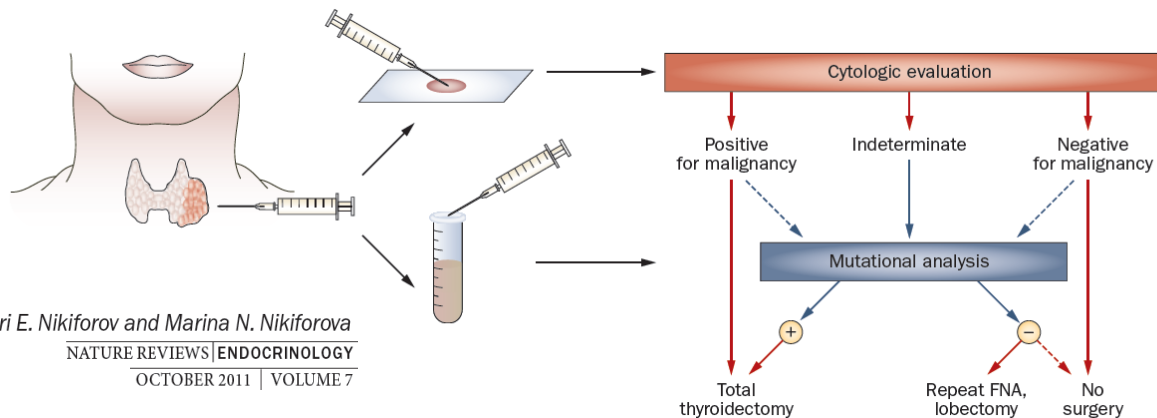
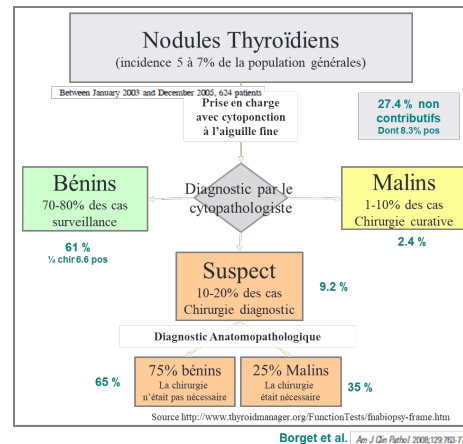
2020 Bethesda classification system for thyroid fine needle aspirates

category I:
non diagnostic

category II:
benign

category III:
AUS (atypia of
undetermined
Significance)
FLUS(follicular lesion of
undetermined significance)

category IV:
suspicious for follicular neoplasm
category V:
suspicious for malignancy
category VI:
malignant



Indication : aide au diagnostic / cytoponction (FNA)

Prospective FNA Studies	%age Mutation	Probabilité de malignité d'un nodule sur la base de détection de mutation			
		BRAF (n=123)	RAS (n=76)	RET/PTC (n=20)	PAX8/PPAR (n=5)
Nikiforov et al. JCEM 2009 N=470 all FNA (7% mut)	7%	100%	87%	100%	100%
Cantara et al. JCEM 2010 N=285 FNA + Surgery (29% mut)	29%	100%	74%	100%	-
Nikiforov et al. (oral ITC2010) N=1149 indeterminate (11%)	11%	100%	81%	100%	100%
Total		100%	80%	100%	100%

=> Présence de Mutation = 89-97% de probabilité de malignité

D'après Nikiforov oral . ITC, Paris 2010

JAMA Oncology | Original Investigation February 2019 Volume 5, Number 2

Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology A Prospective Blinded Multicenter Study

David L. Steward, MD; Sally E. Carty, MD; Rebecca S. Sippel, MD; Samantha Peiling Yang, MBBS, MRCP, MMed;

ThyroSeq v3 => NGS regions of 112 thyroid cancer-related genes for point mutations, insertions/deletions, gene fusions, copy number alterations, or gene expression alterations.

Molecular Testing Has Limited Utility in the Surgical Evaluation of Bethesda III Thyroid Nodules[☆] Scola et al.

JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH • MONTH 2021 (268) 209-213

Table 2 – Performance of GEC and ThyroSeqV2 in Indeterminate Thyroid Nodules.

Molecular Test Result	GEC (n = 132)		ThyroSeqV2 (n = 88)	
	Final Histopathology Result			
	Malignant	Benign	Malignant	Benign
Suspicious/Mutation positive	71	57	48	18
Benign/Mutation negative	1	3	10	12
Test Performance				
Sensitivity	98.61% (92.5-99.9%)		80.00% (67.7-89.2%)	
Specificity	5.00% (1.0-13.9%)		35.71% (18.6-55.9%)	
PPV	55.47% (53.9-57.1%)		72.73% (66.3-78.3%)	
NPV	75.00% (24.3-96.6%)		45.45% (29.1-62.9%)	

Table 3 – Rate of Malignancy in AUS/FLUS Thyroid Nodules with Positive Thyroseq v2 Testing.

	Cancer (%) [*]	Benign (%) [*]	Total
ThyroSeq v2			
Intermediate Risk	26 (60%)	17 (40%)	43
High Risk	22 (96%)	1 (4%)	23
Total	48	18	66

^{*} Percentage calculated out of row total to indicate rate of malignancy

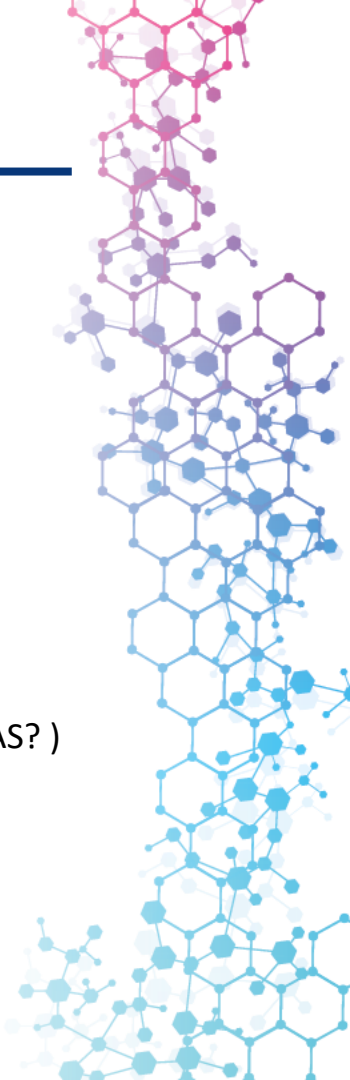
Quelles stratégies de testing ?

■ En intention de traiter

- Cancer d'origine vésiculaire (CFT / CPT / CAT)
 - Panel BRAF – RAS (TERT) => diagnostique /théranostique
 - Fusion RET – NTRK – ALK – autres ? => théranostique
 - Urgence pour le cancer anaplasique
 - Intérêt d'un panel Médecine Personnalisée => en intention de traiter uniquement
- Cancer médullaire de la thyroïde (CMT)
 - Panel RET (exons 7 à 17 recommandé ? ; minimum exons 11 et 16 ; complément RAS?)
 - Intérêt d'un panel Médecine Personnalisée => documenter une résistance

■ Au diagnostic ?

- Aide à la cytologie



MERCI DE VOTRE ATTENTION

