HAL
open science

Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF

Christelle de La Fouchardière, Johanna Wassermann, Fabien Calcagno, Stéphane Bardet, Abir Al Ghuzlan, Isabelle Borget, Françoise Borson Chazot, Christine Do Cao, Camille Buffet, Slimane Zerdoud, et al.

▶ To cite this version:

Christelle de La Fouchardière, Johanna Wassermann, Fabien Calcagno, Stéphane Bardet, Abir Al Ghuzlan, et al.. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bulletin du Cancer, 2021, 10.1016/j.bulcan.2021.06.009 . hal-03371386

HAL Id: hal-03371386

https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03371386v1

Submitted on 8 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

Bull Cancer 2020; ▯▯: ▯▯▯

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Synthèse

Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF

Christelle de la Fouchardière [1], Johanna Wassermann [2], Fabien Calcagno [3], Stéphane Bardet [4], Abir Al Ghuzlan [5], Isabelle Borget [6,7], Françoise Borson Chazot [8], Christine Do Cao [9], Camille Buffet [10], Slimane Zerdoud [11], Myriam Decaussin-Petrucci [12,13], Yann Godbert [14], Sophie Leboulleux [15]

Reçu le 4 mars 2021
Accepté le 7 juin 2021
Disponible sur internet le :

1. Centre Léon-Bérard, département de cancérologie médicale, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France
2. Hôpital Pitié-Salpêtrière, service d'oncologie médicale, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
3. Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, département d'oncologie médicale, boulevard Fleming, 25030 Besançon, France
4. Centre François-Baclesse, service de médecine nucléaire et UCP thyroïde, 3, avenue du Général Harris, 14000 Caen, France
5. Gustave-Roussy, service de pathologie morphologique (biopathologie), 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France
6. Université Paris-Saclay, Gustave-Roussy, service de biostatistique et d'épidémiologie, Villejuif, France
7. Université Paris-Saclay, Équipe labellisée Ligue contre le cancer, GRADES, Oncostat U1018, Inserm, Chatenay-Malabry, France
8. Hôpital Louis-radel, Hospices Civils de Lyon, Fédération d'endocrinologie, 28, avenue doyen Lépine, 69500 Bron, France
9. CHU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service d'endocrinologie diabétologie métabolisme nutrition, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France
10. AP–HP, Sorbonne université, hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut E3M, DMU Archimède, Institut universitaire du Cancer (IUC), unité thyroïde-tumeurs endocrines du Pr Leenhardt, France
11. Institut universitaire du cancer Toulouse – Oncopole, département de médecine nucléaire, 1, avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France
12. Hôpital Lyon Sud, service d'anatomie et cytologie pathologiques, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France
13. Université Lyon 1, Cancer Research Center of Lyon, Inserm 1052 CNRS 5286, France
14. Institut Bergonié Bordeaux, département de cancérolgie endocrinienne et médecine nucleaire, 229, cours de l'argonne, 33000 Bordeaux, France
15. Gustave-Roussy and Paris-Saclay University, Nuclear Medicine and Endocrine Oncology department, 114, rue Edouard-Vaillant, Villejuif, France

Correspondance :
Christelle de la Fouchardière, Centre Léon-Bérard, département de cancérologie médicale, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France.
christelle.delafouchardiere@lyon.unicancer.fr

© 2021 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

Mots clés
Cancers thyroïdiens réfractaires
Inhibiteurs de kinase
NTRK
ALK
RET
BRAF
TUTHYREF

Résumé

Les cancers thyroïdiens réfractaires regroupent les cancers de souche folliculaire réfractaires à l'iode, les cancers médullaires métastatiques ou localement avancés non résécables et les cancers anaplasiques. Leur prise en charge est basée depuis quelques années sur l'utilisation d'inhibiteurs de kinase multicibles, à action principalement anti-angiogénique, exception faite des cancers anaplasiques habituellement traités par chimio- et radiothérapie. La situation a récemment évolué en raison de la mise à disposition de techniques de génotypage moléculaire permettant la découverte d'anomalies moléculaires rares mais ciblables, et de nouveaux traitements, possiblement plus efficaces et moins toxiques que les inhibiteurs de kinase multicibles préalablement disponibles. La prise en charge de ces cancers se complexifie donc à la fois au niveau diagnostique avec la nécessité de savoir quand, comment et pourquoi rechercher ces anomalies moléculaires mais également au niveau thérapeutique, avec la question de la disponibilité des traitements innovants et de l'accès aux essais cliniques. Le coût des analyses moléculaires et l'accès aux médicaments sont à harmoniser car des disparités pourraient conduire à une inégalité des soins au niveau national ou international. Enfin, la stratégie d'identification des altérations moléculaires et de traitement pour ces tumeurs rares renforce l'importance d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Keywords
Refractory thyroid cancer
Kinase inhibitors
NTRK
ALK
RET
BRAF
TUTHYREF

Summary

Molecular genotyping in refractory thyroid cancers in 2021: When, how and why? A review from the TUTHYREF network

Refractory thyroid cancers include radio-iodine-refractory cancers, metastatic or locally advanced unresectable medullary and anaplastic thyroid cancers. Their management has been based for several years on the use of multi-target kinase inhibitors, with anti-angiogenic action, with the exception of anaplastic cancers usually treated with chemo- and radiotherapy. The situation has recently evolved due to the availability of molecular genotyping techniques allowing the discovery of rare but targetable molecular abnormalities. New treatment options have become available, more effective and less toxic than the previously available multi-target kinase inhibitors. The management of refractory thyroid cancers is therefore becoming more complex both at a diagnosis level with the need to know when, how and why to look for these molecular abnormalities but also at a therapeutic level, innovative treatments being hardly accessible. The cost of molecular analyzes and the access to treatments need also to be homogenized because disparities could lead to inequality of care at a national or international level. Finally, the strategy of identifying molecular alterations and treating these rare tumors reinforces the importance of a discussion in a multidisciplinary consultation meeting.

Au début des années 2010, les inhibiteurs de kinase ont modifié la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode [1] et des cancers médullaires métastatiques [2] avec un mode d'action principalement basé sur une inhibition de l'angiogenèse. En parallèle, plusieurs travaux de génotypage moléculaire des cancers thyroïdiens ont été publiés, faisant progresser la connaissance des étapes de la carcinogénèse thyroïdienne, et favorisant l'émergence de thérapeutiques ciblées, spécifiques à chaque altération moléculaire [3–6]. La fréquence élevée des anomalies moléculaires dans ces cancers, la découverte de nouvelles cibles moléculaires et le développement de nouveaux inhibiteurs de kinase, d'action plus sélective que les précédents, font naître de nouveaux espoirs dans la prise en charge des patients atteints de cancers thyroïdiens réfractaires. Les gènes de fusion ou réarrangements géniques, juxtaposant deux gènes habituellement indépendants et produisant une protéine anormalement active, sont rares mais leur impact peut être essentiel sur le choix du traitement, à la fois pour les cancers différenciés réfractaires à l'iode et pour les cancers anaplasiques. Pour les cancers médullaires dans

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

lesquels la mutation du gène *RET* joue un rôle pivot, les nouveaux inhibiteurs de *RET*, plus sélectifs, semblent bien tolérés et très efficaces. Toutefois, leur gain vis-à-vis des traitements standards n'est pas encore démontré, (étude de phase III en cours LIBRETTO-531-NCT04211337). Les cliniciens doivent dorénavant savoir quand, comment et pourquoi rechercher ces anomalies moléculaires à but théranostique, et faire face à la problématique de disponibilité des traitements.

Les carcinomes thyroïdiens différenciés (CTD)

Ce sont les plus fréquents des cancers de la thyroïde et ils regroupent des entités différentes sur le plan histologique et moléculaire et sur le plan pronostique. La proportion de chacun des types histologiques n'est plus la même au stade de cancers réfractaires, marquée par une relative sous-représentation des cancers papillaires au profit des cancers vésiculaires invasifs et des cancers peu différenciés. Ainsi, dans les études de phase III, DECISION et SELECT les cancers papillaires ne représentaient que 50 à 60 % des cancers réfractaires alors que leur proportion au diagnostic initial est estimée à 80–90 % [1,7]. Les altérations somatiques ont surtout été étudiées dans les carcinomes papillaires, dans le cadre du projet d'atlas du génome du cancer (TCGA) où elles ont été retrouvées dans plus de 95 % des cas [3]. Il faut noter que les tumeurs analysées étaient des tumeurs thyroïdiennes localisées, dont on ne connait pas le caractère de sensibilité à l'iode. Les anomalies génétiques somatiques caractérisant les cancers thyroïdiens peu différenciés ont fait également l'objet de plusieurs publications [8–10]. Sur le plan thérapeutique, deux traitements inhibiteurs de kinase multicibles, le sorafenib et le lenvatinib, ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et un remboursement en France dans l'indication des CTD réfractaires à l'iode, métastatiques ou localement avancé non résécables, progressifs [1,7].

Quelles anomalies moléculaires ?

Les cancers papillaires de la thyroïde (CPT) sont porteurs de la mutation *BRAF*-V600E dans 25 à 82 % des cas selon la méta-analyse de Liu portant sur 20 764 patients [11]. Toutefois, leur fréquence varie selon les variants histologiques (45–80 % pour le carcinome papillaire classique, 5–25 % pour le variant folliculaire, et 60–95 % pour le papillaire à cellules hautes) [12]. Viennent ensuite les mutations des gènes *RAS* (*HRAS, NRAS, KRAS*) (10 à 30 % des cas) et celles du promoteur de *TERT* (9–11 % des cas) [13,14]. Dans les CTD réfractaires à l'iode, les données issues des études de phase III, DECISION et SELECT, montraient un taux de mutation *BRAF* de 30 et 25 % respectivement [1,15]. La charge mutationnelle des CPT est généralement faible (moyenne de 0,41 mutation par Mb (Mut/Mb), par séquençage complet de l'exome (WES)) [3]. Dans l'analyse des 484 CPT par le TCGA, des fusions de gènes étaient retrouvées dans 15 % des cas environ et concernaient les gènes *RET* (6,8 %), *BRAF* (2,7 %), et *NTRK* 1/3 (1,2 %) [3]. Les fusions impliquant le gène *RET* sont plus fréquentes dans les CPT pédiatriques, pouvant atteindre 26 % des cas, et dans les populations exposées à des radiations ionisantes [16,17]. Dans les carcinomes folliculaires thyroïdiens (CFT), les mutations des gènes *RAS* sont les plus fréquentes (25 %), suivies par les mutations du promoteur de *TERT* (14 %), les altérations de *EIF1AX* (5–10 %), les mutations ponctuelles de *PTEN* (5–10 %) et les mutations de *DICER1* (5–10 %). Des réarrangements des gènes *PAX8-PPARG*, *ALK*, *NTRK1/3* peuvent également être observés. La charge mutationnelle médiane des CFT était de 10 Mut/Mb (1–44) dans une étude portant sur 39 cas [18]. Les carcinomes à cellules de Hürthle ont une carcinogénèse particulière et présentent des anomalies mutationnelles correspondant souvent à des mutations du complexe-1 de l'ADN mitochondrial [19,20]. Enfin, dans les carcinomes peu différenciés de la thyroïde (CPDT), les mutations de *TERT* (40–50 %), *RAS* (20–40 %) et *TP53* (20–30 %) sont les plus fréquentes [9,21]. Les mutations de *RAS* sont plutôt observées dans les cancers peu différenciés répondant aux critères de Turin avec un risque élevé de métastases à distance, et les mutations de *BRAF* plutôt associées aux formes avec activité mitotique élevée, nécrose, et risque ganglionnaire, décrites par l'équipe du MSKCC [22,23]. D'autres anomalies moléculaires sont possibles comme des réarrangements des gènes *RET*, *NTRK*, *ALK* ou *PPARG* dans moins de 5 % des cas, ou des mutations de *EIF1AX*, *TERT*, *PI3 K* ou *TP53*. La charge mutationnelle est plus élevée que dans les CPT mais reste faible vis-à-vis d'autres cancers (2Mut/Mb) [9]. L'instabilité microsatellitaire a été peu étudiée dans les cancers thyroïdiens mais serait présente dans 3 % des cas environ [24].

Quand les rechercher ?

La recherche d'altérations moléculaires dans un CTD réfractaire à l'iode (mutations et fusions) est souhaitable dès lors qu'un traitement systémique est indiqué dans la mesure où des thérapies ciblées sont disponibles. Elles doivent être recherchées dès la première ligne de traitement. Cette recherche moléculaire peut être réalisée sur la tumeur primitive ou sur une métastase. Si la pièce opératoire de thyroïdectomie n'est pas disponible, très ancienne ou mal conservée, la biopsie d'une lésion secondaire peut s'avérer nécessaire pour avoir du matériel de bonne qualité. Une cellularité minimale de 30 % est habituellement exigée. La disponibilité de matériel congelé peut également être utile (notamment pour réalisation des analyses dans le cadre du plan « Médecine France génomique 2025 »).

Pourquoi les rechercher ?

Dans les CTD réfractaires à l'iode avec mutation *BRAF*-V600E, l'inhibiteur de kinase anti-*BRAF,* vemurafenib a montré un taux de réponse objective chez 38,5 % des patients naïfs d'ITK et 27,3 % des patients prétraités [25]. De même, le dabrafenib, a été évalué seul ou associé à un anti-*MEK*, le trametinib, dans un essai de phase II (NCT01723202) montrant des taux de réponse

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

objectifs de 50 % et 54 % et des durées médianes de réponse de 15,6 (IC95 % 4,2–NA) et 13,3 mois (IC95 % 9,7–NA) respectivement [26]. La SSP médiane était de 11,4 mois (3,8–NA) avec le dabrafenib seul et de 15,1 mois (11,7–NA) avec la combinaison dabrafenib et trametinib. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des essais cliniques de phase III précédemment rapportés avec ces médicaments dans les mélanomes (fièvre, fatigue et nausées). En parallèle de leur action antitumorale, les inhibiteurs de *BRAF* ont été aussi évalués pour redifférencier à l'iode les cellules tumorales réfractaires, restaurer la captation de l'iode et rendre les cellules tumorales à nouveau sensible à l'iode radioactif [27,28]. Cette hypothèse était basée sur des données montrant que l'activation de la voie de signalisation des *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) par la mutation *BRAF*-V600E inhibe l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme de l'iode et notamment du symporteur sodium/iode (NIS) qui facilite l'absorption et l'organification de l'iode [29]. La même approche a également été testée en utilisant des inhibiteurs de *MEK* [30]. En France, l'essai prospectif multicentrique MERAIODE (NCT03244956) a évalué l'efficacité et la tolérance du trametinib seul, ou du trametinib associé au dabrafenib, chez des patients réfractaires à l'iode respectivement mutés *RAS* ou *BRAF*, avant traitement à l'iode 131. Les résultats de cette étude de phase II dans la cohorte des patients avec tumeur mutée *BRAF*-V600E, traités par dabrafenib et trametinib ont été présentés au congrès ENDO2021 montrant une restauration de la fixation à l'iode dans 95 % des cas (20 pts/21) avec l'obtention d'une réponse partielle dans 38 % des cas (IC à 95 % 18–61) [31]. Aucun de ces traitements n'a de remboursement en France pour l'indication cancer thyroïdien réfractaire à l'iode muté *BRAF*-V600E. Aucun essai clinique n'est actuellement ouvert en France dans cette situation.

Les autres mutations fréquentes dans les CTD sont les mutations *RAS* pour lesquelles il n'existe pas aujourd'hui de thérapie ciblée efficace validée. Néanmoins, des résultats prometteurs ont été rapportés très récemment dans le cancer du poumon ou colorectal avec des inhibiteurs de kinase inhibant sélectivement certaines mutations de *RAS*, comme le sotorasib inhibant la mutation *KRAS* G12 C [32].

En cas de réarrangement *NTRK*, deux inhibiteurs sélectifs ont obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché pour le traitement des tumeurs solides de l'enfant ou de l'adulte avec fusion *NTRK* et maladie localement avancée ou métastatique en absence d'option chirurgicale et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. Mais aucun n'est encore disponible en France, hors essai clinique, dans les cancers thyroïdiens réfractaires malgré des résultats extrêmement intéressants. Le larotrectinib a montré chez 28 patients avec cancer de la thyroïde et fusion *NTRK* inclus dans l'étude *NAVIGATE* (NCT02576431), un taux de réponse objective de 75 % (IC95 % 55–89), avec deux réponses complètes [33]. Le larotrectinib n'est remboursé à ce jour en France, que pour le traitement des fibrosarcomes infantiles ou autres sarcomes des tissus mous pédiatriques, avec fusion du gène *NTRK*. L'entrectinib, un autre inhibiteur de *NTRK* (+ *ROS* et *ALK*), a lui aussi obtenu une AMM européenne avec un libellé comparable. Il a montré chez 54 patients, dont cinq avec cancer de la thyroïde, un taux de réponse objective de 57 % dont 7 % de réponse complète et une médiane de survie sans progression non atteinte [34]. La tolérance de ces traitements est bonne avec une majorité d'évènements indésirables (EI) de grade 1–2. Les EI de grade 3 les plus fréquents sont la fatigue, les diarrhées, les œdèmes périphériques et sur le plan biologique, l'anémie (10–12 % grade 3) et la neutropénie. On notera aussi des EI plus inhabituels, reliés à l'inhibition de TRKA, B et C, comme des malaises, une prise de poids et des douleurs à l'arrêt du traitement. À noter qu'un cas clinique de réversion de la résistance à l'iode chez une patiente porteuse d'un CPT avec fusion *NTRK* (*EML4-NTRK3*) traitée par larotrectinib a été récemment publié [35]. Des essais thérapeutiques évaluant des inhibiteurs de NTRK sont disponibles en France avec le repotrectinib (TPX-0005) pour les réarrangements *ALK*, *ROS1*, ou *NTRK1-3* dans l'étude TRIDENT-1 (NCT03093116), le larotrectinib pour les tumeurs avec fusion *NTRK* dans l'étude NAVIGATE (NCT02576431) et l'entrectinib dans l'étude STARTRK-2 (NCT02568267).

En cas de gène de fusion *RET*, des inhibiteurs sélectifs ont montré des résultats prometteurs. Ils ont deux caractéristiques essentielles : – un pouvoir d'inhibition de *RET* supérieur à celui des inhibiteurs multicibles connus comme le vandetanib ou le cabozantinib [36] et – une activité réduite sur les récepteurs du VEGF, ce qui réduit leur toxicité [37]. Les deux molécules dont le développement clinique est le plus avancé sont le selpercatinib et le pralsetinib mais d'autres sont en cours de développement. Ils ont été évalués majoritairement chez des patients présentant un cancer avec mutation du gène *RET* mais aussi dans des cancers avec fusion de *RET*. Le selpercatinib a montré, chez 19 patients porteurs d'un cancer thyroïdien (papillaire, peu différencié, à cellules de Hurthle ou anaplasique) avec fusion de *RET* un taux de réponse objective de 79 % (54–94) dont une réponse complète [38]. Les EI de grade 3 les plus courants étaient l'hypertension (chez 21 % des patients), l'augmentation des ASAT/ALAT (20 %), l'hyponatrémie (8 %) et la diarrhée (6 %). Sur les 531 patients porteurs d'autres cancers avec fusion *RET*, seuls 12 (2 %) ont arrêté le selpercatinib en raison d'EI liés au médicament. Des résultats très intéressants ont également été obtenus avec le pralsetinib chez treize patients porteurs de CTD réfractaire (12 CPT et 1 CPDT) [39]. Sur un total de onze patients évaluables, le taux de réponse objective était de 91 % (59–100) avec une réponse tumorale généralement obtenue rapidement (moins de deux mois). L'ensemble des patients porteurs d'autres cancers avec fusion de *RET* (n = 354) n'a présenté que des EI de faible grade (1–2) incluant une augmentation ASAT/ALAT, une anémie (22 %), une constipation (21 %) et

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

une hypertension artérielle (20 %). Seuls 4 % des patients de la population de tolérance ont arrêté en raison d'EI reliés au traitement. Le selpercatinib a obtenu, en février 2021, une AMM conditionnelle « dans les cancers de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafenib et/ou lenvatinib ». Le pralsetinib est accessible dans le cadre d'une ATU nominative. Des essais cliniques sont ouverts en France : LIBRETTO-001 (NCT03157128) et *ARROW* (NCT03037385). D'autres molécules inhibant *RET* sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques (BOS172738 (NCT03780517) – cinq centres en France et TPX-0046 (NCT04161391) – aucun centre en France).

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT)

Ils sont rares (moins de 5 % des cancers de la thyroïde) et d'origine héréditaire dans environ 25 % des cas. Ils sont développés aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT) [40]. Au stade métastatique, la maladie peut parfois rester indolente pendant plusieurs années et seules les formes localement avancées ou métastatiques évolutives ou symptomatiques nécessitent un traitement systémique. À partir du diagnostic de métastases, la survie est de l'ordre de 40 % à cinq ans. Deux inhibiteurs de tyrosines kinase multicibles ont obtenu une AMM Européenne dans cette indication : le vandetanib en 2012 et le cabozantinib en 2014 [2,41]. Toutefois, le cabozantinib n'a pas obtenu de remboursement en France dans cette indication.

Quelles anomalies moléculaires rechercher ?

L'oncogénèse des CMT est centrée autour du protooncogène RET qui peut être muté : au niveau germinal chez les patients porteurs d'un CMT héréditaire (transmission autosomique dominante), ou ; au niveau somatique dans 40 à 60 % des cas des CMT sporadiques [42,43].

Le gène *RET* est un gène très long situé sur le chromosome 10q11.2. Il code pour un récepteur transmembranaire de la famille des tyrosine-kinases. Il existe deux types de mutations de *RET* entrainant son activation constitutive : les mutations concernant le domaine riche en cystéine (exons 8 à 11–cystéines 609, 611, 618, 620, 630, 634) ou celles touchant les domaines à activité tyrosine kinase du récepteur (exons 13 à 16–codons 790, 791, 804, 883, 891, 912, 918). La mutation la plus fréquente en cas de CMT sporadique est située dans le codon 918 de l'exon 16 (M918 T) et elle entraîne l'activation constitutive du récepteur monomérique par autophosphorylation. Elle est associée à un mauvais pronostic de même que la mutation A883F [44,45]. Certaines mutations somatiques comme la mutation V804 M ont été associées *in vitro* à la résistance à certains inhibiteurs de tyrosine kinase [46].

Des mutations *RAS* sont identifiées dans environ deux tiers des CMT *RET* sauvages, ces deux mutations étant mutuellement exclusives [42,47]. La signification clinique des mutations somatiques du gène *RAS* dans les CMT a été moins explorée. Elles semblent prédire un meilleur pronostic comparé aux mutations somatiques de *RET* à haut-risque (M918 T et A883F) mais pourraient corréler avec un phénotype plus agressif que les autres mutations de *RET* [48]. Les CMT sporadiques *RET* sauvage présentent majoritairement des mutations de *HRAS* (surtout p. Q61R) et *KRAS*, les mutations *NRAS* étant plus rares [48,49]. Pour l'instant, ces mutations ne rendent pas les patients candidats à des thérapies ciblées efficaces mais le développement d'inhibiteurs est en cours avec des résultats intéressants dans d'autres types tumoraux [50].

D'autres anomalies génétiques sont plus rares mais peuvent être intéressantes au niveau thérapeutique comme les réarrangements (ou gènes de fusion) des gènes *ALK* (*GFPT1-ALK* ; *EML4-ALK*) et *RET* (*MYH13-RET*) décrits dans certains CMT sporadiques [51,52]. D'autres anomalies non ciblables actuellement ont aussi été décrites dans les CMT [53–56].

Quand les rechercher ?

L'analyse moléculaire constitutionnelle du gène *RET* est requise chez tout patient porteur d'un CMT, y compris en l'absence d'antécédents familiaux identifiés [57]. En cas de mutation germinale de *RET*, une consultation d'oncogénétique et un dépistage des apparentés sont proposés et dans cette situation le génotypage tumoral est inutile puisque la mutation de *RET* sera présente. En l'absence de mutation germinale identifiée, il n'existe pas encore de recommandation pour la recherche de mutations de *RET* au niveau somatique. Mais elle semble indispensable en cas de CMT métastatique réfractaire en raison des répercussions thérapeutiques potentielles. Pour le moment, le génotypage de *RET* cible en première intention les exons les plus fréquemment mutés et est étendu secondairement, en l'absence de mutation *RAS*, du fait de la taille importante de ce gène. Toutefois, compte tenu de la fréquence des mutations dans les CMT, l'option d'un génotypage complet du gène d'emblée pourrait se discuter. L'ADN tumoral circulant peut également être utilisé en deuxième intention, en cas de non disponibilité du matériel tumoral. En effet, les mutations M918 T peuvent être mises en évidence dans le sang périphérique [52].

Pourquoi les rechercher ?

Le gène *RET* a fait l'objet d'un ciblage thérapeutique depuis plusieurs années. Bien qu'initialement développés comme des inhibiteurs de *RET*, le cabozantinib et le vandetanib ont été approuvés pour les CMT avancés quel que soit le statut mutationnel. Le *tableau I* regroupe les principaux résultats des études cliniques des principales thérapies ciblées évaluées pour le traitement du CMT. Récemment les inhibiteurs plus sélectifs de *RET* (cités plus haut), ont montré des résultats prometteurs dans les CMT avec mutation *RET.* Le selpercatinib a été évalué

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

Tableau I
Résultats des principales études cliniques des thérapies ciblée anti-RET pour les patients ayant un CMT métastatique.

Nom de l'étude, schéma [ref]	Molécule	Cibles	N détail selon mutations	taux de réponse objective	Survie sans progression médiane (mois)
ZETA Phase III	Vandetanib (V) vs. Placebo (P)	VEGF, RET EGFR	Total : 331 (V : 231, P : 100) RET inconnu : V : 91 (39 %), P : 44 (44 %) RET muté : V : 138 (48 %), P : 50 (50 %)	V : 45 %, P : 1 % RET muté : V : 51 %, P : 0 % (RET négatifs n = 8)	V : 30,5 mois, P : 19,3 mois
EXAM Phase III	Cabozantinib (C) vs. Placebo (P)	VEGFR, RET, C-MET	Total : 330 (V : 219, P : 111) RET inconnu : V : 77 (35 %), P : 38 (34 %) RET muté : V : 107 (49 %), P : 62 (56 %)	C : 28 %, P : 0 % RET muté : C : 32 %, P : 0 % RET non muté : C : 22 %, P : 0 %	C : 11,2 mois, P : 4 mois RET muté : C : 13,9 mois, P : 4,6 mois RET non muté : C : 5,8 mois, P : 5,3 mois
LIBRETTO-001 Phase I–II	Selpercatinib	RET	Total : 143 (RET mutés : 100 %) RET M918 T : 57 %	Total : 71 % RET M918 T : 72 %	Non atteinte
ARROW Phase I–II	Pralsetinib	RET	Total : 72 (RET mutés : 100 %) RET M918 T : 61 %	Total : 64 %	Non atteinte

dans l'étude de phase I–II LIBRETTO-001 (NCT03157128) ayant inclus 531 patients porteurs de cancers avec altération de *RET*. Les résultats concernant les patients avec CMT *RET* muté (55 patients prétraités par vandetanib et/ou cabozantinib et 88 patients non prétraités par vandetanib ou cabozantinib) ont été récemment publiés [38]. Plus de la moitié présentaient une mutation *RET* M918 T (57 %, *n* = 82). Une réponse complète a été observée chez 10,5 % des patients (*n* = 15) et une réponse partielle chez 61 % des patients (*n* = 87) sans différence selon que les patients avaient été prétraités par vandetanib et/ou cabozantinib ou non. Les réponses tumorales étaient observées quel que soit le type de mutation de *RET*. La SSP était de 82 % à un an chez les patients prétraités par vandetanib et/ou cabozantinib et de 92 % à un an chez les patients non prétraités par vandetanib ou cabozantinib. Les principaux effets secondaires de grade III observés (*tableau II*) étaient l'hypertension artérielle (21 %), l'élévation des ASAT (9 %) et des ALAT (11 %), l'hyponatrémie (8 %) et la diarrhée (6 %). Une réduction de dose a été nécessaire chez 30 % des patients et un arrêt pour toxicité chez 2 % des patients. L'étude de phase I–II ARROW a évalué le pralsetinib chez des patients porteurs de cancers avec altération de *RET*. Les résultats concernant 72 patients évaluables avec CMT *RET* mutés (61 % de mutation M918 T) inclus dans cette étude ont été récemment rapportés [58]. Parmi les 53 patients prétraités par vandetanib et/ou cabozantinib, 2 % ont présenté une réponse complète et 58 % une réponse partielle. Parmi les dix-neuf patients naïfs de traitement, 5 % ont présenté une réponse complète et 68 % une réponse partielle. Les réponses étaient observées quelle que soit le type de mutation de *RET*. Les toxicités les plus fréquentes étaient les élévations des ASAT et des ALAT, l'anémie, la constipation et l'hypertension. Un arrêt pour toxicité a été nécessaire chez 4 % des patients. Le selpercatinib est évalué en première ligne dans l'étude LIBRETTO-531 (vs. vandetanib ou cabozantinib) dans les CMT métastatiques progressifs (NCT04211337). Le selpercatinib a obtenu une AMM conditionnelle « en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de douze ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandetanib ». Le pralsetinib est disponible en ATU nominative pour les patients prétraités pour un CMT *RET* muté. D'autres inhibiteurs de *RET* sont en cours de développement dont le BOS172738 (NCT03780517 – 5 centres en France) et le TPX-0046 (NCT04161391 – aucun centre en France).

Les cancers anaplasiques thyroïdiens (CAT)

Ils sont rares (moins de deux pour cent de l'ensemble des cancers thyroïdiens), mais sont responsables de 15 à 40 % des décès par cancer thyroïdien [59]. Ils sont souvent très rapidement évolutifs, révélés dans la majorité des cas par des symptômes compressifs cervicaux et nécessitent une prise en charge médicale en urgence en oncologie [60,61]. Ils

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

Tableau II

Tolérance clinique des inhibiteurs de RET dans les cancers thyroïdiens, en comparaison aux autres molécules disponibles dans les mêmes indications/utilisations.

Effets indésirables de grade 3/4	Selpercatinib [37]	Pralsetinib[1] [57]	Sorafenib [1]	Lenvatinib [7]	Vandetanib [2]	Cabozantinib [40]
Tous	66 %	–	68 %	76 %	44 %	69 %
Hypertension	21 %	11 %	10 %	42 %	9 %	8 %
Diarrhée	6 %	–	6 %	8 %	11 %	16 %
Fatigue/Asthénie	1 %	–	6 %	9 %	9 %	9 %
Céphalées	2 %	–	–	3 %	–	< 1 %
Oedèmes périphériques	1 %	–	–	< 1 %	–	–
Syndrome mains-pieds/Erythrodysthésies palmoplantaires	–	–	20 %	3 %	–	13 %
Eruption cutanée/rash	–	–	5 %	< 1 %	4 %	1 %
Thrombo-embolies artérielles/veineuses	–	–	–	3 %/4 %	–	5 %
Allongement espace QTc (ECG)	1 %	–	–	1,5 %	8 %	–
Augmentation ASAT/ALAT	20 %	4 %	3,9 %	–	–	–
Protéinurie	–	–	–	10 %	–	<1 %

Modifications doses dues aux effets indésirables	Selpercatinib [37]	Pralsetinib[1] [57]	Sorafenib [1]	Lenvatinib [7]	Vandetanib [2]	Cabozantinib [40]
Réduction dose	30 %	ND	64 %	68 %	35 %	65 %
Arrêt définitif	2 %	4 %	19 %	14 %	12 %	16 %

[1]Données partielles encore non publiées.

dérivent des cancers thyroïdiens de souche folliculaire bien ou peu différenciés avec, dans quelques cas, la coexistence de plusieurs contingents tumoraux qui peuvent se former *de novo*. Les anomalies moléculaires retrouvées dans les CAT sont donc souvent les mêmes que dans les cancers thyroïdiens de souche folliculaire avec des fréquences variables [9]. Historiquement, la survie médiane des patients atteints de CAT était inférieure à trois à six mois mais elle peut maintenant atteindre un à deux ans avec une prise en charge moderne dans un centre expert [62,63]. Les causes les plus fréquentes de décès sont la compression des voies aérodigestives supérieures, l'atteinte secondaire pulmonaire ou cérébrale. Les traitements standards, adaptés à l'âge, l'état général et l'extension tumorale, requièrent la plupart de temps une approche multidisciplinaire avec un premier temps chirurgical si possible, une irradiation cervico-médiastinale adjuvante et une chimiothérapie à base de sels de platine [64]. Cependant, avec la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de cancérogénèse et l'essor récent de certaines thérapies ciblées, la prise en charge de certains patients atteints de CAT a été radicalement modifiée [65–68].

Quelles anomalies moléculaires rechercher ?

Plusieurs publications ont étudié la génétique des CAT et ont permis d'identifier des anomalies moléculaires accessibles à un ciblage thérapeutique [69–71]. L'activation de la voie *BRAF/MEK/ERK* représente, via la mutation activatrice *BRAF*-V600E, l'altération moléculaire la plus fréquente, décrite dans 20 à 90 % des CAT [72,73]. La fréquence de cette mutation est variable selon les populations étudiées et semble plus faible en France, autour de 15 % [67]. À noter que la mutation *BRAF*-V600E peut être, dans un premier temps, recherchée rapidement par immunohistochimie (IHC) puis confirmée par l'analyse moléculaire. Les gènes de fusion ont une fréquence faible dans les CAT mais ceux-ci sont intéressants à rechercher en l'absence d'autres anomalies moléculaires significatives (mutations *BRAF*, *RAS*, *NF1* notamment) car ces anomalies sont habituellement mutuellement exclusives. Néanmoins, d'autres anomalies moléculaires comme les mutations *TP53* ou du promoteur de *TERT* peuvent coexister avec les fusions et ne semblent pas remettre en cause l'efficacité des inhibiteurs spécifiques [68]. Les fusions peuvent impliquer *ALK* dans environ 1 % des cas [74,75], *NTRK* (*NTRK1* ou *NTRK3*) [8] ou *RET* (<1 % des CAT) [68,76] avec une efficacité des inhibiteurs de dans chacun de ces cas.

Quand les rechercher ?

Compte tenu du pronostic engagé à court terme dans les CAT, nous recommandons de réaliser un génotypage moléculaire le plus tôt possible dans la prise en charge sous réserve que le

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

patient soit candidat à un traitement médical. Néanmoins, il est souvent impossible d'attendre le résultat des analyses moléculaires pour initier un traitement dans cette pathologie. La prise en charge classique par chirurgie (si la tumeur est résécable, non métastatique) ou chimiothérapie ± radiothérapie (en cas de maladie non résécable et/ou métastatique) est essentielle et souvent réalisée en première intention, avant traitement ciblé (sauf cas particuliers ou essai thérapeutique). Le génotypage moléculaire somatique semble néanmoins permettre dans des équipes expérimentées, une amélioration de la survie globale des patients porteurs de CAT [55].

Pourquoi les rechercher ?

La mutation *BRAF*-V600E est importante à rechercher du fait de l'existence de la combinaison anti-*BRAF* (dabrafenib) et anti-*MEK* (trametinib) dont les résultats ont mené à une approbation de la combinaison thérapeutique par la *Food and Drug Administration* (FDA) (mais pas par l'EMA) dans les cancers avec mutation *BRAF*-V600E [77,78]. Subbiah *et al.*, ont en effet rapporté un taux de réponse de 69 % (dont 1 réponse complète) chez 16 pts atteints d'un CAT, avec cette association thérapeutique [77]. La durée médiane de réponse, la survie sans progression et la survie globale n'étaient pas atteintes mais les estimations par la méthode de Kaplan-Meier à douze mois étaient respectivement de 90 %, 79 % et 80 %. Une actualisation des résultats (n = 28 CAT) a confirmé ces résultats avec un taux de réponse de 67 % (n = 18/27 ; IC95 % 46–84 %) une SSP médiane évaluée à 1,2 ans (IC95 % 0,4–NA) et une survie médiane à 1,7 ans (0,7–NA) [78]. Les effets secondaires les plus fréquents observés dans la cohorte globale étaient la fièvre (50 %) et la fatigue (36 %). Les EI de grade 3–4 dans la cohorte CAT étaient l'anémie (25 %), l'hyponatrémie (21 %) et les pneumonies (21 %) [78]. D'autres inhibiteurs de *BRAF/MEK* comme l'encorafenib et le binimetinib, testés dans le mélanome et le cancer colorectal *BRAF*-V600E, ne l'ont pas été dans les CAT. Par ailleurs l'association de ce blocage anti-*BRAF* à des inhibiteurs des checkpoint immunitaires est aussi en cours d'évaluation dans les CAT (NCT04238624). Dans la littérature, nous ne disposons que d'un cas clinique rapportant une expérience de CAT localement évolué non résécable traité avec succès par l'association dabrafenib, trametinib et pembrolizumab (DTP) en situation néoadjuvante [79]. En cas de fusion *NTRK*, les inhibiteurs larotrectinib (inhibiteur sélectif de *NTRK*) et entrectinib (inhibiteur de *NTRK*, *ALK* et *ROS1*) ont montré des résultats intéressants [34,80]. Parmi les 28 patients porteurs d'un cancer thyroïdien traités par larotrectinib dans l'analyse poolée de deux essais cliniques (NCT02122913 et NCT02576431), sept étaient porteurs d'un CAT [33]. Dans ce petit sous-groupe de patients, le taux de réponse était de 29 % (IC95 % 4–71), uniquement sous forme de réponses partielles. Dans l'ensemble de la population de cancers thyroïdiens (n = 28), la durée de réponse variait de 1,9 à 41 mois. La SSP médiane n'a pas été atteinte (IC95 % 16,6–NE) et le taux de SSP à douze mois était de 81 %. Les événements indésirables étaient pour la plupart de grade 1 à 2. Les cas de patients porteurs d'un CAT avec fusion RET traités par inhibiteur sélectif sont rares [68].

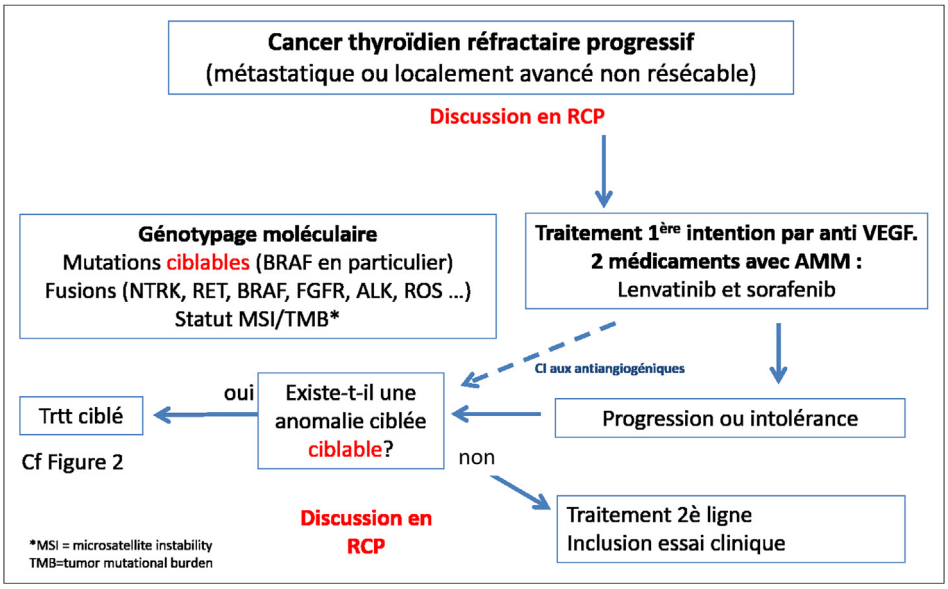

FIGURE 1

CTD réfractaire à l'iode

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

L'accès à l'immunothérapie dans les cancers thyroïdiens réfractaires

L'infiltrat lymphocytaire T (LT CD8+ et CD4+) est connu pour être présent dans les cancers thyroïdiens à des degrés variables selon les sous-types histologiques [81]. Il est fait l'hypothèse que les formes bien différenciées correspondent à un état tumoral quiescent échappant à la réponse du système immunitaire (tumeurs froides) et que, *a contrario*, les formes plus agressives, telles que les CAT, aient, en parallèle d'une mutation driver, une majoration de leur infiltrat lymphocytaire T (tumeur chaude). Ainsi, de nombreuses études retrouvent une corrélation entre l'agressivité tumorale, la charge mutationnelle et l'infiltrat lymphocytaire ou l'expression PD-L1 par exemple [82]. Sur le plan clinique, les données disponibles quant à l'efficacité de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires sont assez préliminaires. Cependant, quelques résultats récents sont encourageants [83–85], notamment en combinant thérapie ciblée et immunothérapie dans de petites cohortes de patients [86–90]. Une étude prospective de phase Ib/II a notamment été publiée évaluant le spartalizumab, inhibiteur de PD-1, chez 42 patients atteints d'un CAT [83]. Les résultats sont encourageants, que la tumeur soit *BRAF* mutée ou pas, avec un taux de réponse global de 19 % (IC95 %, 8,6–34,1 %). Le taux de réponse était plus élevé dans les tumeurs PD-L1 positives (29 % (IC95 %, 13,2–48,7 %) si PD-L1 CPS ≥1 % ; 35 % (CI 95 %, 14,2–61,7) si PD-L1≥50 %) par rapport aux PD-L1 négatives (0 % si PD-L1 < 1 %). Des réponses ont été observées quel que soit le statut *BRAF* avec une survie

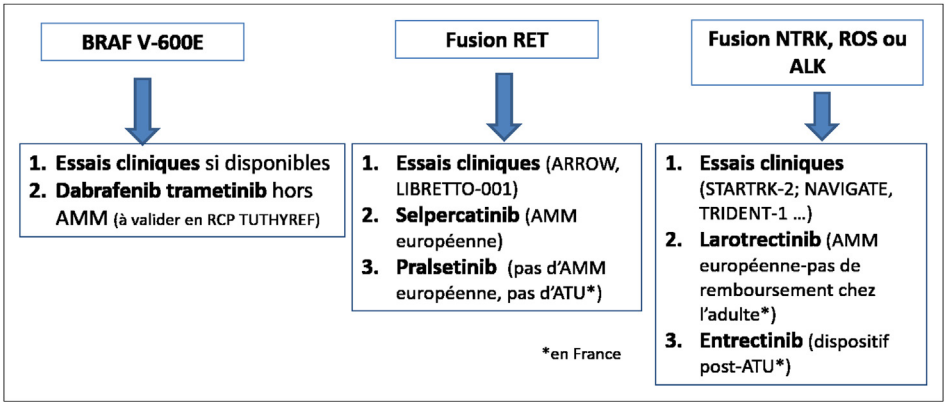

FIGURE 2

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

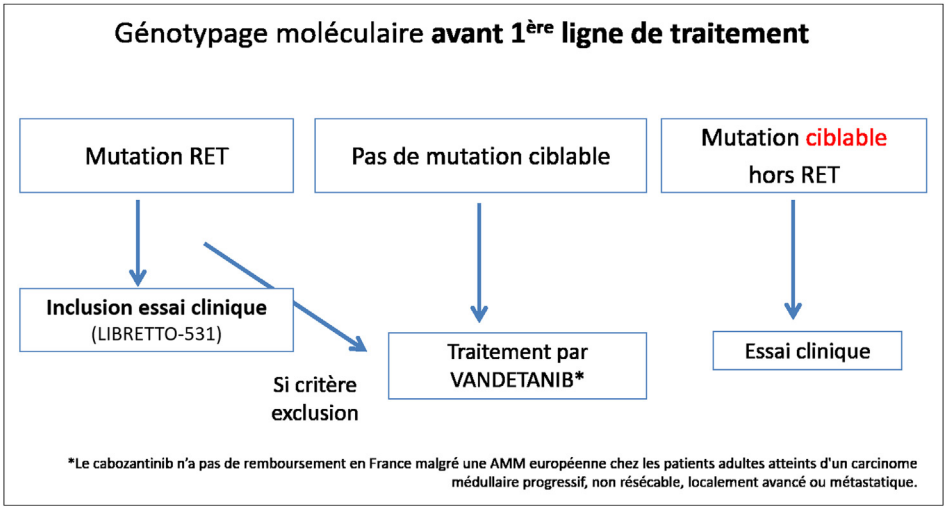

FIGURE 3

CMT métastatistiques progressifs

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

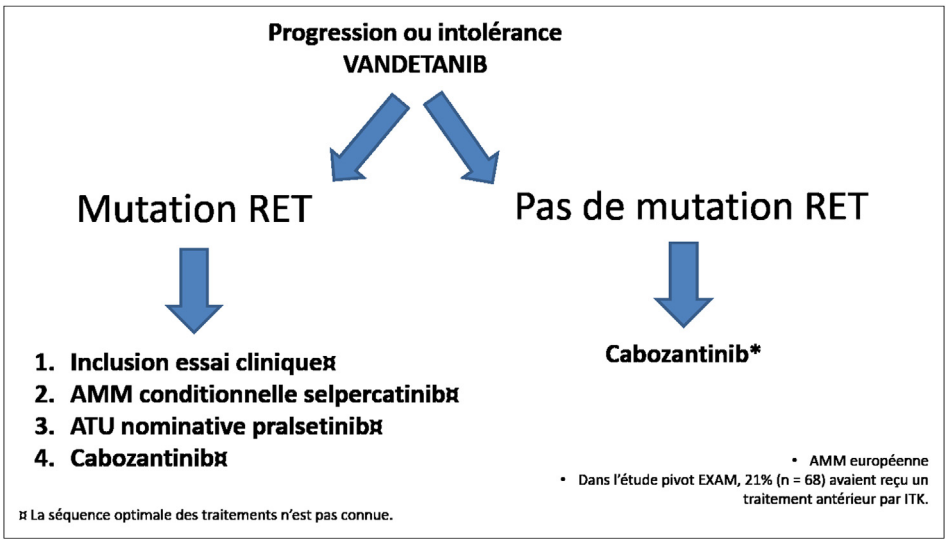

FIGURE 4

CMT métastatistiques progressifs en échec d'un traitement de première ligne

à un an de 52,1 % dans la population PD-L1–positive. Une étude de phase III est programmée dans les CAT *BRAF* sauvages. Les seules altérations moléculaires pouvant permettre aujourd'hui aux patients porteurs d'un cancer thyroïdien réfractaire de discuter un accès aux inhibiteurs de checkpoint de l'immunité sont une charge mutationnelle élevée (≥10 Mut/Mb) ou un statut microsatellitaire instable (MSI-H). Le pembrolizumab a, en effet, un accord de la FDA pour le traitement des tumeurs avancées MSI-H ou avec charge mutationnelle élevée [24,91,92] mais aucune approbation de ce médicament n'est disponible en Europe. Il faut donc privilégier l'inclusion des patients dans les essais cliniques. D'autres biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'immunothérapie sont analysés comme l'infiltration par les lymphocytes infiltrant les tumeurs (*Tumor-infiltrating* lymphocytes ou TILS) et les organes lymphoïdes tertiaires [93,94]. Pour l'instant, aucune donnée n'est disponible dans les cancers thyroïdiens.

Propositions d'algorithmes de traitement des cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode et médullaires

figure 1–4.

Conclusion

La biologie moléculaire a un véritable rôle théranostique dans les cancers thyroïdiens réfractaires avec l'avènement d'inhibiteurs de kinase très sélectifs permettant non seulement d'avoir un index thérapeutique plus favorable mais contribuant probablement aussi à la réduction des coûts médicaux. L'accessibilité des tests moléculaires, la sélection des patients pour ce type de traitements et la définition de la stratégie thérapeutique sont à organiser afin d'éviter des inégalités dans la prise en charge des patients. Le challenge est de pouvoir tester tous les patients qui le nécessitent, avec un programme complet de génotypage capable de détecter toutes les mutations connues, les gènes de fusion et d'évaluer la charge mutationnelle circulante. En effet, la multiplicité des programmes d'analyse moléculaire (techniques usitées, panels de gènes, résultats attendus), variables d'un centre à l'autre, complexifie la tâche des cliniciens. Le travail en réseau avec prise en charge des patients dans des centres de référence, habitués au maniement de ces techniques, de leurs résultats ainsi qu'à la mise en œuvre des traitements est nécessaire.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur de la Fouchardiere: Personal Fees for consulting, speaker bureau: Amgen, BMS, Eisai, Pierre Fabre Oncologie, Roche, Servier. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

Références

[1] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014;384:319–28.

[2] Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:134–41.

[3] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159:676–90.

[4] Sykorova V, Dvorakova S, Vcelak J, Vaclavikova E, Halkova T, Kodetova D, et al. Search for new genetic biomarkers in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas using next generation sequencing. Anticancer Res 2015;35:2029–36.

[5] Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. Endocr Pathol 2016;27:205–12.

[6] Tiedje V, Ting S, Herold T, Synoracki S, Latteyer S, Moeller LC, et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. Oncotarget 2017;8:42613–20.

[7] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib in radio-iodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372:1868.

[8] Duan H, Li Y, Hu P, Gao J, Ying J, Xu W, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. Histopathology 2019;75:890–9.

[9] Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest 2016;126:1052–66.

[10] Ibrahimpasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. Thyroid 2019;29:311–21.

[11] Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF-V600E and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. World J Surg Onc 2016;14:241.

[12] Lloyd R, Osamura R, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. n.d.

[13] Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med 2016;375:2307.

[14] Yang J, Gong Y, Yan S, Chen H, Qin S, Gong R. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2020;67:44–57.

[15] Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. Eur J Cancer 2017;75:213–21.

[16] Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. Cancer 2016;122:1097–107.

[17] Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles MER, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Invest 2013;123:4935–44.

[18] Nicolson NG, Murtha TD, Dong W, Paulsson JO, Choi J, Barbieri AL, et al. Comprehensive genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2640–50.

[19] Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, Polak P, Livitz D, Rosebrock D, et al. Widespread chromosomal losses and mitochondrial DNA alterations as genetic drivers in Hürthle cell carcinoma. Cancer Cell 2018;34:242–255.e5.

[20] Ganly I, Makarov V, Deraje S, Dong Y, Reznik E, Seshan V, et al. Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes. Cancer Cell 2018;34:256–270.e5.

[21] Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinoma: an underdiagnosed entity. Pathology 2020;41:1–8. http://dx.doi.org/10.1007/s00292-019-0600-9 [PMID: 31273418; PMCID: PMC7286943].

[22] Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 2007;31:1256–64.

[23] Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. Cancer 2006;106:1286–95.

[24] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509–20.

[25] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1272–82.

[26] Shah MH, Wei L, Wirth LJ, Daniels GA, De Souza JA, Timmers CD, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. JCO 2017;35 [6022].

[27] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF-V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 2015;21:1028–35.

[28] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyian V, Grewal RK, Larson SM, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF MUtant, RAI-refractory thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2018;104:1417–28.

[29] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R, Moretti S, Bruno R, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2840–3.

[30] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radio-iodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013;368:623–32.

[31] Leboulleux S, Cao CD, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Benisvy D, et al. 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 BRAF-V600E mutation. J Endocr Soc 2021;5 [A876–A876. NCT03244956].

[32] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med 2020;383:1207–17.

[33] Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, Brose MS, McDermott R, Sohal D, et al. 1916P larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer. Ann Oncol 2020;31: S1086.

[34] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271–82.

[35] Groussin L, Clerc J, Huillard O. Larotrectinib-enhanced radioactive iodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2020;383:1686–7.

[36] Seoane J, Capdevila J. The right compound for the right target: tackling RET. Ann Oncol 2018;29:1623–5.

[37] Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers. JCO 2020;38:1209–21.

[38] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med 2020;383:825–35.

[39] Subbiah V, Hu MI-N, Gainor JF, Mansfield AS, Alonso G, Taylor MH, et al. Clinical activity of

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. JCO 2020;38 [109–109].

[40] Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25:567–610.

[41] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013;31:3639–46.

[42] Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. IScience 2019;20:324–36.

[43] Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. Int J Surg 2017;41(Suppl 1):S2–6.

[44] Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:682–7.

[45] Vuong HG, Odate T, Ngo HTT, Pham TQ, Tran TTK, Mochizuki K, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer 2018;25:633–41.

[46] Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. Ann Oncol 2018;29:1869–76.

[47] Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E2031–35.

[48] Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2015;22:R235–52.

[49] Brown S, Gruschkus SK, Waguespack SG, Dadu R, Zafereo M, Cabanillas ME, et al. *RAS-mutated* sporadic medullary thyroid cancer: a single-center experience. JCO 2020;38 [6584–6584].

[50] Lee HW, Sa JK, Gualberto A, Scholz C, Sung HH, Jeong BC, et al. A phase II trial of tipifarnib for patients with previously treated, metastatic urothelial carcinoma harboring HRAS mutations. Clin Cancer Res 2020;26:5113–9.

[51] Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee H-W, Kim D, et al. Identification of driving ALK fusion genes and genomic landscape of medullary thyroid cancer. PLoS Genet 2015;11:e1005467.

[52] Grubbs EG, Ng PK-S, Bui J, Busaidy NL, Chen K, Lee JE, et al. RET fusion as a novel driver of medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:788–93.

[53] Smith J, Read ML, Hoffman J, Brown R, Bradshaw B, Campbell C, et al. Germline ESR2 mutation predisposes to medullary thyroid carcinoma and causes up-regulation of RET expression. Hum Mol Genet 2016;25:1836–45.

[54] Grubbs EG, Williams MD, Scheet P, Vattathil S, Perrier ND, Lee JE, et al. Role of CDKN2C copy number in sporadic medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2016;26:1553–62.

[55] Tamburrino A, Molinolo AA, Salerno P, Chernock RD, Raffeld M, Xi L, et al. Activation of the mTOR pathway in primary medullary thyroid carcinoma and lymph node metastases. Clin Cancer Res 2012;18:3532–40.

[56] Fussey JM, Vaidya B, Kim D, Clark J, Ellard S, Smith JA. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: a systematic review. Clin Endocrinol 2019;91:697–707.

[57] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019;30:1856–83.

[58] Hu M, Subbiah V, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Brose MS, et al. 1913O Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer (RET+ MTC). Ann Oncol 2020;31:S1084.

[59] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. Cancer 1998;83:2638–48. http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83[12<2638:aid-cncr31>3.0.co;2-1].

[60] De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli J-P, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1137–43.

[61] Derbel O, Limem S, Ségura-Ferlay C, Lifante J-C, Carrie C, Peix J-L, et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). BMC Cancer 2011;11:469.

[62] Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000–2019. JAMA Oncol 2020;6:1397–404.

[63] Prasongsook N, Kumar A, Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer J, Molina J, et al. Survival in response to multimodal therapy in anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:4506–14.

[64] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer: American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines task force. Thyroid 2021;31:337–86.

[65] Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:4233–8.

[66] Pérot G, Soubeyran I, Ribeiro A, Bonhomme B, Savagner F, Boutet-Bouzamondo N, et al. Identification of a recurrent STRN/ALK fusion in thyroid carcinomas. PLoS ONE 2014;9:e87170.

[67] Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, Al Ghuzlan A, Bardet S, Belleannée G, et al. Molecular pathology of anaplastic thyroid carcinomas: a retrospective study of 144 cases. Thyroid 2017;27:682–92.

[68] Dias-Santagata D, Lennerz JK, Sadow PM, Frazier RP, Govinda Raju S, Henry D, et al. Response to RET-specific therapy in *RET* fusion-positive anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 2020.

[69] Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. Hum Mol Genet 2015;24:2318–29.

[70] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. Clin Cancer Res 2018;24:3059–68.

[71] Pozdeyev N, Rose MM, Bowles DW, Schweppe RE. Molecular therapeutics for anaplastic thyroid cancer. Semin Cancer Biol 2020;61:23–9.

[72] Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol 2017;13:644–60.

[73] Chen H, Luthra R, Routbort MJ, Patel KP, Cabanillas ME, Broaddus RR, et al. Molecular profile of advanced thyroid carcinomas by next-generation sequencing: characterizing tumors beyond diagnosis for targeted therapy. Mol Cancer Ther 2018;17:1575–84.

[74] Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, Chibon F, Hostein I, Pérot G, et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:e84–7.

[75] Leroy L, Bonhomme B, Le Moulec S, Soubeyran I, Italiano A, Godbert Y. Remarkable response to ceritinib and brigatinib in an anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma previously treated with crizotinib. Thyroid 2020;30:343–4.

[76] Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis 2020;41:123–9.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : de la Fouchardière C, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. Bull Cancer (2021), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.009

[77] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600–mutant anaplastic thyroid cancer. JCO 2017;36:7–13.

[78] Keam B, Wen PY, Zielinski CC, Boran AD, Mookerjee B, Rangwala F, et al. 1821PD updated efficacy and safety data of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF-V600E–mutated anaplastic thyroid cancer (ATC). Ann Oncol 2018;29.

[79] Cabanillas ME, Ferrarotto R, Garden AS, Ahmed S, Busaidy NL, Dadu R, et al. Neoadjuvant BRAF- and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 2018;28:945–51.

[80] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531–40.

[81] Giannini R, Moretti S, Ugolini C, Macerola E, Menicali E, Nucci N, et al. Immune profiling of thyroid carcinomas suggests the existence of two major phenotypes: an ATC-like and a PDTC-like. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:3557–75.

[82] Angell TE, Lechner MG, Jang JK, Correa AJ, LoPresti JS, Epstein AL. BRAF-V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. Thyroid 2014;24:1385–93.

[83] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, Ponce Aix S, Lin C-C, Ramlau R, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2020;38:2620–7 [JCO.19.02727].

[84] Lorch JH, Barletta JA, Nehs M, Uppaluri R, Alexander EK, Haddad RI, et al. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radioidine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). JCO 2020;38 [6513–6513].

[85] Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, Busaidy NL, Ferrarotto R, Habra MA, et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. J Immunother Cancer 2018;6:68.

[86] Haugen B, French J, Worden FP, Konda B, Sherman EJ, Dadu R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy in patients with radio-iodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC): results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. JCO 2020;38 [6512–6512]<.

[87] Dierks C, Seufert J, Ruf J, Duyster J, Thomusch O, Miething C, et al. 1915P the lenvatinib/pembrolizumab combination induces long lasting and complete responses in patients with metastatic anaplastic or poorly differentiated thyroid carcinoma: results from a retrospective study and first results from the prospective phase II ATLEP trial. Ann Oncology 2020;31:S1085.

[88] Haugen B, French JD, Worden F, Konda B, Sherman EJ, Dadu R, et al. 1917P pembrolizumab salvage add-on therapy in patients with radio-iodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC) progressing on lenvatinib: results of a multicenter phase II International Thyroid Oncology Group Trial. Ann Oncol 2020;31:S1086–87.

[89] Cabanillas ME, Dadu R, Ferrarotto R, Liu S, Fellman BM, Gross ND, et al. Atezolizumab combinations with targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma (ATC). JCO 2020;38 [6514–6514].

[90] Chintakuntlawar AV, Yin J, Foote RL, Kasperbauer JL, Rivera M, Asmus E, et al. A phase 2 Study of pembrolizumab combined with chemoradiotherapy as initial treatment for anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2019;29:1615–22.

[91] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353–65.

[92] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2019;38:11–9 [JCO1902107].

[93] Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2019;19:307–25.

[94] Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol 2016;17:e542–51.

ARTICLE IN PRESS