

## CONTEXTE

- Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs indifférenciées rares et agressives.
  - Survie médiane = 3 à 5 mois, 100% de mortalité liée au cancer
  - Prise en charge multimodale (chirurgie, radiothérapie externe, chimiothérapie)
  - Taux de réponse inférieur à 15 %.
- Le génotypage tumoral permet la **découverte d'anomalies moléculaires actionnables par des thérapies ciblées**, possiblement plus efficaces et moins toxiques.
- Nous rapportons une synthèse des résultats du génotypage des cancers de la thyroïde obtenus au CHU de Nantes de 2019 à 2021.

## MATÉRIEL & MÉTHODES

- Extraction de l'ADN
  - Tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE)
  - Maxwell RSC DNA FFPE Kit (Promega).
- Séquençage haut-débit (NGS)
  - Panel de 22 gènes, dont BRAF, NRAS, KRAS, HRAS et RET
  - Librairie : QIAseq Targeted DNA Custom Panel (QIAGEN)
  - Séquençage : séquenceur MiSeq (Illumina)
  - Analyse bio-informatique : CLC Genomics Workbench (QIAGEN).

## RÉSULTATS

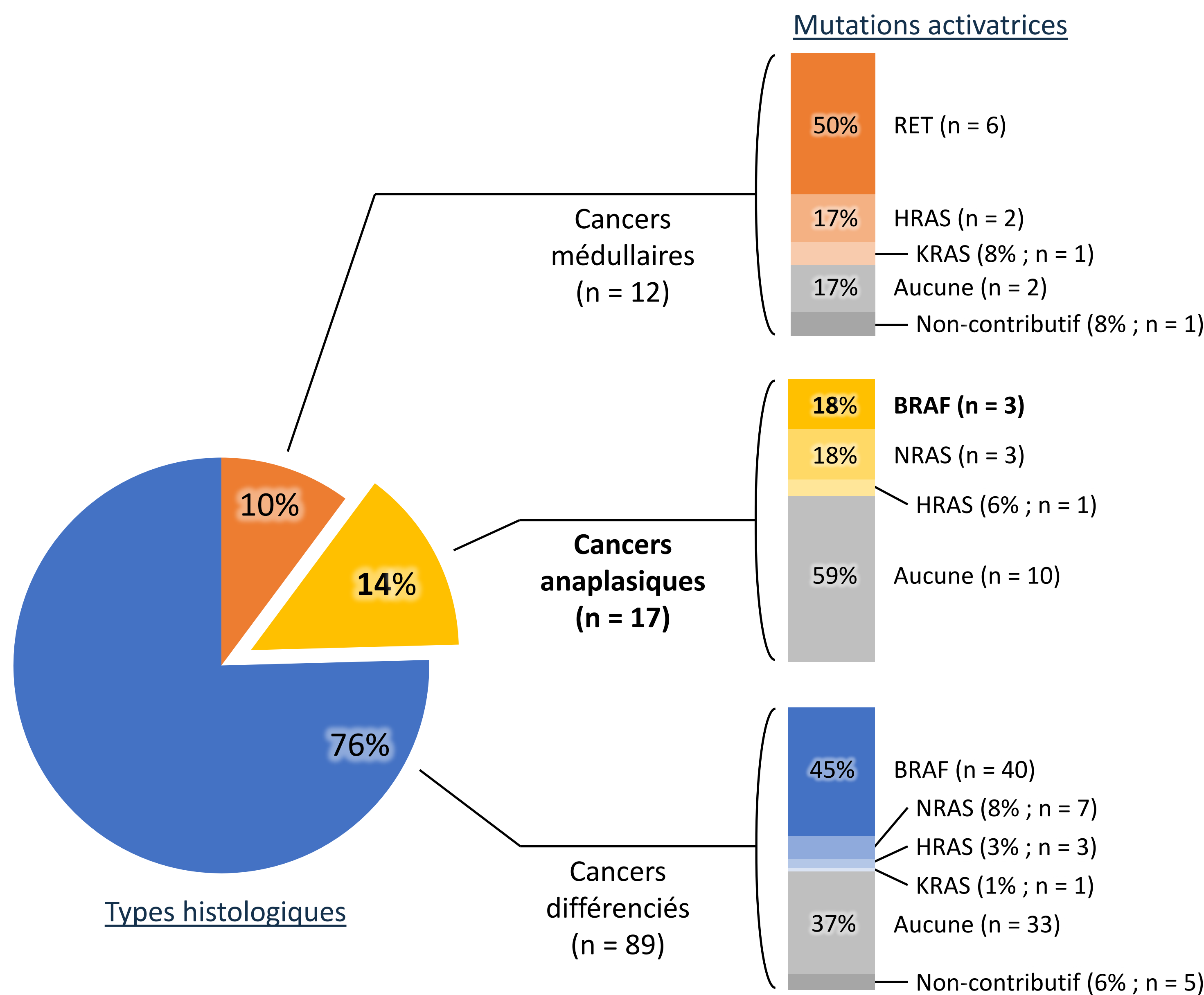


Figure 1 : Distribution des types histologiques parmi les échantillons analysés, et distribution des mutations activatrices identifiées, par type histologique.

- Janv. 2019 – Déc. 2021 : 118 cancers thyroïdiens analysés (Fig. 1).
- Cancers différenciés de la thyroïde
  - 76% des échantillons (n = 89)
  - Principalement cancers papillaires (n = 70)
  - Mutation activatrice du gène BRAF dans 45% des cas
    - Exclusivement mutation BRAF p.V600E (c.1799T>A)
    - Exclusivement dans les cancers papillaires.
- Cancers médullaires de la thyroïde
  - 10% des échantillons (n = 12)
  - Mutation activatrice du gène RET dans 50% des cas
    - Mutation RET p.M918T (c.2753T>C) : n = 4
    - Mutation RET p.C634R (c.1900T>C) : n = 2
    - Exclusivement mutations somatiques (génotypage tumoral non-réalisé en cas de mutation germinale connue de RET).
- Cancers anaplasiques de la thyroïde
  - 14% des échantillons (n = 17)
  - Mutation activatrice des gènes RAS dans 24% des cas
  - **Mutation activatrice du gène BRAF dans 18% des cas (n = 3)**
    - Exclusivement mutation BRAF p.V600E (c.1799T>A)
    - 2 patients décédés avant obtention des résultats
    - 1 patiente traitée par **thérapie ciblée Dabrafenib-Trametinib**, avec **rémission complète depuis 30 mois** (voir Cas Clinique).
- Mutations de BRAF, de RET et des gènes RAS mutuellement exclusives pour tous les types histologiques.

- Délai médian de rendu des résultats = 21 j
- Mise en place d'une **recherche rapide de la mutation BRAF p.V600E par PCR allèle-spécifique, sur ADN circulant et ADN FFPE**, depuis mai 2022 (Fig. 2).
  - Depuis, 2 nouveaux patients identifiés avec un cancer anaplasique muté BRAF p.V600E, tous deux en **rémission partielle quasi-complète** sous Dabrafenib-Trametinib.

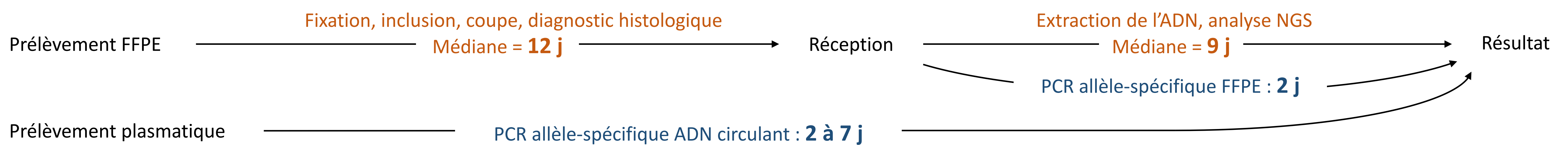


Figure 2 : Processus d'analyse des cancers de la thyroïde au CHU de Nantes

## CAS CLINIQUE

Femme de 72 ans, traitée par Levothyrox depuis une dizaine d'années pour un goître ancien. Apparition d'un volumineux nodule lobaire gauche fin 2019.

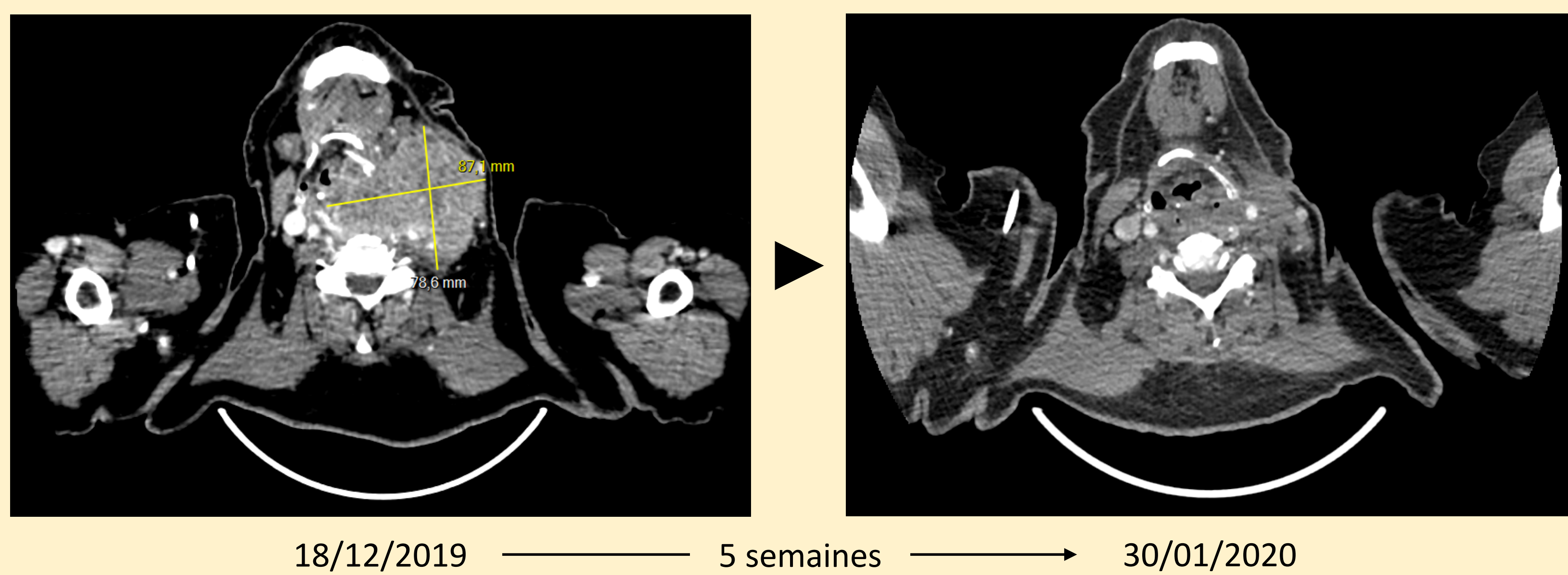


Figure 3 : Réponse de la lésion primitive au dabrafenib-trametinib (TDM transversale)

16/11/2019	TDM : Tumeur thyroïdienne gauche non-résécable, métastases ganglionnaires loco-régionales et médiastinales, micronodules pulmonaires
27/11/2019	Lobectomie partielle gauche, R2 Anatomie pathologique : carcinome anaplasique avec contingent papillaire minoritaire
12/12/2019	Génotypage tumoral : mutation BRAF p.V600E
21/12/2019	Dabrafenib 300 mg/j - Trametinib 2 mg/j
30/01/2020	Réponse partielle (Fig. 3)
15/03/2020	Totalisation chirurgicale
08/06/2020	IRAthérapie 100 mCi sous Thyrogen (contingent papillaire)

**Rémission complète depuis 30 mois**

## POINTS-CLÉS

- Près d'un cancer anaplasique de la thyroïde sur 5 présentait une **mutation BRAF p.V600E**, en cohérence avec les données de la littérature (11-45% ; Rao *et al.* 2022).
- La co-inhibition de BRAF et de MEK peut représenter une **opportunité thérapeutique majeure**.
- Du fait de l'évolutivité rapide, la mise en place de **méthodes d'analyse rapide sur ADN FFPE et sur ADN circulant** est nécessaire pour limiter les pertes de chance.