

Altérations moléculaires des cancers thyroïdiens résistants à l'iode

T. HERRMANN¹, C. DARCHA², M-C. FERREIRA², A. CAYRE², C. TONEGHIN², M. ECHEGUT², O. PLANCHON², Anthony KELLY⁴, Florence MISCELLANY², Lucie TIXIER², Béryl BAYOL², Geneviève FOUILHOUX², N. RADOSEVIC-ROBIN^{2,3}, Frédérique PENAULT-LLOORCA^{2,3}, Myriam KOSSAÏ^{2,3}

1 Département d'oncologie médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

2 Département de pathologie moléculaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

3 UMR INSERM 1240, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

4 Département de médecine nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France



Introduction

- Cancers différenciés de la thyroïde ~ 90%
- Sujets jeunes
- Thyroïdectomie et iode radioactif (RAI) en adjuvant
- Bon pronostic : SG à 5 ans ~ 90%

- Rares cas de mauvais pronostic
 - Cancers réfractaires à l'iode
 - Types histologiques particuliers
 - Anaplasiques
 - Médullaires

Introduction

Identification des altérations moléculaires pour ces cancers agressifs sur une large cohorte

Comparaison des différentes méthodes d'analyses

- Rares cas de mauvais pronostic
 - Cancers réfractaires à l'iode (RAI)
 - Types histologiques particuliers
 - Anaplasiques
 - Médullaires

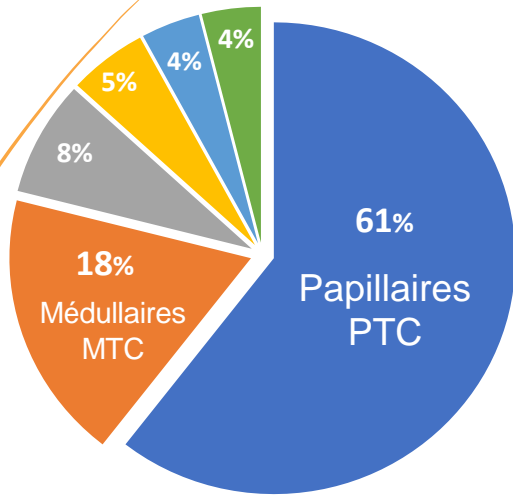
Méthodologie

- Rétrospective
- Uni centrique
- Entre 1995 et 2019

- Recueil des données cliniques
- Tissue MicroArray à partir d'échantillons FFPE et IHC
PDL1 / BRAF / TRK / ALK
- NGS sur ARN
ArcherDx[®] Fusionplex CTL ciblant 36 gènes
- Confirmation des anomalies retrouvées
Génotypage par PCR en temps réel (TaqMan)
FISH

Caractéristiques

- 152 patients inclus
- Femmes 66,4%
- Age médian : 54,7 ans



- Anaplasiques ATC
- Peu différenciés PDTC
- Folliculaires FTC
- A cellules de Hurthle

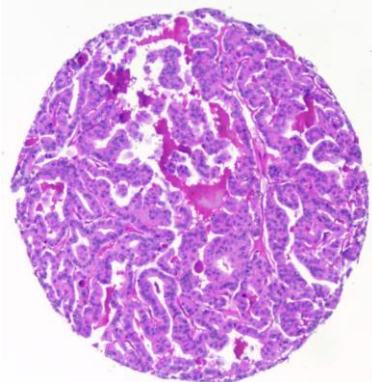
Caractéristiques		PTC 92 (61%)	FTC 6 (4%)	CHTC 6 (4%)	PDTC 8 (5%)	MTC 28 (18%)	ATC 12 (8%)
Age médian		51.2	49.5	58	60.5	57.5	74.1
Sexe	Femmes	65 (70.7)	3 (50)	3 (50)	2 (25.0)	22 (78.6)	6 (50)
	Hommes	27 (29.3)	3 (50)	3 (50)	6 (75.0)	6 (21.4)	6 (50)
Stade	pT1	54 (60)	0	0	0	19 (67.9)	0
	pT2	18 (20.0)	5 (100)	1 (16.7)	0	4 (14.3)	0
	pT3	15 (16.7)	0	3 (50)	6 (75.0)	4 (14.3)	2 (16.7)
	pT4	3 (3.3)	0	2 (33.3)	2 (25.0)	1 (3.6)	10 (83.3)
	N0	62 (67.4)	3 (50)	4 (66.7)	4 (50)	16 (57.1)	7 (58.3)
	N1	30 (32.6)	3 (50)	2 (33.3)	4 (50)	12 (42.9)	5 (41.7)
	M0	75 (81.5)	3 (50)	3 (50)	2 (25.0)	22 (78.6)	6 (50)
	M1	17 (18.5)	3 (50)	3 (50)	6 (75.0)	5 (17.9)	6 (50)
Traitement	Chirurgie	92 (100)	6 (100)	6 (100)	8 (100)	28 (100)	7 (58,3)
	Irathérapie	91 (99)	6 (100)	6 (100)	8 (100)	1 (3,6)	0
	Radiothérapie externe	9 (9,8)	1 (16,7)	1 (16,7)	3 (37,5)	1 (3,6)	9 (75)
	Chimiothérapie	3 (3,3)	0	0	3 (37,5)	1 (3,6)	7 (58,3)
	TKI	9 (9,8)	0	2 (33,3)	6 (75)	3 (10,7)	0
Décès	Oui	5 (5,4)	1 (16,7)	0	6 (75)	3 (10,7)	9 (75)
	dont spécifique	2 (2,2)	-	-	6 (75)	3 (10,7)	9 (75)
Survie Médiane		6	2	-	6	2,7	0,2

Caractéristiques TC réfractaires RAI

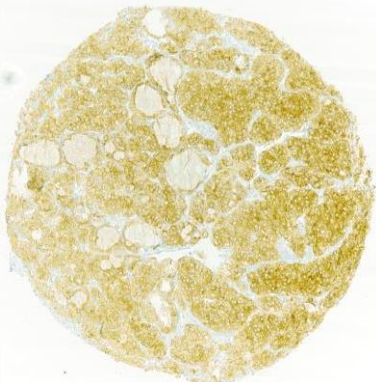
- Patients plus âgés
- Ratio homme / femme ~ 1
- Essentiellement PTC et PDTC
- Stade et taille élevés
- Emboles
- Nécrose

		Réfractaires RAI	Non réfractaires RAI	p value
		N = 45	N = 62	
Age médian		66	53.50	< 0.005
Sexe	Femmes	21 (46.7)	48 (77.4)	
	Hommes	24 (53.3)	14 (22.6)	
Histologie	PTC	29 (64.4)	58 (93.5)	
	FTC	3 (6.7)	3 (4.8)	
	HCTC	5 (11.1)	1 (1.6)	
	PDTC	8 (17.8)	0	
Stade	pT1	7 (16.7)	43 (69.30)	< 0.005
	pT2	8 (19)	12 (19.3)	> 0.999
	pT3	20 (47.6)	4 (6.4)	<0.005
	pT4	7 (16.7)	0	0.0017
	N0	13 (28.9)	57 (91.9)	< 0.005
	N1	32 (71.1)	5 (8)	
	M0	16 (35.6)	62 (100)	< 0.005
	M1	29 (64.4)	0	
Caractéristiques	Multifocal	18 (40)	26 (41.9)	> 0.999
	Emboles	16 (35.6)	5 (8.0)	< 0.005
	Nécrose	11 (24.4)	0	< 0.005
	Taille médiane cm	4.3 [0.8-10]	1.8 [0.6-5.5]	< 0.005
Décès	Oui	12 (26.7)	0	
	dont spécifique	8 (66.7)	-	< 0.005

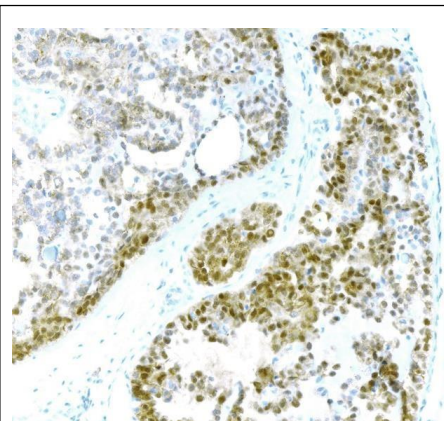
Analyses IHC sur TMA



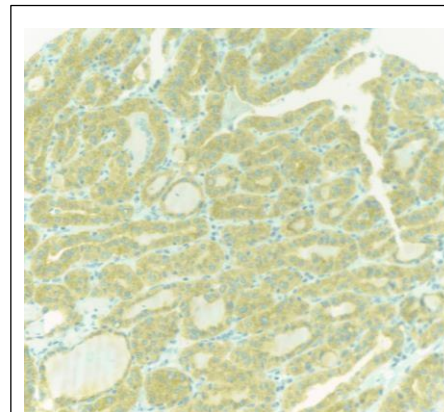
H&E of a PTC (x100)



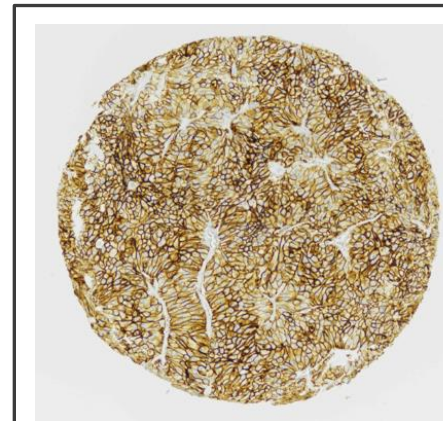
ALK expression (x100)



NTRK expression (x200)



BRAF expression (x200)



PDL1 sur cellules tumorales (x100)

	PTC 92 (61%)	FTC 6 (4%)	CHTC 6 (4%)	PDTC 8 (5%)	MTC 28 (18%)	ATC 12 (8%)
NTRK	5 (5.4)	0	0	0	0	0
ALK	3 (3.3)	0	0	0	0	0
BRAF	46 (50)	0	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (8.3)
PDL1 cellules tumorales	14 (15.2)	1 (16.7)	0	5 (62.5)	1 (3.6)	7 (58.3)
PDL1 cellules immunes	11 (12.0)	0	0	0	0	2 (16.7)

Données de séquençage

➤ 146 cas séquencés en ARN

➤ 11 fusions

➤ 54 mutations ponctuelles
Majoritairement *BRAF V600E*
45% des PTC

		PTC	FTC	CHTC	PDTC	MTC	ATC
		89 (60.9)	4 (2.7)	4 (2.7)	8 (5.5)	28 (19)	12 (9.2)
FUSIONS	<i>TPM3-NTRK1</i>	1					
	<i>ETV6-NTRK3</i>	1					
	<i>PDE8B-ALK</i>	1					
	<i>STRN-ALK</i>	1					
	<i>BEND5-ALK</i>	1					
	<i>BRAF-PLEKHAS</i>	1					
	<i>SLC34A2-BRAF</i>	1					
	<i>DNAJA2-BRAF</i>	1					
	<i>CCD6-RET</i>	3					
	<i>BRAF V600E</i>	40		1	1		1
	MUTATIONS	<i>HRAS G12S</i>					1
<i>HRAS Q61R</i>						1	
<i>HRAS Q61K</i>		2					
<i>KRAS Q61R</i>						1	
<i>KRAS G12V</i>		1					
<i>NRAS Q61R</i>		2			1		
<i>NRAS Q61K</i>		1					1

Vérification des anomalies moléculaires

► TaqMan :

► Confirmation dans 78,7% pour

BRAF V600E

HRAS Q61R

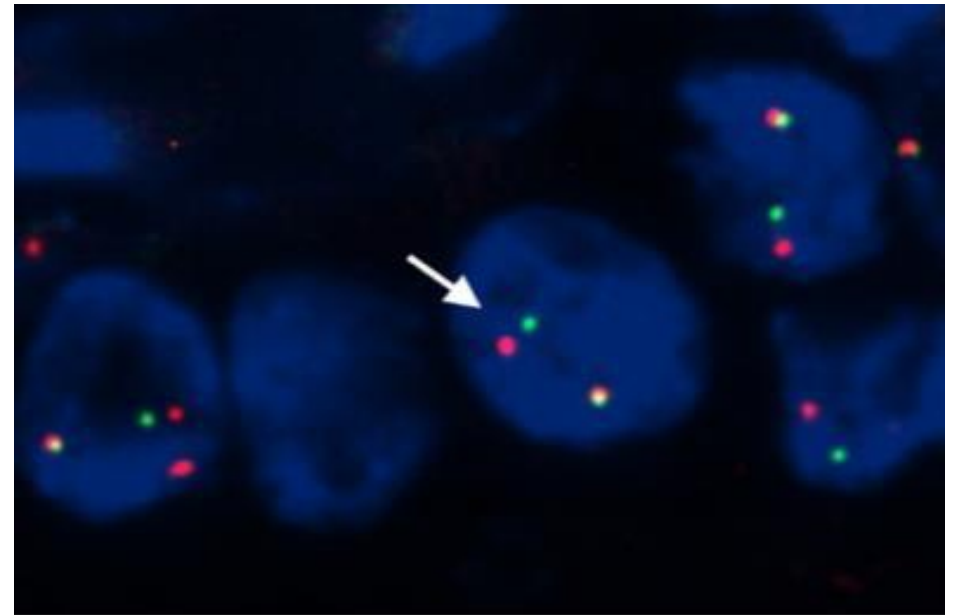
NRAS Q61R

KRAS Q61R

► 21,3% échec d'amplification

► FISH :

► Confirmation à 100% des fusions retenues en NGS



Réarrangement *NTRK1* confirmé par FISH

Comparaisons entre les 2 groupes selon RAI

	Réfractaires RAI N = 45	Non réfractaires RAI N = 62	p value
NTRK	2 (4.4)	1 (1.6)	0,57
ALK	1 (2.2)	2 (3.4)	> 0,999
BRAF	16 (35.5)	32 (51.6)	0,12
PDL1 cellules tumorales	8 (17.8)	9 (14.5)	0,79
PDL1 cellules immunes	4/45 (8.9)	6 (9.7)	> 0,999

- Pas de différence significative en IHC
- Fusions : effectif insuffisant
- **BRAF V600E** significativement plus présent chez les non réfractaires

	Réfractaires RAI N = 41	Non réfractaires RAI N = 55	p value	
Fusions				
<i>TPM3-NTRK1</i>	0	1	NS	
<i>ETV6-NTRK3</i>	1	0		
<i>BEND5-ALK</i>	0	1		
<i>CCD6-RET</i>	1	1		
<i>BRAF - PLEKHA5</i>	0	1		
<i>SLC34A2-BRAF</i>	0	1		
<i>PDE8B-ALK</i>	1	0		
<i>STRN-ALK</i>	0	1		
Mutations				
<i>BRAF V600E</i>	8	26		< 0.05
<i>HRAS Q61K</i>	0	2	NS	
<i>KRAS G12V</i>	0	1		
<i>KRAS Q61R</i>	0	1		
<i>NRAS Q61K</i>	0	1		
<i>NRAS Q61R</i>	3	2		

Conclusions

- ▶ Les anomalies moléculaires peuvent être détectées en routine clinique
 - ▶ Echantillons FFPE ou autres fixateurs / Longs délais de conservation
 - ▶ Confirmation possible par des techniques alternatives
- ▶ Entre les groupes réfractaires et non réfractaires :
 - ▶ Pas de différence en IHC
 - ▶ Pas de différence pour les fusions observées mais effectif insuffisant
 - ▶ Significativement plus de *BRAF* V600E chez les non réfractaires
- ▶ Personnalisation des thérapeutiques à envisager :
 - ▶ LAROCTRECTINIB / ENTRECTINIB : fusion *NTRK*
 - ▶ SELPERCATINIB et PRALSETINIB : fusion *RET*
 - ▶ Immunothérapie seule ou en combinaison ?



Merci pour votre attention

