

Titre de l'étude	Prévalence, impact phénotypique et pronostique des mutations BRAF non V600E dans les cancers thyroïdiens réfractaires
Acronyme	Non V600E BRAF-RAIR
Responsable scientifique	Benjamin Chevalier
Biostatisticien	CHU de Lille
Histo de réfractaire concernée	Cancer thyroïdien différencié/haut grade/peu différencié
Rationnel de l'étude	<p>Le paysage moléculaire des cancer thyroïdiens papillaires est de mieux en mieux appréhendés depuis une vingtaine d'années, avec comme point d'orgue les travaux du consortium TCGA (1,2). L'élément oncogénique le plus fréquemment rencontré est la mutation sur le gène BRAF substituant un acide aminé valine par un glutamate (BRAF V600E), mis en évidence dans environ 50 à 60% des cancers thyroïdiens papillaires. La protéine BRAF mutante, monomérique, a ainsi la capacité de suractiver la voie de signalisation des MAP Kinases avec pour principales conséquences un rôle dans le développement tumoral de part une augmentation de la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose, l'angiogénèse, mais également une diminution de leur différenciation thyroïdienne par la baisse de l'expression des gènes impliqués dans la captation et le métabolisme de l'iode (récepteur de la TSH, NIS, Tg, TPO etc), rendant ces cancers thyroïdiens plus fréquemment résistants à l'action de l'iode radioactif que les cancers non BRAF V600E mutés (3–5). Des développements thérapeutiques ont été réalisés pour cibler cette protéine mutante, et des inhibiteurs de BRAF (Dabrafenib, vemurafenib, encorafenib) sont maintenant utilisés pour leur activité anti tumorale et/ou pour leur propriété de redifférenciation et ainsi permettre aux cellules tumorales de recapter l'iode radioactif (6,7).</p>

	<p>Outre la mutation V600E, d'autres anomalies touchant le gène BRAF peuvent être également rencontrés de façon plus minoritaire (8–10). Ces altérations sont rangées en 3 classes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La classe I englobant l'ensemble des mutations V600(E/K/R etc...), - La classe II, les anomalies entraînant une suractivation de la voie des MAPKinases via une protéine BRAF mutées présente sous forme d'homo ou d'hétérodimère, indépendant de la voie RAS. Cette catégorie englobe également les transcrits de fusions impliquant BRAF, préférentiellement rencontrés dans les formes pédiatriques de cancer thyroïdien (11,12). - La classe III, avec des altérations entraînant une protéine BRAF mutée inactive et une signalisation accrue passant par une hétérodimérisation avec CRAF, dépendante de la voie RAS (13). <p>Les anomalies de classe II et III sont également généralement associées à d'autres évènements moléculaires oncogéniques, ainsi dans l'étude du TCGA sur les cancers thyroïdiens les anomalies BRAF non V600E semblent agrégées avec des mutations RAS (1).</p> <p>Des travaux récents réalisés dans le mélanome, le cancer bronchopulmonaire, les tumeurs cérébrales ou encore le cancer colorectal, où des anomalies BRAF peuvent également être rencontrées, suggèrent un impact pronostique péjoratif des mutations non V600E, qui ne sont habituellement pas ciblables par les inhibiteurs de BRAF actuellement disponibles (14–16).</p> <p>Peu d'études se sont focalisées jusqu'à présent sur l'impact de ces mutations dans le cancer thyroïdien, avec des travaux essentiellement monocentriques, rapportant comme attendu de très faibles effectifs, un se focalisant sur une seule anomalie moléculaire (BRAF K601), sans réelle donnée de suivi (17–19). De même, en cas de formes avancées, les possibilités de redifférenciation avec les inhibiteurs classiquement utilisés (dabrafenib et trametinib) sont inconnues même si quelques cas ont déjà été rapportés (20).</p>
Objectif Principal	Évaluer l'impact pronostic de la présence d'un variant BRAF non V600E chez les patients pris en charge pour cancer thyroïdien différencié/peu différencié métastatique réfractaires à l'iode.
Critère de jugement principal	Survie globale, comparativement aux formes BRAF V600E et BRAF WT, après appariement sur âge, sexe, sous type histologique, statut TNM au diagnostic, données de biologie moléculaire si disponible (statut <i>TERT</i> , <i>TP53</i>)
Objectifs Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Recenser les patients pris en charge pour cancer thyroïdien différencié ou peu différencié métastatique réfractaire à l'iode et présentant une anomalie BRAF non V600E - Évaluation des évènements moléculaires associés - Données phénotypiques clinico-pathologiques au diagnostic - Données de récurrence après 1^{er} traitement par ¹³¹I

	<ul style="list-style-type: none"> - Données d'efficacité de l'¹³¹I au stade métastatique et temps avant le diagnostic de forme réfractaire - Description et efficacités des différentes séquences thérapeutiques - Description et efficacité des procédures de redifférentiation
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Statistiques descriptives pour les données phénotypiques au diagnostic - Temps avant récurrence - Temps avant diagnostic de réfractaires - Réponses objectives par ligne de traitement - Survie sans progression ligne par ligne de traitement
Nombre de centres TUTHYREF	Tous
Nombre de patients	~20-40
Durée du recueil	Estimation : 6 à 12 mois, la majorité des données sont d'ores et déjà disponibles via la base TUTHYREF 3, ne restent qu'à contacter et faire le recueil dans les centres n'ayant pas encore inclus leurs dossiers dans la base
Critères d'inclusion	Tout patient âgé de plus de 18 ans pris en charge pour cancer thyroïdien différencié ou peu différencié métastatique réfractaire à l'iode et présentant une anomalie BRAF non V600E, mise en évidence dans la tumeur primitive et/ou une localisation métastatique.
Critères de non-inclusion	Patient présentant un cancer non réfractaire à l'iode
Déroulement de l'étude	<p>Étude rétrospective multicentrique, validée par le COPIL TUTHYREF le 26 mars 2024</p> <p>Déclaration CNIL/RGPD CHU de Lille faite début 2024.</p> <p>Diffusion du synopsis à l'ensemble des centres</p> <p>Extraction de la base avec les variables d'intérêt et contact des centres n'ayant pas encore inclus dans TUTHYREF 3 pour estimer leurs nombres de patients avec cancer thyroïdien réfractaire à l'iode et porteur d'une mutation BRAF non V600E. Recueil supplémentaire si besoin</p> <p>Analyse statistique au CHU de Lille</p> <p>Écriture de l'article</p>
Données déjà présentes dans TUTHYREF 3	Oui

Données supplémentaires	Centres n'ayant pas encore inclus leurs données dans TUTHYREF 3
Calendrier envisagé	Extraction de base +/- recueil de donnée supplémentaire si besoin : 3-6 mois Analyse statistique et écriture de l'article : 4-6 mois
Date passage comité de pilotage	26 mars 2024
Délégué à la protection des données (DPO) CNIL	CNIL MR004 DPO CHU de Lille
Bibliographie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. <i>Cell</i>. 2014 Oct;159(3):676–90. 2. Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. <i>Nat Rev Cancer</i>. 2023 Sep;23(9):631–50. 3. Knauf JA, Ma X, Smith EP, Zhang L, Mitsutake N, Liao XH, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. <i>Cancer Res</i>. 2005 May 15;65(10):4238–45. 4. Romei C, Ciampi R, Faviana P, Agate L, Molinaro E, Bottici V, et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i>. 2008 Jun;15(2):511–20. 5. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. <i>Cancer Res</i>. 2009 Nov 1;69(21):8317–25. 6. Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. <i>Thyroid</i>. 2022 Oct 2;32(10):1184–92. 7. Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E Mutated Differentiated thyroid Cancer. <i>Clinical Cancer Research</i>. 2023 Apr 19;CCR-23-0046. 8. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, Tao A, Torres NM, Chang MT, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. <i>Nature</i>. 2017 Aug;548(7666):234–8. 9. Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, Siegel PM, Watson IR. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic

- strategies for actionable mutations. *Oncogene*. 2018 Jun;37(24):3183–99.
10. Nikanjam M, Tinajero J, Barkauskas DA, Kurzrock R. BRAF V600E/V600K Mutations versus Nonstandard Alterations: Prognostic Implications and Therapeutic Outcomes. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2021 Jun 1;20(6):1072–9.
 11. Yakushina VD, Lerner LV, Lavrov AV. Gene Fusions in Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018 Feb;28(2):158–67.
 12. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Katra R, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 2020 Dec;30(12):1771–80.
 13. Nieto P, Ambrogio C, Esteban-Burgos L, Gómez-López G, Blasco MT, Yao Z, et al. A Braf kinase-inactive mutant induces lung adenocarcinoma. *Nature*. 2017 Aug;548(7666):239–43.
 14. Schreck KC, Langat P, Bhave VM, Li T, Woodward E, Pratilas CA, et al. Integrated molecular and clinical analysis of BRAF-mutant glioma in adults. *npj Precis Onc*. 2023 Feb 28;7(1):23.
 15. Girod M, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Leccia MT, Dutriaux C, et al. Non-V600E/K BRAF Mutations in Metastatic Melanoma: Molecular Description, Frequency, and Effectiveness of Targeted Therapy in a Large National Cohort. *JCO Precision Oncology*. 2022 Nov;(6):e2200075.
 16. Bracht JWP, Karachaliou N, Bivona T, Lanman RB, Faull I, Nagy RJ, et al. BRAF Mutations Classes I, II, and III in NSCLC Patients Included in the SLLIP Trial: The Need for a New Pre-Clinical Treatment Rationale. *Cancers*. 2019 Sep 17;11(9):1381.
 17. Murugan AK, Qasem E, Al-Hindi H, Shi Y, Alzahrani AS. Classical V600E and other non-hotspot BRAF mutations in adult differentiated thyroid cancer. *J Transl Med*. 2016 Jul 7;14(1):204.
 18. Afkhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, Nikiforova MN, Seethala R, Nikiforov YE, et al. Histopathologic and Clinical Characterization of Thyroid Tumors Carrying the BRAF(K601E) Mutation. *Thyroid*. 2016 Feb;26(2):242–7.
 19. De Leo A, Serban D, Maloberti T, Sanza V, Coluccelli S, Altimari A, et al. Expanding the Spectrum of BRAF Non-V600E Mutations in Thyroid Nodules: Evidence-Based Data from a Tertiary Referral Centre. *IJMS*. 2023 Feb 17;24(4):4057.
 20. Leboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, Attard M, Grimaldi S, Corre R, et al. Redifferentiation of a BRAFK601E-Mutated Poorly Differentiated Thyroid Cancer Patient with Dabrafenib and Trametinib Treatment. *Thyroid*[®]. 2019 May;29(5):735–42.
 21. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008 Apr 1;61(4):344–9.