

Étude de l'évolution clinique des cancers anaplasiques de la thyroïde pris en charge au sein du réseau TUTHYREF entre 2010 et 2020 en fonction de la présentation histologique.

Type de recherche : Etude rétrospective multicentrique du réseau TUTHYREF

Investigateurs : Arnaud Jannin, Julien Hadoux et les membres du réseau TUTHYREF

Résumé

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT) est un cancer rare : on estime qu'il y a annuellement 60 à 100 nouveaux cas en France. Il représente 1 à 4% de l'ensemble des cancers thyroïdiens (Molinaro et al., 2017). Il s'agit d'un cancer extrêmement agressif : le plus souvent inopérable, il est résistant à toutes les chimiothérapies existantes. Il existe une diffusion locorégionale ou à distance dans plus de 80% des cas (Molinaro et al., 2017; Smallridge et al., 2012; Sugitani et al., 2012; Venkatesh et al., 1990). La survie médiane des patients atteints de CAT est de 5 à 12 mois selon les séries et les stades, et seulement 10 à 15% des patients sont encore en vie deux ans après le diagnostic (Kebebew et al., 2005; Molinaro et al., 2017; Smallridge and Copland, 2010; Sugitani et al., 2012; Wendler et al., 2016). Actuellement, le traitement est multimodal et repose sur la chirurgie, qui est rarement réalisable, la radiothérapie, qui permet d'améliorer le pronostic à condition d'administrer des doses supérieures à 50Gy, et la chimiothérapie, qui est peu efficace avec des progressions durant ou juste après la fin des traitements de manière quasi constante. Au stade métastatique, aucun traitement n'a fait la preuve de son intérêt pour améliorer la survie globale (Molinaro et al., 2017; Tiedje et al., 2018). Une meilleure connaissance de la maladie et de nouvelles perspectives thérapeutiques sont nécessaires et, du fait de sa rareté, il est essentiel que la recherche clinique sur cette maladie soit effectuée au sein du réseau TUTHYREF.

En France, nous avons la chance d'avoir un réseau national collaboratif efficace pour prendre en charge ce type de tumeurs avec une base de données déjà constituée. Nous souhaitons réaliser une première étude rétrospective dont l'objectif serait de décrire l'évolution clinique des CAT en fonction de la présentation diagnostique et histologique et d'établir les données de référence sur le résultat des traitements standards dans la cohorte nationale française du réseau TUTHYREF. Pour réaliser cette étude, nous proposons

d'incrémenter les données cliniques et paracliniques de la base de données TUTHYREF portant sur les patients traités pour un CAT entre 2010 et 2020.

Mots clés :

Carcinome anaplasique de la thyroïde, pronostic, prédictif, chimiothérapie, monocytes, neutrophiles.

Objectifs de l'étude rétrospective

- 1) Décrire l'évolution clinique des CAT, sous traitement, en fonction de la présentation diagnostique et histologique.**

Rationnel

Certains CAT ont pour caractéristique de survenir secondairement à la transformation d'un cancer thyroïdien différencié (CDT) de type papillaire ou folliculaire (O'Neill et al., 2010; Wiseman et al., 2003). Au contraire, dans de rares cas, il est possible d'observer des localisations de cancers thyroïdien différencié chez des patients suivis auparavant pour un CAT. Des modifications au niveau génétique et au niveau du microenvironnement tumoral pourraient participer au processus de transformation, avec un intérêt pronostic et thérapeutique. A notre connaissance, les données sur l'évolution clinique et le lien entre sous-types histologiques des CAT et caractéristiques cliniques et paracliniques, initialement et sous traitement sont rares.

Nous proposons les définitions suivantes :

- CAT de novo, de découverte clinique ou incidentelle : présence sur l'échantillon tumoral de cellules de CAT uniquement, sans argument pour un contingent de CDT.
- CAT mixte synchrones : présence d'un contingent anaplasique et d'un contingent de carcinome thyroïdien différencié ou peu différencié sur un même échantillon histologique ou sur 2 échantillons obtenus à la phase initiale de diagnostic ;
- CAT transformé métachrone : découverte d'une ou plusieurs localisation(s) métastatique(s) de cancer anaplasique chez un patient auparavant suivi pour un cancer thyroïdien différencié ou peu différencié.

- CAT avec métastase(s) de CDT métachrone : découverte d'une ou plusieurs localisation(s) métastatique(s) de cancer thyroïdien différencié ou peu différencié chez un patient auparavant suivi pour un CAT.

Nous faisons l'hypothèse que la présentation histologique du CAT (de novo, mixte synchrone, transformé métachrone et avec métastases de CDT métachrone) pourrait être le reflet de différences de physiopathologie et d'oncogénèse pouvant avoir des conséquences en termes de présentation clinique, de réponse au traitement et de survie globale.

Critère de jugement principal: Survie globale (délai entre le diagnostic du contingent anaplasique et le décès) en fonction du sous-type histologique.

Critères de jugement secondaires :

- Survie globale de la cohorte globale et en fonction du stade au diagnostic.
- Survie globale en fonction du pourcentage de contingent de CAT pour les formes mixte synchrone et transformé métachrone.
- Pourcentage de patients ayant un stade IVA, IVB et IVC au diagnostic (pour la cohorte globale et pour chaque type histologique)
- Pourcentage de patients correspondant à chacun des 4 sous-types de CAT.
- Profil moléculaire des patients, quand disponible, en fonction des sous-types de CAT (données descriptives de pourcentage uniquement, l'analyse des patients BRAF faisant l'objet d'une autre étude de la base TUTHYREF).
- Comparaison du taux de monocytes au diagnostic des patients avec CAT de novo par rapport aux CAT mixte ou transformé métachrone.
- Comparaison de la survie globale des patients en fonction du ratio neutrophiles/lymphocytes et monocytes/lymphocytes en baseline.
- Symptômes au diagnostic et en particulier : dyspnée/obstruction, dysphagie /perte de poids, douleur, état général au diagnostic pour la cohorte globale.
- Pourcentage de patient avec gastrostomie/SNG et/ou trachéotomie pour la cohorte globale.
- Description des différents traitements reçus pour la cohorte globale et chaque sous-type histologique
- Evolution des leucocytes, lymphocytes, neutrophiles et des monocytes au diagnostic, et après 1 cure de chimiothérapie, pour les différents types histologiques.

- Causes de décès
- Facteurs pronostics de survie (analyse multivariée).

Aspect translationnel

Au cours du recueil de données rétrospectives, nous proposons d'évaluer l'ensemble des échantillons disponibles en tumorothèque et en plasmathèque. Il s'agira d'établir un état des lieux des ressources disponibles, qui aidera à la planification d'autres études translationnelles ou plus fondamentales associées à la cohorte, dans le futur.

2) établir les données de référence sur le résultat des traitements standards dans la cohorte nationale française du réseau TUTHYREF.

Les données issues de cette cohorte permettront d'évaluer les pratiques au sein du réseau TUTHYREF (présentation clinique, traitements reçus et leur efficacité, facteurs pronostics, données de survie, etc) et d'avoir des données de référence sur la prise en charge standard du CAT afin d'optimiser les hypothèses statistiques des études cliniques qui seront développées dans le réseau TUTHYREF.

En particulier, ces données seront utiles pour affiner les hypothèses et l'analyse de l'essai FRACAT01 s'il est financé (soumis au PHRC-K 2020). En effet, l'essai FRACAT01 va évaluer l'efficacité de l'association lurbinectedine/doxorubicine en termes de survie globale chez les patients atteints de CAT localement avancés ou métastatique non muté *BRAF* en première ligne de traitement ou ayant progressé sous dabrafenib/trametinib pour les patients avec mutation *BRAF*. Les données issues de cette cohorte seront incluses en tant que bras historique contrôle de l'essai FRACAT01 dans une analyse selon le modèle proposé par Finkelstein et collaborateurs (Finkelstein et al., 2003).

Critère de jugement principal : Survie globale des patients suivis pour un CAT et traités par chimiothérapie et radiothérapie cervicale au sein du réseau TUTHYREF entre 2010 et 2020.

Critères de jugement secondaires :

- Pourcentage de patients recevant une ou plusieurs chimiothérapie(s), une ou plusieurs radiothérapie(s), une ou plusieurs chirurgie(s), des soins palliatifs exclusifs sur l'ensemble de la population de CAT pris en charge au sein du réseau TUTHYREF.
- Survie globale en fonction du stade, en particulier Stade IVA vs IVB & C.
- PFS
- Taux de patients répondeur selon RECIST 1.1 à 3 mois
- Toxicités graves des différents traitements selon NCI CTCAE v5.0

Population à l'étude

1) Critères d'inclusion :	2) Critères de non-inclusion :
<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic histologique de CAT par anatomopathologiste expert d'un centre de référence, sur échantillon de la tumeur primitive, d'un ganglion ou d'une métastase à distance, entre janvier 2010 et juin 2020.- Suivi dans un centre TUTHYREF- Avec ou sans CDT concomitant- Quel que soit le stade- Quel(s) que soi(en)t le(s) traitement(s) administré(s)	<ul style="list-style-type: none">- Carcinome différencié ou peu différencié de la thyroïde en l'absence de contingent de CAT synchrone ou métachrone mis en évidence.- Carcinome médullaire de la thyroïde

Méthodologie :

Etude rétrospective multicentrique impliquant les centres et les membres du réseau TUTHYREF qui souhaitent participer.

Le recueil de données sera centralisé sur la base TUTHYREF avec des CRF dédiés pour cette étude, accessibles en ligne.

L'analyse statistique comportera des statistiques descriptives, analyse et comparaison de survies par modèle de Kaplan Meier et test du log rank, analyse multivariée avec modèle de cox pour définir les facteurs pronostiques.

Statisticienne référente : Isabelle Borget.

Calendrier envisagé

- Mise en production des CRF électronique : 2^{ème} semestre 2020
- Début du recueil des données : 2^{ème} semestre 2020
- Premiers résultats partiels (patients 2019-2020) de survie globale début septembre pour finalisation du dossier PHRCK de FRACAT01 si la lettre d'intention est acceptée.
- Présentation des données préliminaires à la réunion TUTHYREF de janvier 2021.
- Fin de l'étude, écriture et publication : 2021.

Données à recueillir :

Les données à recueillir sont celles de la base TUTHYREF v3 et des données complémentaires nécessaires à la réalisation de notre étude rétrospective.

FICHE IDENTIFICATION (fiche de la base TUTHYREF v3 inchangée)

Nom du médecin (inv)

Centre (CT)

Numéro de dossier dans le centre (numdoss)

Nom du patient (3 premières lettres du nom) (nom)

Prénom (2 premières lettres du prénom) (prenom)

Sexe (masculin = 1, féminin = 2) (sexe)

Date de naissance (jour, mois, année) (datnais)

Age à l'enregistrement (âge) (Calcul automatique)

Code postale commune de naissance

Code postal du domicile (adresse)

FICHE CRITERES D'INCLUSION (fiche de la base TUTHYREF v3 inchangée)

Cancer de souche folliculaire localement avancé ou métastatique et résistant à l'iode 131

Histologie

-Papillaire (oui=1, non=0)

- Folliculaire (oui=1, non=0)

- Peu Différencié (oui=1, non=0) (selon CR histo = composante peu diff > 50%)

- Oncocytaire (oui=1, non=0) (selon Classification pTNM 2017) (oui=1, non=0)

Réfractaire en raison de :

- Au moins une métastase non fixante (MET_NFX)

- Métastases fixantes et progression dans les 12 mois qui suivent le dernier traitement (oui=1, non=0) (TTPROG).

- Métastases fixantes et Activité cumulée d'iode 131 \geq 600 mCi (oui=1, non=0) (ACCUM).....

- Cancer Localement avancé, non résécable et pas de traitement par iode

Autre, précisez

- Cancer médullaire localement avancé ou métastatique (oui=1, non=0) (MED)

- Sporadique =1, familial=présence d'une mutation RET germinale =2, inconnu=3

- Cancer anaplasique ou indifférencié (oui=1, non=0) (ANAP)

Nb : les carcinomes papillaires de forme vésiculaires sont des carcinomes papillaires ; les carcinomes indifférenciés sont des carcinomes anaplasiques

Nb : si plusieurs contingents : papillaire et anaplasique, cocher les deux

Date du diagnostic du cancer de la thyroïde (date de l'histologie initiale) (**d_thy**)

Date du diagnostic de cancer réfractaire (**d_kref**)

Pour CAT = date d'histologie initiale ;

Pour CMT = date de la mise en évidence de la première métastase à distance, ou tumeur primitive jugée non résécable

Pour CTD :

- Si réfractaire car méta non fixante= date du dernier traitement par iode
- Si réfractaire car méta fixante et progression depuis le dernier traitement par iode = date de la progression
- Si réfractaire car activité cumulée ≥ 600 mCi = date de la dernière administration d'iode131
- Si réfractaire car localement avancé= date de l'histologie

Pour CAT = date du diagnostic

Pour les cancers différenciés, date du dernier traitement à l'iode 131 (**d_iod**)

Présentation en RCP Nationale (oui=1, non=0, inconnu=9) (**RCP_n**)

Si oui, date de la première présentation en RCP nationale (**d_RCP_n**)

FICHE MUTATIONS SOMATIQUES (fiche de la base TUTHYREF v3 inchangée)

Date de remplissage du statut mutationnel (DMUT)

- BRAF (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (BRAF)
- H RAS (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (RAS)
- N RAS (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (RAS)
- K RAS (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (RAS)
- MET (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (MET).

- ROS (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (ROS)
- RET (recherché : oui=1, non=0). Mutation Présente =1, absente = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (RET).
- Réarrangement RET-PTC (recherché : oui=1, non=0). Présent =1, absent = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (RET-PTC)...
- Réarrangement ALK (recherché : oui=1, non=0). Présent =1, absent = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (ALK)
- Réarrangement NTRK (recherché : oui=1, non=0). Présent =1, absent = 2, indéterminé (prélèvement insuffisant ou pb technique =3) (NTRK)
- Centre(ct_b) Numéro dans l'essai (numrenreg_b) Nom(nom_b) Prénom (prenom_b)
- Autre mutation connue (oui = 1, non = 0) (OTMUT)
 - o Si oui, précisez :
- Autre réarrangement connu (oui = 1, non = 0) (xxx). Si oui, précisez :

FICHE TRAITEMENTS (fiche de la base TUTHYREF v3 inchangée)

Date de remplissage de la fiche traitement (DTTT)

- Chimiothérapie (oui = 1, non = 0) (CHIMIO)
- Radiothérapie externe cervico-médiastinale (oui = 1, non = 0). Si oui : date : .
- ITK (oui = 1, non = 0) (ITK) (si ttt en cours : date à enregistrer : 01-2999), Si oui,
 - o Amgen 609 (oui = 1, non = 0) (AMG)
 - si oui, date de début du traitement (DDAMG)
 - date de fin du traitement (DFAMG)
 - o Sorafenib (oui = 1, non = 0) (SORA)
 - si oui, date de début du traitement (DDSORA)
 - date de fin du traitement (DFSORA)
 - o Sunitinib (oui = 1, non = 0) (SUNI)
 - si oui, date de début du traitement (DDSUNI)
 - date de fin du traitement (DFSUNI)
 - o Cabozantinib (ou XL 184) (oui = 1, non = 0) (CABO)
 - si oui, date de début du traitement (DDCABO)
 - date de fin du traitement (DFCABO)
 - o Lenvatinib (oui = 1, non = 0) (LENVA)
 - o si oui, date de début du traitement (DDLENVA)

- date de fin du traitement (DFLENVA)
- Vémurafenib (oui = 1, non = 0) (VEMU) ...
- si oui, date de début du traitement (DDVEMU)
- date de fin du traitement (DFVEMU)
- Dabrafénib (oui = 1, non = 0) (DABRA)
 - si oui, date de début du traitement (DDDABRA)
 - date de fin du traitement (DFDABRA)
- Tramétinib (oui = 1, non = 0) (TRAME)
 - si oui, date de début du traitement (DDTRAME)
 - date de fin du traitement (DFTRAME)
- Pazopanib (oui = 1, non = 0) (PAZO)
 - si oui, date de début du traitement (DDPAZO)
 - date de fin du traitement (DFPAZO)
- Regorafénib (oui = 1, non = 0) (PAZO)
 - si oui, date de début du traitement (DDREGO)
 - date de fin du traitement (DFREGO)
- Vandetanib (oui = 1, non = 0) (VANDE) .
 - si oui, date de début du traitement (DDVANDE)
 - date de fin du traitement (DFVANDE)
- Loxo 292 = Selpercatinib (oui = 1, non = 0) (xxx)
 - si oui, date de début du traitement (xxx)
 - date de fin du traitement ()
- Blue 667 = Pralsetinib (oui = 1, non = 0) (xxx)
 - si oui, date de début du traitement (xxx)
 - date de fin du traitement ()
- Autre ITK (oui = 1, non = 0) (OTITK)
 - Précisez
 - si oui, date de début du traitement (DDOTITK)
- date de fin du traitement (DFOTITK)

Immunothérapie (oui = 1, non = 0) (Immuno)

- Si oui, Pembrolizumab (oui = 1, non = 0) (PEMBRO)
 - si oui, date de début du traitement (DDPEMBRO)
 - date de fin du traitement (DFPEMBRO)
- Nivolumab (oui = 1, non = 0) (NIVO)

- si oui, date de début du traitement (DDNIVO)
- date de fin du traitement (DFNIVO)
- Autre immunothérapie (oui = 1, non = 0) (OTIMMUNO)
 - précisez
 - si oui, date de début du traitement (DDOTIMMUNO)
 - date de fin du traitement (DFOTIMMUNO)

Inhibiteur de résorption osseuse (oui = 1, non = 0) (INHREB)

- Biphosphonates (BISP): oui= 1, non = 2
 - si oui, date de début du traitement (DDBISP)
 - date de fin du traitement (DFBISP)
- Denosumab : oui=1, non=2
 - si oui, date de début du traitement (DDDENO)
 - date de fin du traitement (DFDENO)

FICHE DERNIERES NOUVELLES (FUP) (fiche de la base TUTHYREF v3 inchangée)

- Date des dernières nouvelles (jour, mois, année) (DDN)
- Etat (vivant=0, décédé=1) (ETAT).....
 - Si vivant, statut : (ETATVV)
 - Rémission complète = 1 / Maladie stable = 2 / Maladie évolutive = 3 / Vivant sans précision = 4.....
- Si décédé, cause : (CDC)
 - Progression = 1
 - Toxicité = 2 (des traitements pour le cancer de la thyroïde réfractaire)
 - Maladie intercurrente = 3 (autre que 2nd cancer)
 - 2nd cancer = 4
 - Non précisé = 5
 - Autre =6,.....
 - Si autre, en clair (CDC_S)
- Perdu de vue (oui=1, non=0) (PDV)

FICHE CARACTERISATION DIAGNOSTIQUE ANAPLASIQUE (spécifique à l'étude)

- Antécédent d'irradiation cervicale ? : Atcd_Irrad : non =0 oui =1
- Date irradiation cervicale : dat_Irrad

- Mode de révélation clinique du CAT (Mod_Rev, plusieurs choix possibles) :
 - incidentalome : oui/non
 - nodule/masse thyroïdienne : oui/non
 - douleur cervicale : oui/non
 - dyspnée : oui/non
 - dysphagie : oui/non
 - dysphonie : oui/non
 - adénopathie : oui/non
 - hémoptysies : oui/non
 - autres : oui/non
 - non disponible : oui/non
- Performance status OMS au diagnostic du CAT : OMSdiag : 0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4.
- Mode de diagnostic du CAT : Mod_Diag : Cytologie =0, Biopsie =1, chirurgie = 2
- Trachéotomie durant les 6 premiers mois de la prise en charge médicale : 0=non, 1= oui
- Gastrostomie/SNG durant les 6 premiers mois de la prise en charge médicale: SNG_RT : 0=non, 1=oui.

Histologie :

- date de diagnostique de K anaplaïque = Date du diagnostic de cancer réfractaire (**d_kref**)
- Charger le CR d'anapath anonymisé en pdf
-
- Présence d'un contingent de cancer thyroïdien différencié de type folliculaire ou papillaire ou oncocytaire ou peu différencié sur le compte rendu histologique ayant fait le diagnostic de cancer anaplasique (= indifférencié) (Ana_Mix): oui/non
 - ➔ Si oui, il s'agit d'un CAT mixte synchrone :
 - pourcentage de contingent anaplasique en cas de tumeur mixte (%) :
 - Mutation génétique spécifique du contingent anaplasique (si disponible) : gènes_anaTf (texte libre)
- Est-ce que le cancer anaplasique a été diagnostiqué en cours d'évolution, APRÈS, un premier diagnostic de cancer thyroïdien différencié de type folliculaire ou papillaire ou oncocytaire ou peu différencié (Ana_Tf): oui/non
 - ➔ Si oui, il s'agit d'un CAT transformé métachrone :

- Date du diagnostic histologique de cancer thyroïdien différencié ou peu différencié : DatediagPre_CTD
 - Mutation somatique spécifique de cette transformation anaplasique (non présente sur le premier cancer thyroïdien différencié de type folliculaire ou papillaire ou oncocytaire ou peu différencié) : gènes_anaTf (texte libre)
- Est-ce qu'un cancer différencié différencié de type folliculaire ou papillaire ou oncocytaire ou peu différencié a été diagnostiqué en cours d'évolution, APRÈS, le diagnostic de cancer anaplasique : oui/non
- ➔ Si oui, c'est un CAT avec métastases de CDT métachrone :
- Date du diagnostic histologique de cancer thyroïdien différencié ou peu différencié : DatediagPost_CTD

Stade du cancer anaplasique au diagnostic

- TNM T stage : T_ana : 1=T1a, 2=T1b, 3=T2, 4=T3a, 5=T3b, 6=T4a, 7=T4b, 8=Tx
 - Taille tumeur au diagnostic (cm) : Taille_ana :
 - Invasion loco-régionale au diagnostic (plusieurs choix possibles) : 0=non, 1= œsophage, 2= trachée, 3= vaisseaux (jugulaire ou carotide).
 - TNM N stage : N_ana : 0 = N0a, 1=N0b, 2= N1a, 3=N1b
 - TNM M : M_ana : 0=M0, 1=M1
 - Stade au diagnostic: IVa : 1, IVb =2, IVc= 3 (selon to UICC(Edge and Compton, 2010))
- Si stade métastatique (IVc):
- Localisation des métastases (plusieurs choix possibles) (Loc_MCAT) :
 - ➔ pulmonaire oui/non
 - ➔ hépatique oui/non
 - ➔ osseuse oui/non
 - ➔ cérébrale oui/non
 - ➔ ganglionnaire extra-cervicale oui/non
 - ➔ surrénale oui/non
 - ➔ autre oui/non
 - préciser si autre
 - Thrombose vasculaire : non=0, 1=oui

Caractérisation biologique au diagnostic du CAT (avant la première cure de chimiothérapie ou la radiothérapie):

Date de la caractérisation biologique :

- Leucocytes ($10^9/l$) :
- Neutrophiles ($10^9/l$)
- Eosinophiles ($10^9/l$)
- Basophiles ($10^9/l$)
- Monocytes ($10^9/l$)
- Lymphocytes ($10^9/l$)
-

FICHE IMAGERIE (spécifique à l'étude) :

- TDM
 - Date de réalisation des imageries scannographiques jusqu'à 3 mois de la fin de la RT
- TEP-TDM
 - Date de réalisation (si fait) des différents examens jusqu'à 3 mois de la fin de la RT

FICHE TRAITEMENTS ANAPLASIQUES (spécifique à l'étude)

1) Chirurgie :

- **Chirurgie réalisée ? Chir_ana :** 0=non, 1 = oui
- date chirurgie :
 - Type de chirurgie : Type_chir : 0 : Thyroïdectomie, 1 : hémithyroïdectomie/lobectomie, 2 : biopsie exérèse
 - Résection : R0 : 0, R1 : 1, R2 : 2, Rx : 3

2) Iode 131

- ➔ Si CAT transformé ou avec métastases de CDT métachrone, :
- Dose cumulée d'iode (mCI) : Dose_Iode :

3) Radiothérapie cervicale :

- RT réalisée : Non = 0, Oui=1

- Date début radiothérapie : RT_début
- Technique (plusieurs choix possibles autorisés : 1+3, 2+3, 3+4, 3+5) :
 1. radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT) oui/non
 2. radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) oui/non
 3. radiothérapie bifractionnée oui/non
 4. tomothérapie oui/non
 5. radiothérapie sans précision oui/non
- Dose délivrée en radiothérapie (Gy) :
 - Cervicale :
 - Aires ganglionnaires:
 - Dose totale si pas de précision cervicale/aires ganglionnaires :
- Nom du Centre et Ville ayant réalisé la RT : texte libre
- Modalité d'administration de la RT : 0= RT exclusive, 1= Radiochimiothérapie concomitante
- Réponse RECIST cervicale à la radiothérapie (RT_reponse) : CR, PR, SD, PD, NA (not available), NE (Non évalué)
- Date fin RT : datRT_fin :
- Progression cervicale post RT : Progression_RT : 0=non, 1=oui
- Date progression cervicale post RT : Date_ProgressionRT

4) Traitement systémiques (possibilité de plusieurs lignes donc plusieurs fiches)

- Numéro de ligne :
- Molécule utilisée (choix multiple possible) :
 1. doxorubicine,
 2. cisplatine,
 3. carboplatine,
 4. paclitaxel,
 5. docetaxel,
 6. 5FU,
 7. oxaliplatine,
 8. pembrolizumab,
 9. nivolumab,
 10. lenvatinib,
 11. sorafenib,

12. sunitinib,

13. phase I, préciser : textet libre

14. autre, préciser : texte libre

- Date J1C1 :
- Nombre de cure :
- Date de fin de traitement (dernier jour d'administration) :
- Date de progression :
- Motif d'arrêt : toxicité, progression, décès, décision patient, décision investigateur, fin de traitement programmée, en cours, autre
- Meilleure réponse RECIST au traitement systémique : CR, PR, SD, PD, NA (not available), NE (Non évalué)
- Meilleure réponse TEP FDG/métabolique au traitement systémique : réponse métabolique, stabilité métabolique, progression métabolique, NA (not available), NE (Non évalué)
- Évolution biologique lors de la première ligne thérapeutique : avant le J1C2 de chimiothérapie ou avant RT si pas de J1C2:
 - Leucocytes ($10^9/l$) :
 - Neutrophiles ($10^9/l$)
 - Basophiles ($10^9/l$)
 - Eosinophiles ($10^9/l$)
 - Monocytes ($10^9/l$)
 - Lymphocytes ($10^9/l$)

Aspects réglementaires :

Cette étude est rétrospective et multicentrique et n'implique pas la personne humaine (Hors Loi Jardé) et multicentrique.

Cette étude sera coordonnée sous la responsabilité scientifique du Dr Julien HADOUX (Service d'oncologie endocrinienne, Gustave Roussy) et du Dr Arnaud JANNIN (Service d'endocrinologie, CHU Lille) après soumission et accord du comité de pilotage du réseau TUTHYREF.

Cette étude devra être conforme à la méthodologie de référence MR 004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et sera déclarée sur le site de l'Institut National des Données de Santé par le responsable RGPD de Gustave Roussy.

Cette étude rétrospective n'impliquant pas la personne humaine, l'avis d'un CPP n'est pas requis.

Une lettre d'information sera envoyée à l'ensemble des patients encore en vie dont les données seront recueillies afin de s'assurer de l'absence d'opposition à cette recherche rétrospective. La lettre d'information de la base TUTHYREF sera utilisée pour ce faire.

Bibliographie :

- Edge, S.B., and Compton, C.C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* *17*, 1471–1474.
- Finkelstein, D.M., Muzikansky, A., and Schoenfeld, D.A. (2003). Comparing Survival of a Sample to That of a Standard Population. *J Natl Cancer Inst* *95*, 1434–1439.
- Kebebew, E., Greenspan, F.S., Clark, O.H., Woeber, K.A., and McMillan, A. (2005). Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* *103*, 1330–1335.
- Molinaro, E., Romei, C., Biagini, A., Sabini, E., Agate, L., Mazzeo, S., Materazzi, G., Sellari-Franceschini, S., Ribechini, A., Torregrossa, L., et al. (2017). Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol* *13*, 644–660.
- O’Neill, J.P., Power, D., Condron, C., Bouchier-Hayes, D., and Walsh, M. (2010). Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy. *Ir J Med Sci* *179*, 9–15.
- Smallridge, R.C., and Copland, J.A. (2010). Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* *22*, 486–497.
- Smallridge, R.C., Ain, K.B., Asa, S.L., Bible, K.C., Brierley, J.D., Burman, K.D., Kebebew, E., Lee, N.Y., Nikiforov, Y.E., Rosenthal, M.S., et al. (2012). American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* *22*, 1104–1139.
- Sugitani, I., Miyauchi, A., Sugino, K., Okamoto, T., Yoshida, A., and Suzuki, S. (2012). Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* *36*, 1247–1254.
- Tiedje, V., Stuschke, M., Weber, F., Dralle, H., Moss, L., and Führer, D. (2018). Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols. *Endocr. Relat. Cancer* *25*, R153–R161.
- Venkatesh, Y.S., Ordonez, N.G., Schultz, P.N., Hickey, R.C., Goepfert, H., and Samaan, N.A. (1990). Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* *66*, 321–330.
- Wendler, J., Kroiss, M., Gast, K., Kreissl, M.C., Allelein, S., Lichtenauer, U., Blaser, R., Spitzweg, C., Fassnacht, M., Schott, M., et al. (2016). Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur. J. Endocrinol.* *175*, 521–529.
- Wiseman, S.M., Loree, T.R., Rigual, N.R., Hicks, W.L., Douglas, W.G., Anderson, G.R., and Stoler, D.L. (2003). Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* *25*, 662–670.