

Titre de l'étude	Structures Lymphoïdes Tertiaires (TLS) : association aux facteurs clinico-pathologiques et a la réponse tumorale dans les carcinomes thyroïdiens de souche vésiculaire			
Acronyme	THYRO-TiLS			
Promoteur	Institut Bergonié			
Investigateur Coordonnateur	Dr BONHOMME Benjamin			
Responsable scientifique	BONHOMME Benjamin, MOURAS Daniel, GODBERT Yann, SCHWARTZ Paul			
Nombre de sites prévus	Monocentrique (relecture et analyse immunohistochimique complémentaire)			
Nombre de patients	Environ 250 patients			
Source des données	Données patients : Institut Bergonié Matériel (blocs) : Institut Bergonié + Centres extérieurs (CH, laboratoires privées)			
Durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Etude rétrospective • Période d'inclusion : Patients avec un cancer thyroïdien (tout type histologique de souche vésiculaire) diagnostique entre le 01/01/2010 et le 30/09/2022 • Période de suivi : le statut vital des patients sera recueilli jusqu'à la date de point établie au 31/12/2022. • Durée de l'étude : Non applicable, étude rétrospective 			
Conditions médicales	Cancer thyroïdien (tout type histologique de souche vésiculaire)			
Rationnel de l'étude	<p>I. INTRODUCTION ET GÉNÉRALITÉS SUR LES CARCINOMES THYROÏDIENS</p> <p>On estime à 10 665 le nombre de nouveaux cas de cancers de la thyroïde en France métropolitaine en 2018. Les femmes sont plus touchées que les hommes par ces cancers (76 % des nouveaux cas). L'âge moyen au diagnostic est d'environ 50 ans. Il s'agit d'un cancer de bon, voire de très bon pronostic pour les formes différenciées. Le taux de survie nette à 5 ans après traitement est de 92 % pour les hommes et de 98 % pour les femmes. Les cancers les plus fréquents sont les carcinomes de souche vésiculaire (ou folliculaire) différenciés aux premiers rangs desquels figurent les carcinomes papillaires et les carcinomes vésiculaires (données INCa).</p> <p>Le pronostic et le traitement de ces cancers dépendent de différents facteurs pronostiques (cliniques, radiologiques, biologiques et anatomo-pathologiques). Il existe d'ailleurs une stratification du risque dont la synthèse est présentée dans le tableau ci-dessous :</p> <div style="text-align: center;"> <p>Risque élevé (30 - 50 %) ¹³¹I recommandé en routine</p> <p>Risque intermédiaire (5-30 %) ¹³¹I à discuter</p> <p>Risque faible (1 - 4 %) ¹³¹I non recommandé en routine</p> <p>Risque de récurrence morphologique ↑</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td> <p>CV, invasion vasculaire large pT4a extension extrathyroïdienne large pN1 avec rupture capsulaire, > 3 gg envahis CP > 1 cm, TERT +/- BRAF muté pN1, gg > 3 cm</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>CP, BRAF muté, extrathyroïdien CP, invasion vasculaire N1 clinique pN1, > 5 gg envahis CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF muté pT3 extension extrathyroïdienne minime pN1, gg tous < 0,2 cm pN1, <= 5 gg</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>CP 2-4 cm intrathyroïdien Micro CP multifocal pN1 sans rupture capsulaire, ≤ 3 ganglions CV à invasion minime CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF sauvage Micro CP unifocal intrathyroïdien, BRAF muté CP variant folliculaire encapsulé, intrathyroïdien Micro CP unifocal</p> </td> </tr> </table> </div>	<p>CV, invasion vasculaire large pT4a extension extrathyroïdienne large pN1 avec rupture capsulaire, > 3 gg envahis CP > 1 cm, TERT +/- BRAF muté pN1, gg > 3 cm</p>	<p>CP, BRAF muté, extrathyroïdien CP, invasion vasculaire N1 clinique pN1, > 5 gg envahis CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF muté pT3 extension extrathyroïdienne minime pN1, gg tous < 0,2 cm pN1, <= 5 gg</p>	<p>CP 2-4 cm intrathyroïdien Micro CP multifocal pN1 sans rupture capsulaire, ≤ 3 ganglions CV à invasion minime CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF sauvage Micro CP unifocal intrathyroïdien, BRAF muté CP variant folliculaire encapsulé, intrathyroïdien Micro CP unifocal</p>
<p>CV, invasion vasculaire large pT4a extension extrathyroïdienne large pN1 avec rupture capsulaire, > 3 gg envahis CP > 1 cm, TERT +/- BRAF muté pN1, gg > 3 cm</p>				
<p>CP, BRAF muté, extrathyroïdien CP, invasion vasculaire N1 clinique pN1, > 5 gg envahis CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF muté pT3 extension extrathyroïdienne minime pN1, gg tous < 0,2 cm pN1, <= 5 gg</p>				
<p>CP 2-4 cm intrathyroïdien Micro CP multifocal pN1 sans rupture capsulaire, ≤ 3 ganglions CV à invasion minime CP intrathyroïdien, < 4 cm, BRAF sauvage Micro CP unifocal intrathyroïdien, BRAF muté CP variant folliculaire encapsulé, intrathyroïdien Micro CP unifocal</p>				
Tableau d'établissement du risque selon l'ATA (American Thyroid Association)(1)				

II. STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES EN ONCOLOGIE

En oncologie, les structures lymphoïdes tertiaires (Tertiary Lymphoid Structures – TLS) sont des organes lymphoïdes ectopiques qui se développent dans des tissus non lymphoïdes en zone tumorale ou péri-tumorale(2). Ils sont constitués d'un agrégat de lymphocytes B (CD20+) associés en proportion variable d'éléments T (CD3+). Leur caractère est défini soit par la présence évidente d'un centre germinatif (avec macrophages à corps tingibles) soit par la présence de cellules folliculaires dendritiques (marquées par le CD23)(3). Il est d'ailleurs possible de les mettre en évidence morphologiquement et/ou par l'utilisation d'un double immunomarquage immunohistochimique (CD20, CD23). Ces structures jouent un rôle dans le contrôle tumoral (invasion et métastases) de part leur capacité à induire une immunité locale antitumorale de longue durée(4). Ils sont d'ailleurs reconnus aujourd'hui comme un des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie(5). Leur présence est variable d'un patient à l'autre ainsi que d'un type histologique à l'autre(6). Plusieurs études retrouvent une association favorable entre TLS, survie sans progression, survie globale et pronostic dans de nombreuses localisations tumorales : côlon/rectum, poumon, pancréas, sein, ORL, vessie, carcinome hépatocellulaire, mélanome, estomac...(2,3). Leur impact pronostique a d'ailleurs été reconnu comme indépendant de la classification pTNM (tumeur – ganglion – métastase) dans les localisations pulmonaire(7), colo-rectale(8) et pancréatique(9).

III. INFLAMMATION ET CANCERS THYROÏDIENS

En pathologie thyroïdienne, un infiltrat lymphocytaire est fréquemment retrouvé au sein ou en périphérie de carcinomes thyroïdiens notamment de sous-type papillaire(10). Plusieurs études suggèrent d'ailleurs que la présence d'une inflammation locale est en faveur d'un pronostic plus favorable pour les patients atteints de carcinome papillaire de la thyroïde (11–13). Si de nombreuses études récentes se sont intéressées au lien existant avec carcinome thyroïdien et inflammation en général(14,15), aucune étude ne s'est encore penchée sur la place des TLS en cancérologie thyroïdienne. Malgré l'avancée des connaissances en matière de stratégie thérapeutique en pathologie thyroïdienne, les patients atteints de carcinomes thyroïdiens métastatiques réfractaires à l'iode pourraient bénéficier de thérapie systémique comme l'immunothérapie. Les combinaisons thérapeutiques ciblant la fois la tumeur et son micro-environnement sont en cours d'investigation. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le potentiel antitumoral et comprendre les différents facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans cette localisation tumorale(16).

IV. RATIONNEL DE L'ÉTUDE

Avant de s'intéresser au potentiel rôle prédictif des TLS dans la réponse à l'immunothérapie en cancérologie thyroïdienne, il nous semble important de faire le point dans un premier temps sur leur prévalence au sein des carcinomes thyroïdiens (tous sous-type histologiques confondus), de corrélérer leur présence au pronostic des malades et d'étudier leur place parmi les facteurs cliniques, biologiques et histologiques déjà existants et utilisés en routine clinique pour classer les patients (cf. tableau de l'ATA)(1).

BIBLIOGRAPHIE

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* janv 2016;26(1):1-133.
2. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* juin 2019;19(6):307-25.

	<p>3. N J, J T, S I N, G t B. Tertiary lymphoid structures and B lymphocytes in cancer prognosis and response to immunotherapies. <i>Oncolimmunology</i>. 1 janv 2021;10(1):1900508.</p> <p>4. Helmink BA, Reddy SM, Gao J, Zhang S, Basar R, Thakur R, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. <i>Nature</i>. 23 janv 2020;577(7791):549-55.</p> <p>5. Vanhersecke L, Brunet M, Guégan J-P, Rey C, Bougouin A, Cousin S, et al. Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression. <i>Nat Cancer</i>. août 2021;2(8):794-802.</p> <p>6. Munoz-Erazo L, Rhodes JL, Marion VC, Kemp RA. Tertiary lymphoid structures in cancer – considerations for patient prognosis. <i>Cell Mol Immunol</i>. juin 2020;17(6):570-5.</p> <p>7. Goc J, Germain C, Vo-Bourgais TKD, Lupo A, Klein C, Knockaert S, et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. <i>Cancer Res</i>. 1 févr 2014;74(3):705-15.</p> <p>8. Posch F, Silina K, Leibl S, Mündlein A, Moch H, Siebenhüner A, et al. Maturation of tertiary lymphoid structures and recurrence of stage II and III colorectal cancer. <i>Oncoimmunology</i>. 2018;7(2):e1378844.</p> <p>9. Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Kanai Y, Kosuge T, Shimada K. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. <i>Br J Cancer</i>. 26 mai 2015;112(11):1782-90.</p> <p>10. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. <i>Mol Cell Endocrinol</i>. mai 2010;321(1):94-102.</p> <p>11. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. <i>Cancer</i>. 1 févr 2006;106(3):524-31.</p> <p>12. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. déc 1995;80(12):3421-4.</p> <p>13. Gupta AJ, Singh M, Rani P, Khurana N, Mishra A. Primary Sarcomas of Thyroid Gland- Series of Three Cases with Brief Review of Spindle Cell Lesions of Thyroid. <i>J Clin Diagn Res JCDR</i>. févr 2017;11(2):ER01-4.</p> <p>14. Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. <i>Endocr Relat Cancer</i>. juin 2014;21(3):R85-103.</p> <p>15. Cunha LL, Domingues GAB, Morari EC, Soares FA, Vassallo J, Ward LS. The immune landscape of the microenvironment of thyroid cancer is closely related to differentiation status. <i>Cancer Cell Int</i>. 20 juill 2021;21(1):387.</p> <p>16. French JD. Immunotherapy for advanced thyroid cancers - rationale, current advances and future strategies. <i>Nat Rev Endocrinol</i>. nov 2020;16(11):629-41.</p>
<p>Objectifs</p>	<p><u>Objectif principal</u> Evaluation de l'association entre la présence de TLS et la réponse tumorale chez des patients atteints d'un cancer thyroïdien (tout type histologique de souche vésiculaire) et opérés pour thyroïdectomie.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> <u>Population opérée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de l'association entre la présence de TLS et différents facteurs clinico-pathologiques : type histologique, présence d'embolie vasculaire, stade pT, stade pN. • Evaluation de l'association entre la présence de TLS et le risque de rechute post-opératoire, selon la classification ATA. • Evaluation de l'association entre la présence de TLS et la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). • Evaluer la réponse tumorale à 1 an. <p><u>Population non opérée</u> Description des facteurs clinico-pathologiques et de la survie de cette population.</p>

Schéma de l'étude	Etude rétrospective monocentrique sur dossiers hospitaliers
Randomisation et groupes de traitement	Non applicable
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient \geq 18 ans 2. Cancer thyroïdien diagnostiqué (tout type histologique de souche vésiculaire) 3. Examen anatomo-pathologique contributif 4. Blocs FFPE disponibles (IB ou hors centre) avec matériel tumoral restant suffisant pour analyse immunohistochimique complémentaire 5. Diagnostic effectué entre le 01 janvier 2010 et le 30 septembre 2022
Critères de non-inclusion	Absence de prélèvement disponible
Plan de traitement et déroulement de l'étude	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle les patients ont été opérés pour thyroïdectomie et/ou suivis à l'institut Bergonié.</p> <p>Le matériel tumoral sur la biopsie diagnostique et/ou pièce opératoire a été conservé (archivage local ou en laboratoire extérieur) et servira à l'évaluation de la présence de TLS.</p> <p>La réponse au traitement sera recueillie à 3 mois post-traitement initial et le statut vital des patients sera suivi au plus près du 31/12/2022 (date de point).</p>
Critères de jugement	<p><u>Critère de jugement principal</u></p> <p>⇒ Pour chaque patient, la présence de TLS est évaluée (présence / absence).</p> <p>⇒ La réponse tumorale est évaluée à 3 mois et décrite selon les modalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Réponse complète, ○ Réponse biochimique incomplète (Tg >1), ○ Réponse structurelle incomplète, ○ Réponse indéterminée (Tg détectable <1 ; ATG stable ou en diminution), ○ Réponse non évaluée / inconnue. <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le type histologique est évalué à partir de la pièce opératoire et décrit selon les modalités suivantes : carcinome papillaire, carcinome folliculaire, carcinome folliculaire non invasif, carcinome peu différencié, carcinome anaplasique. • L'absence/présence d'embolies vasculaires est établie à partir de la pièce opératoire. • Le stade pT (1 à 4b) pourra être analysé selon les regroupements suivants : pT1T2 vs pT3T4. • Le stade pN (pN0 vs pN1). • Le risque de rechute post-opératoire est défini selon la classification ATA (voir rationnel) : faible, intermédiaire, élevé. • La SSP est définie par le délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de première progression, ou de décès. • La SG est définie par le délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de décès. • La réponse tumorale à 1 an sera évaluée selon les mêmes critères qu'à 3 mois
Considérations statistiques	<p><u>Nombre de sujets</u></p> <p>Nombre de sujets : chaque année, on estime qu'environ 50 à 80 patients suspects de cancer thyroïdien (tout type histologique de souche vésiculaire) sont opérés pour thyroïdectomie à l'institut Bergonié. Avec une période d'inclusion de 2010 à 2022 pour cette étude, et compte tenu des critères d'éligibilité, on estime qu'environ 300 sujets seront inclus dans ces analyses.</p>

Analyses statistiques

- Des analyses descriptives seront réalisées sur les critères de jugement principal et secondaires. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites à partir de statistiques descriptives (moyenne et écart-type, ou, valeurs extrêmes, quartile et médiane).
- Les associations entre le statut TLS et la réponse tumorale et les différentes variables clinico-pathologiques seront estimées à partir de test du chi-2 ou de tests non-paramétriques en cas de faibles effectifs. Des analyses multivariées (modèles logistiques) pourront être réalisées en cas d'effectifs suffisants.
- Les associations entre le statut TLS et la réponse tumorale et les différentes variables clinico-pathologiques seront estimées à partir de test du chi-2 ou de tests non-paramétriques en cas de faibles effectifs. Des analyses multivariées (modèles logistiques) pourront être réalisées en cas d'effectifs suffisants.
- Les associations entre le statut TLS et les SSP/SG seront décrites à partir de courbes de survie (Kaplan-Meier) et du test du logrank. Des analyses multivariées (modèles de Cox) pourront être réalisées en cas d'effectifs suffisants.