

Table ronde: Classification de Bethesda

Qu'attendre de l'avenir?

Dr Stéphane Bardet
Centre François Baclesse - Caen

19 mars 2015
GRT - Paris

- Les nodules thyroïdiens sont fréquents (30-50% chez l'adulte)

- 2 questions cliniques :

- nodule fonctionnel (autonomisé)?

TSH
scintigraphie
 $^{99m}\text{Tc}/^{123}\text{I}$

- nodule malin?



Cytoponction
(FNA)

Moins de 5% des nodules sont malins

Cytologie

- Non diagnostique (3-20%)
- Benigne (40-60%)
- Maligne (<5%)
- Indéterminée (15-30%)



Chirurgie

Classification de Bethesda

Table II. Proposed Thyroid FNA Classification Scheme

<i>Proposed categories</i>	<i>Alternate category (s) terms^a</i>	<i>Risk of malignancy^b</i>
Benign		<1%
Follicular lesion of undetermined significance	Atypia of undetermined significance R/O neoplasm Atypical follicular lesion Cellular follicular lesion	5–10%
Neoplasm	Suspicious for neoplasm	20–30%
• Follicular neoplasm	• Suspicious for follicular neoplasm	
• Hurthle cell neoplasm	• Suspicious for Hurthle cell neoplasm	
Suspicious for malignancy		50–75%
Malignant		100%
Nondiagnostic	Unsatisfactory	

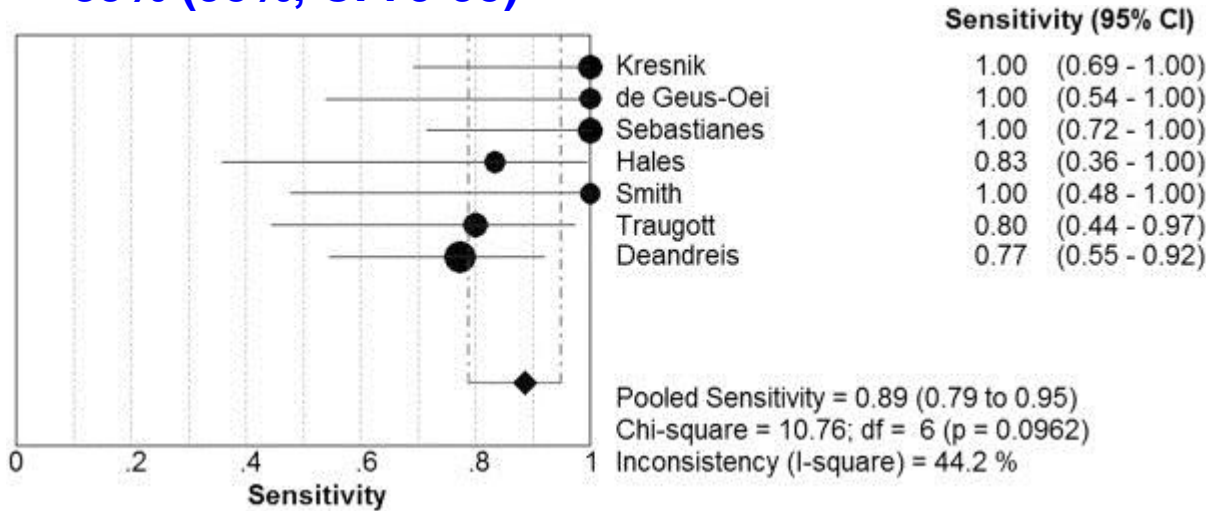
^aBased on NCI Thyroid FNA website responses/discussions.

^bData collected from literature.^{29,32,48,55,56}

- L'imagerie
 - La TEP
 - L'élastographie
- Les marqueurs moléculaires
 - Recherche de mutations et réarrangements
 - Le profil d'expression génique (Gene Expression Classifier)
 - Etude du transcriptome
 - L'étude des miARN
 - Immunocytochimie

Valeur diagnostique de la TEP-FDG

89% (95%, CI 79-95)

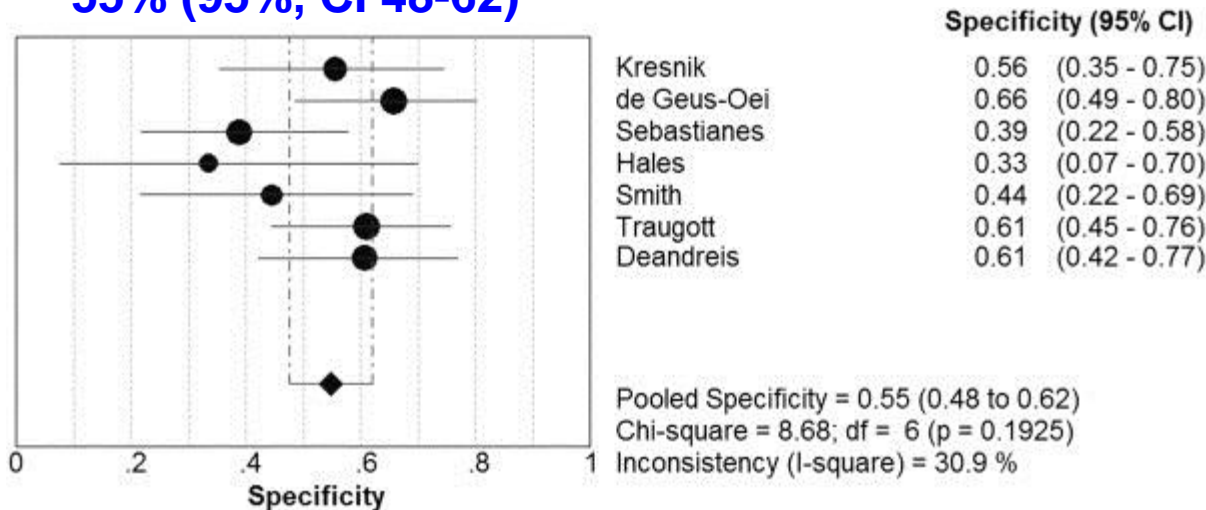


7 études

267 pts

Cyto indéterminée

55% (95%, CI 48-62)



**Prévalence cancer
26%**

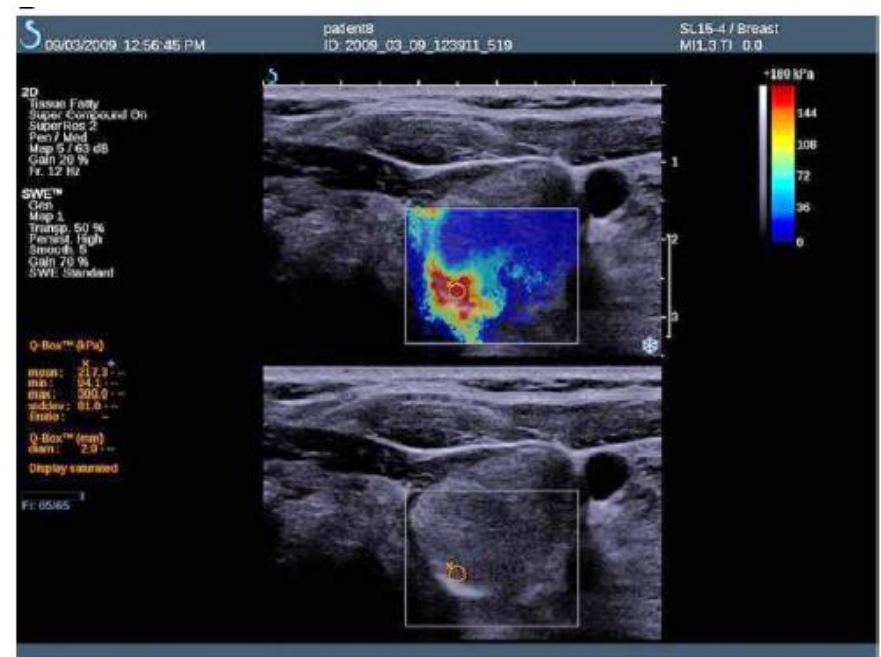
Elastographie par ondes de cisaillement ShearWave

Méthode d'élastographie quantitative, reproductible, et opérateur-indépendante



Bénin

Index d'élasticité= 20 kPa



Malin

Index d'élasticité= 217 kPa

Elastographie par ondes de cisaillement ShearWave

93 patients (79 opérés, 14 cytoponctionnés)



146 nodules (29 cancers, 117 bénins)

150 +/- 95 kPa (malin) vs 36 +/- 30 kPa (bénin) ($P < 0.001$)

	Se %	Sp %
US	52	97
SW (seuil 65kPa)	85	94
US + SW	81	97

Elastographie par ondes de cisaillement ShearWave

Table XVI. The diagnostic value of the SSE in the assessment of thyroid nodules

Author	Year	Cutoff value (kPa)	SE (%)	SP (%)	PPV	NPV
Sebag [97]	2010	65	85.2	93.9	92.3	-
Bathia [98]	2012	42.1	52.9	77.8	-	-
		34.5	76.9	71.1	-	-
Veyrieres [101]	2012	66	80	90.5	52.8	99.3
Carneiro [104]	2013	34.5	77	71	-	-
	2013	42.1	53	78	-	-
Kim [102]	2013	62	66.6	71.6	40.6	85.7
Park [103]	2014	85	43.6-54.4	71.1-87.7	88-93.8	-

SE – sensitivity, SP – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value

34 - 85

Se
44 – 85%

Sp
71 – 94%

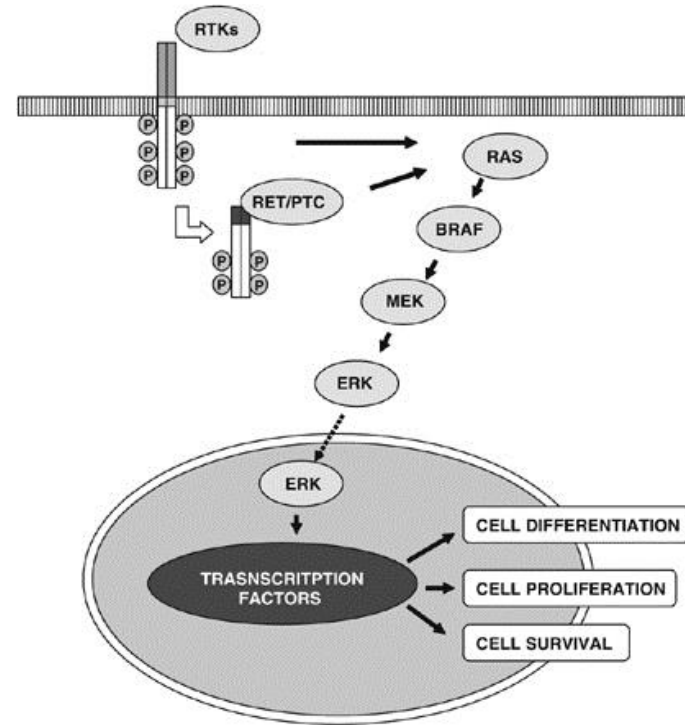
Analyse moléculaire

Mutations somatiques

- *BRAF*
- *HRAS, NRAS, KRAS*

Réarrangements géniques :

- *RET/PTC (1,3)*
- *PAX8/PPAR γ*



	<i>BRAF</i>	<i>RAS</i>	<i>RET/PTC</i>	<i>PAX8/PPARγ</i>
Papillaire	50%	10-20%	10-20%	0%
Folliculaire	0%	40%	0%	30%

60 à 70% des cancers thyroïdiens ont une anomalie moléculaire

Adapted from Ferraz et al, JCEM 2011

	Nikiforov. JCEM 2009	Moses. World J Surg 2010	Ohori. Cancer Cytopath 2010	Cantara. JCEM 2010
Indeterminate cytology (n)	52	110	117 (all <i>FLUS</i>)	41
Mutations	15 (29%) BRAF : 7 KRAS : 5 RET/PTC : 2 PAX8/PPAR γ : 1	12 (11%) BRAF : 3 NRAS : 8 RET/PTC : 1	12 (10%) BRAF : 3 NRAS : 7 HRAS : 1 PAX8/PPAR γ : 1	7 (17%) BRAF : 2 KRAS : 3 RET/PTC : 2
Pathology	Cancer, 21 (40%) PTC : 17 FTC : 4 Benign, 31	Cancer, 29 (26%) PTC : 19 FTC : 8 HCC: 2 Benign, 81	Cancer, 20 (17%) PTC : 20 Benign, 97	Cancer, 7 (17%) PTC : 7 Benign, 34
False-Positives (n)	0	4	0	1
False-Negatives (n)	6	21	8	1
Sensitivity (%)	71	38	60	86
Specificity (%)	100	95	100	97

Mean Sensitivity= 64 % ---- Mean Specificity=98 %

Impact of molecular analysis on the determination of cancer risk in indeterminate samples.

	Nikiforov JCEM, 2011 Overall indeterminate cytology (n=513)
Cytological analysis only	24%
One mutation	89%
No mutation	11%

Highly Accurate Diagnosis of Cancer in Thyroid Nodules With Follicular Neoplasm/Suspicious for a Follicular Neoplasm Cytology by ThyroSeq v2 Next-Generation Sequencing Assay

Nikiforov YE, Cancer, 2014

TABLE 1. Molecular Alterations Detected in Fine-Needle Aspiration Samples and Associated Cancer Risk

Alteration	No. of Samples			
	Positive	Unique Diagnostic Events	Cancer Identified at Surgery (Cancer Risk, %)	Negative Because of Low Level
Point mutations				
<i>NRAS</i>	16	13	13 (81)	2
<i>KRAS</i>	6	6	5 (83)	4
<i>HRAS</i>	2	2	2 (100)	0
→ <i>TERT</i>	4	2	4 (100)	0
<i>TSHR</i>	3	3	1 (33)	1
<i>BRAF</i> V600E	1	1	1 (100)	0
<i>BRAF</i> K601E	1	1	0 (0)	0
→ <i>TP53</i>	1	0	1 (100)	0
→ <i>PIK3CA</i>	1	0	1 (100)	0
Gene fusions				
<i>THADA</i>	5	5	5 (100)	0
<i>PPARG</i>	4	4	4 (100)	0
→ <i>NTRK3</i>	2	2	2 (100)	0

Overall test performance

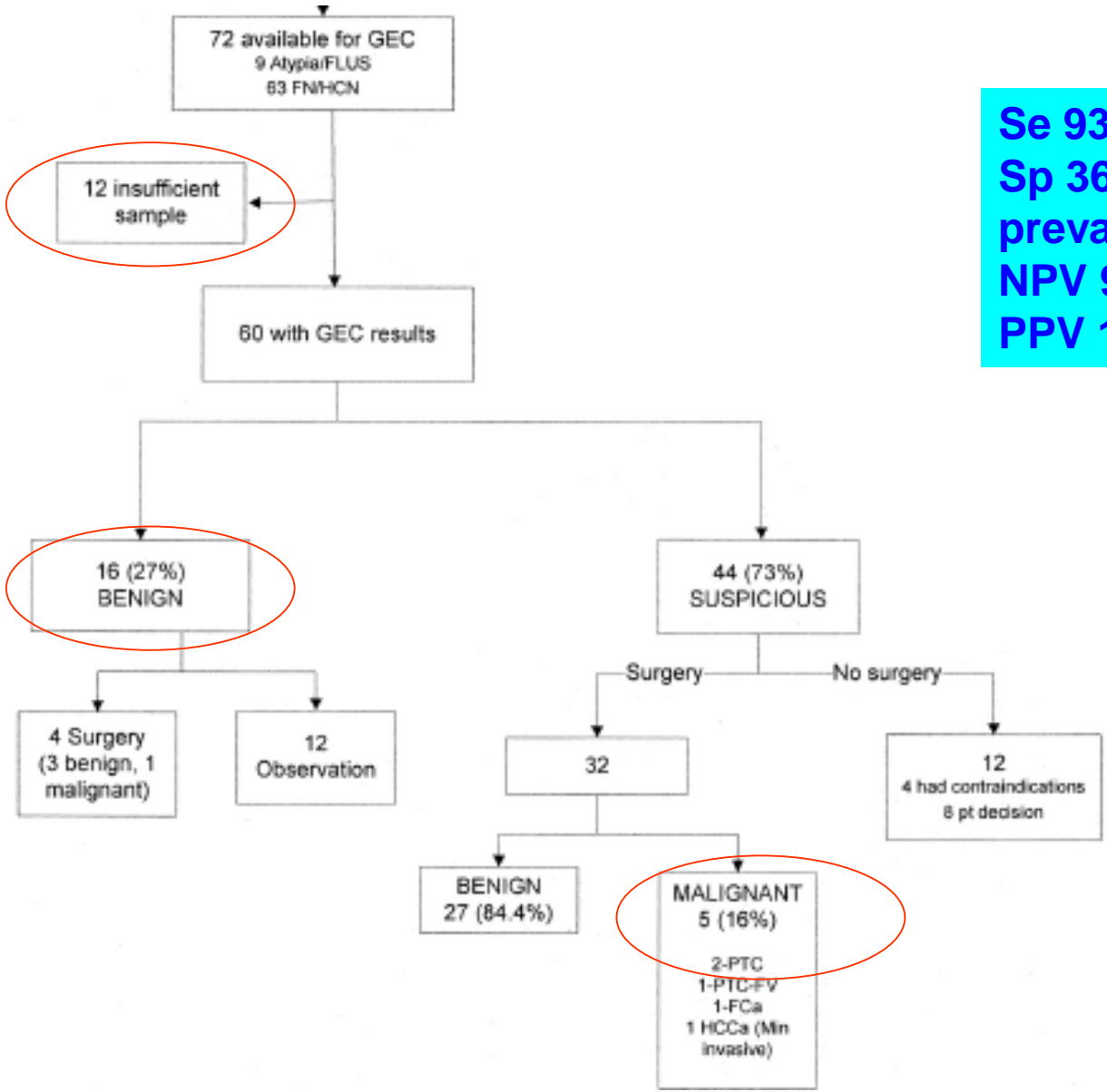
Sensitivity	90% (CI: 80-99%)
Specificity	93% (CI: 88-98%)
PPV	83% (CI: 72-95%)
NPV	96% (CI: 92-95%)
Accuracy	92% (CI: 88-97%)

Gene expression classifier (GEC)

Alexander et al. NEJM, 2012

- GEC: diagnostic test that measures the expression of 167 genes (Chudova, JCEM,2010)
- A 19-month, prospective, multicenter, validation study on 49 sites, 3789 pts, and 4812 FNA from nodules ≥ 1 cm including 577 indeterminate aspirates (of whom 413 were operated on)
- GEC was tested on 265 indeterminate nodules including 85 malignant ones (32%)
- GEC correctly identified 78 of the 85 malignant nodules
 - **Sensitivity 92% (95% CI, 84 - 97%)**
 - **Specificity 52% (95% CI, 44 - 59%)**
- GEC has a **95% NPV in FLUS, 94% in FHCCN** and **85% in SFM**
- 7 false-negative GEC results including 6 with paucity of thyroid follicular cells in FNA

(Alexander 2012)



Se 93% (vs 90%)
Sp 36% (vs 52%)
prevalence K=12% (vs 24%)
NPV 94% (vs 94%)
PPV 16% (vs 37%)

Transcriptome, miRNA, Immunocytochimie

- Etude du transcriptome

Développer une signature moléculaire en analysant le niveau d'expression des gènes sur l'ensemble des ARNm d'une cellule ou d'un tissu qui compose le transcriptome (études en cours)

- Etude des miRNA

Les miARN, petits ARN non-codants endogènes capables de réguler l'expression génique et jouant un rôle clé dans la carcinogenèse.

*Mazeh, Thyroid, 2011; Lassalle, Endocr Relat Cancer, 2011;
Shen, Thyroid, 2012; Guillotin, JCEM, 2013
Keutgen, Clin Cancer Res, 2012*

- Les techniques immunocytochimiques

Galectin 3. *Bartolazzi, Lancet oncol 2008*

HBME1. *Fadda, EJE, 2011*

Le protocole SWEETMAC

**Intérêt diagnostique de l'analyse
moléculaire cytologique (AMC) et de
l'élastographie par ondes de
cisaillement ShearWave (SWE) chez
les patients porteurs d'un nodule
thyroïdien à cytologie indéterminée :
Etude de faisabilité**

PROMOTEUR

Centre François Baclesse
3 avenue du Général Harris
14076 CAEN cedex 5
Tél. : 02 31 45 50 50 – Fax : 02 31 45 51 58

**INVESTIGATEURS
COORDONNATEURS**

Dr Stéphane BARDET
Centre François Baclesse Caen

Pr Laurence LEENHARDT
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière - Paris

Indication d'une chirurgie chez un patient ayant un nodule à cytologie indéterminée (CI)

Consentement éclairé

Envoi des lames de cytologie pour relecture centralisée

Confirmation de la cytologie indéterminée (CI)

Inclusion du patient dans le protocole SWEETMAC

Seront faits dans un même temps

- Echographie cervicale classique
- Examen élastographique ShearWave (SWE)*
- Cytoponction échoguidée pour Analyse Moléculaire Cytologique (AMC)**

tumorothèque

tumorothèque

Chirurgie thyroïdienne

Examen histologique de la pièce opératoire

120 patients
18 mois

Etudes ancillaires

- Etude de la reproductibilité des mesures élastographiques et traitement du signal élastographique
- Evaluation des microARN (miRNA)
- Détermination d'une signature moléculaire par transcriptome (DIAXHONIT)



Yvonne Guégan (1915-2005)