



HAL
open science

Tuthybrain : étude multicentrique portant sur les facteurs pronostiques et l'impact clinique de l'atteinte métastatique cérébrale des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode

Clémence Sage

► To cite this version:

Clémence Sage. Tuthybrain : étude multicentrique portant sur les facteurs pronostiques et l'impact clinique de l'atteinte métastatique cérébrale des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode. Médecine humaine et pathologie. 2025. dumas-05546990

HAL Id: dumas-05546990

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05546990v1>

Submitted on 11 Mar 2026

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2025

**TUTHYBRAIN : PROGNOSTIC FACTORS AND OUTCOMES OF BRAIN
METASTASES IN RADIOACTIVE IODINE - REFRACTORY DIFFERENTIATED
THYROID CANCER: A MULTICENTER COHORT STUDY**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ONCOLOGIE, OPTION : ONCOLOGIE MÉDICALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 05/09/2025

Par Mme Clémence SAGE

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Camille VERRY

Membres :

M. le Pr Mathieu LARAMAS (directeur de thèse)

Mme le Dr Emmanuelle JACQUET

Mme le Dr Marie MULLER

Mme le Dr Livia LAMARTINA

M. le Dr Julien HADOUX

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PR	ADAM Jean-François	Constituants élémentaires
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CARRAS Sylvain	Hématologie ; transfusion
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CHABARDÉS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	DE LEIRIS Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH émérite	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DESSEAUVÉ David	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDÉ-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
MCU-PH	GALLOUCHE Meghann	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAUSS Tobias	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
PU-PH	GHELFI Julien	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
MCU-PH	JACQUET Emmanuelle	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUBE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCF	KECHICHIAN Amélie	Sciences de la rééducation et de réadaptation
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCF Ass.MG	MAURIN Damien	Médecine Générale
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophthalmologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRÉ Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	ROBERT Marie-Gladys	Parasitologie et mycologie
MCU-PH	ROMAND Xavier	Rhumatologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean-Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROTH Gaël	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THÉVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH émérite	ZAOUI Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Au **Professeur Camille VERRY**, je te remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Ton parcours et ton intérêt scientifique font que te compter parmi les universitaires en oncologie à Grenoble est une véritable chance. Ton expertise et ton engagement en recherche apporteront une dimension précieuse à ce travail. Sois assuré de mon profond respect.

Au **Professeur Mathieu LARAMAS**, je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour ta confiance ainsi que ton soutien tout au long de ce projet. Ta rigueur et ton expérience ont été primordiales pour m'accompagner dans ce travail. Merci également pour la formation précieuse durant mon internat et la transmission de tes connaissances. J'espère sincèrement t'avoir rendu un peu de ce que tu m'as apporté dans ce sujet. Sois assuré de mon profond respect.

À la **Docteure Emmanuelle JACQUET**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci d'être un exemple de passion et de patience. Je te suis également reconnaissante pour ta bienveillance et tes enseignements tout au long de mon internat. Ton engagement sans faille dans ton travail est admirable. J'espère être à la hauteur de cet exemple. Sois assurée de mon profond respect.

À la **Docteure Marie MULLER**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ton implication et ton aide précieuse au démarrage de ce projet. Ton engagement auprès des patients et au sein du réseau TUTHYREF rend ton regard sur ce sujet particulièrement important pour moi. Sois assurée de mon profond respect.

À la **Docteure Livia LAMARTINA**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Je vous remercie pour les nombreux conseils et idées partagés lors de l'élaboration de ce projet. Soyez assurée de mon profond respect.

Au **Docteur Julien HADOUX**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Merci également pour l'accueil chaleureux au sein du réseau TUTHYREF et pour votre disponibilité tout au long de la réalisation de ce projet. Soyez assuré de mon profond respect.

Aux membres du réseau TUTHYREF,

Aux médecins et équipes des différents centres impliqués dans cette étude,

À **Alfonso Sagnella, Benjamin Houot, Nikolay Synkov, Isabelle Borget** et **Katty Malekzadeh,**

Aux **Attachés de Recherche Clinique** ayant participé à la collecte des données,

À l'équipe d'endocrinologie du CHU, à **Laure Nasse** et à **Vincent Semerano**, pour m'avoir guidée lors de mes premiers pas dans le recueil de données,

À **Françoise Borzon-Chazot** et à **Hélène Lasolle**, à **Armelle Delahaye**, à **Awa Sarr** et à **Farida Smail**, du service d'endocrinologie des Hôpitaux Civils de Lyon, pour leur accueil et leur disponibilité, qui m'ont permis de réaliser le recueil dans leur centre,

À **Romain Varnier** et à **Thibault Gauduchon**, du Centre Léon Bérard, pour leur accueil et leur aide précieuse dans la réalisation du recueil au sein de leur service,

À **Alexandre Bellier** et **Marvin Jacquet** pour leur temps et aide précieuse dans ce travail.

À toutes les équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler,

Au service d'oncologie médicale du CHU de Grenoble, à **Mireille** pour votre accueil et vos encouragements au début de mon internat. À **Coralie** pour ta gentillesse et ton sourire réconfortant. À **Cristina** pour tes attentions en HDJ. À **Julien** pour tes habituelles soirées bulleuses et tes corrections en rouge. À **Laure** pour les papotages en HDJ et ton rire. À **Natacha** et à **Claudine** pour cette incroyable équipe du Pays Voironnais avec qui je n'ai que trop peu travaillée. À **Orlane** pour avoir été une super assistante durant mes quelques semaines de retour au 6ème C, pour ton exemple d'empathie et ton écoute. À **Delphine**, merci de m'avoir épaulée durant mon premier semestre d'oncologie, merci pour ta pédagogie.

Merci à toute l'équipe d'infirmier(e)s et aide-soignant(e)s du service, à **Anissa** et ses complices pour mon premier départ du 6ème C, à **Valentine** que je repère toujours au bout du couloir, pleine d'énergie et de courage : tu déchires tout ! À **Cassandra**, merci pour ton entièreté, ton optimisme et ta patience. À **Adeline** pour ton sourire précieux depuis mes premiers pas de bébé interne. À **Lisa Marie, Rayane, Julie** avec qui c'est toujours un vrai plaisir de travailler. À toutes celles (et ceux) que je n'ai pas cité(e)s merci pour votre énergie et votre travail. J'ai hâte de revenir travailler à vos côtés. À **Catherine** qui trouve toujours une bonne idée à venir partager. À **Nathalie**, et à **Chrystelle** qui font que ce service est réglé comme une horloge. À **Fabrice** pour ces instants de discussions et chansons les vendredis après-midi. À **Elodie D**, merci pour ta bienveillance et disponibilité, même un vendredi soir pour un RAD !

À l'incroyable équipe de l'HDJ où j'ai adoré travailler pendant un an à vos côtés. Hâte de vous retrouver. À **Sarah**, merci pour tes boucles d'oreilles toujours incroyables, nos fous rires et nos karaokés improvisés de bureau à bureau ! À **Marine**, pour avoir su adoucir nos journées avec tes gâteaux et ta présence, et à **Marie-Jo**, pour ta folle énergie ... et cette fameuse photo que l'on n'oubliera jamais !

Au secrétariat d'onco-hématologie, à **Florence** pour ta patience apaisante, à **Mayo** pour ton regard bienveillant et tes chats, à **Andra** pour ta présence rassurante, à **Angélique** pour ton

humour mordant et les minutes infos, à **Auréli**e pour ton énergie, et à **Cécile** pour ta gentillesse. Merci pour votre disponibilité durant ces années d'internat.

Au service de radiothérapie, aux médecins, **Rym, Julie, Jean Baptiste, Isabelle, Caroline, Carole, Andréa, Alexandre**, pour m'avoir fait découvrir le monde de la radiothérapie. Aux **manips** que je ne peux pas tous citer ici, continuez à sursolliciter et fatiguer Alexis en journée, mes soirées n'en seront qu'un peu plus paisibles ! À **Fleur**, pour ta générosité et ta disponibilité. À **Amandine** pour ton honnêteté et tes conseils lors de ce semestre, merci aussi pour tes invitations à tes pool-party, toujours partante pour ce genre d'évènement ! À **Nadia** pour ta gentillesse, à **Marie No** pour ta bienveillance. À **Christophe** et **Sylvain** pour ces discussions à refaire le monde.

À **Nadine, Stéphanie, Nathalie**, et **Anne** pour vos attentions et vos sourires.

Au service d'hématologie du 5^{ème} B, à **Lysiane**, un peu notre maman à tous, pour ton écoute attentive et ton self contrôle, je relativise beaucoup plus sur des résultats de kaliémie depuis mes visites avec toi. À **Remy** pour tes blagues parfois limites, à **Fabien** pour avoir été d'une très grande aide durant ce semestre. À **Albane** pour ta gentillesse. Et enfin, merci à **Lucile**, merci pour m'avoir montré ce qu'il faut être ; pour toutes ces rigolades et petits-déjeuners post garde, pour ta pédagogie sans limite comprenant mimes et schémas à tout va, ces moments karaoké/petits pas de danse lors des visites, pour ta disponibilité lors de mes remises en question et pour discuter d'avenir. Merci de m'avoir aussi transmis tes jolies phrases fleuries. Tu es un médecin formidable, remplie d'empathie. J'espère être à la hauteur de tout ce que tu m'auras transmis. Soigne la princesse qui est en toi, pas le crapaud. Aux infirmières et aides-soignant(e)s, merci pour vos sourires et tous ces petits moments qui rendent les journées plus légères.

Au service de maladies infectieuses et tropicales, merci pour la richesse des connaissances infectiologiques transmises avec rigueur et passion. J'essaierai de semer à mon tour quelques-unes de ces graines précieuses.

Au service d'anatomie et cytopathologie, merci pour votre accueil attentif et vos enseignements durant ce semestre.

Au service de Soins Palliatifs, merci de m'avoir montré que oui, c'est possible. À **Cécile O**, quelle médecin incroyable tu es ! Merci pour ton humanité et tes mots, toujours au bon moment. À **Stéphane** pour ton savoir, je n'oublierai pas les légendaires piliers des soins pal, sans oublier les règles du Barbu ! À **Karine** pour ta douceur et tes petites astuces écolos glissées avec le sourire, à **Sophie** pour ta sérénité apaisante et ta discrétion pleine de présence. À **Kévin** même si ce n'a été que pour quelques jours de collaboration. À **Pierre-Antoine** pour les discussions riches et questionnement de prises en charge, à **Cécile B** pour tes conseils. À **Raphaëlle**, pour ton engagement dans notre formation et pour tes blagues.

À toute l'équipe d'infirmier(e)s, d'aide-soignant(e)s, de kiné, de psy, d'assistante sociale, pour votre humanité et votre joie. Petit mot spécial pour ma **Virg'** merci pour ton énergie pétillante et nos interventions en binôme à l'équipe mobile : des moments que je n'oublierai pas de sitôt.

Au service d'oncologie de l'Institut Daniel Hollard, à **Elise** et à **Camille**, pour votre bienveillance et votre pédagogie, à **Hélène** et à **Laurie** pour l'accueil et votre présence. À **Mathilde**, **Eve**, **Valentine**, **Jerôme**, **Iléana**, **Cécile**, **Sandrine**, **Sara** et **Prune**, merci pour l'accueil si naturel et votre intégration immédiate dans l'équipe. Mention spéciale aux gagnants de Toque Chef. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce semestre : vous m'avez vue grandir, un peu plus, en oncologue. Un grand merci également aux secrétaires médicales pour votre travail, votre patience et vos sourires au quotidien, ainsi qu'aux infirmières et aides-soignantes, pour votre bienveillance.

À mes co-internes

À **Élodie** et **Albane**, que j'ai assaillies de question durant mes stages.

À mes co-internes d'infectiologie, à **Clémence**, pour les CRH en retard, les épistaxis tardives, je te souhaite le meilleur. À **Paul Albin**, le spécialiste de l'arbre décisionnel, à **Cindy**, **Antoine** et **Zak** pour les repas rapides à l'internat ou avec un sandwich au relais H.

À mes co-internes des soins palliatifs, à **Clémence** pour ta douceur et à **Jeanne** pour ton humour, merci d'avoir rendu ce semestre exceptionnel !

Aux co-internes d'HDJ croisés dans les couloirs entre deux consultations : **Pauline D.**, **Samy**, **Maxime** et **Nicolas**.

À mes co-internes d'anapath, à **Noélie**, **Maxence**, **Aurélien**, **Anouk**, **Seda**, **Bérénice**, **Jérémie**, **Rami**, **Maureen** et **Nicolas** pour toutes leurs connaissances et aide dans ce monde qui m'était inconnu, et aussi -un peu- pour m'avoir appris l'heure d'ouverture de l'internat.

Aux Dr **Pauline K** et **Pauline G**, merci pour ce semestre de folie au sous-sol, vous étiez mes rayons de soleil. Entre recherche d'appartement, problématiques capillaires et rédaction de thèse, ces 6 mois intenses resteront gravés.

À **Bénédicte**, **Diane**, **Yanis** et **Léa** merci pour l'accueil et le soutien au début de mon internat.

À **Louis**, pour nous avoir fait découvrir un peu de ta vie dans le Sud, et à Jéromine pour m'avoir aidé à tenir les chandelles lors de nos repas tous les quatre. À **Pauline F**, toujours en activité quelque part : en train de skier ou sur un terrain de volley, merci pour ton sourire. À **Lou**, pour ta fraîcheur et tes petites mimiques pleines de tendresse. À **Léo**, pour ton énergie solaire et lumineuse, ton entièreté et ton amour de l'amour, merci aussi pour ta fameuse liste de lieux culinaires à découvrir. À **Soline**, pour ces quelques semaines partagées au 6è et à tes moments de folie à nous appeler Paps et Mams. À **Achim** pour ta bonne humeur, hâte de te découvrir davantage au fil de ton internat. À **Stefan** pour ton franc parlé responsable de ce fou rire en voiture qui a presque valu des points à Alexis. Je vous souhaite à tous d'être épanouis dans notre belle spécialité.

À **Marie**, qui est presque devenue oncologue médicale durant ce semestre. Merci pour ta disponibilité, pour ces moments consacrés à parler de tout et de rien. J'ai adoré nos sessions discussions même si on avait rarement le temps de prolonger. J'ai de la chance d'avoir partagé ces quelques mois avec toi. Sache que tu es un superbe médecin, n'en doute jamais.

À **Enora**, mon binôme depuis le début, merci d'avoir choisi Grenoble, je n'aurais pas pu rêver mieux comme alliée pendant ces années. Merci d'être toi, toujours souriante et partante quel que soit le projet. Merci pour ta joie de vivre et tes blagues, un peu moins pour tes musiques. Merci de rester quand même une cagole du sud. J'ai adoré travailler à tes côtés durant ces 6 mois. Je suis heureuse de continuer l'année prochaine. Tu es une personne et un médecin formidable. J'espère que nos années de travail partagées seront encore nombreuses. En tout cas, tu es devenue bien plus qu'une simple co-interne, j'espère que les liens tissés ensemble résisteront au temps !

À mes amis,

À mes amies de toujours, à **Nelly**, pour ta délicatesse, ton humour et tes jeux de mots. À **Lou**, pour les soirées #kitch au Cap ou chez toi, à **Alexia**, pour tous ces bons moments partagés, notamment nos virées voironnaises. À **Marine**, notre mam's chanteuse, pour ta douceur et tes vocaux qui peuvent durer 3 heures. À **Estelle**, pour ta gentillesse légendaire, pour ton côté râleur mais surtout ton grand cœur.

Merci pour tous les souvenirs que nous avons créés. Je suis heureuse de partager ce moment avec vous, et j'ai hâte de vivre, toutes ensemble, les prochaines grandes étapes de nos vies.

Aux amis de toujours d'Alexis, les frères : à **Tom** pour ton sens de recevoir et ta peur de manquer, à **Axel/Bubu** pour m'avoir acceptée ... même sans saucisson, à **Josselin** pour ces soirées mémorables à Lorette, à **Léo** pour tes banquets d'exception et tes rires contagieux, à **Romain** pour ta présence précieuse à nos côtés, pour ton humour et pour cette virée parisienne d'adultes *presque* responsables, à **Tanguy** pour ta « discrétion » notamment en Malaisie avec le bob-vache pour rentrer dans le dernier appart'.

Merci pour l'exemple d'amitié. Merci pour votre soutien depuis le départ. Merci de m'avoir accepté dans la bande des Criellois. À **Julien, Bapt** et **Scan**, qui êtes nés quelques kilomètres plus loin ... vous comptez tout autant pour Alexis et moi.

À **Léa** pour ton art de recevoir, ta capacité à prendre soin des gens qui t'entourent avec tant de douceur et ton sens du partage, à **Clémence** pour tes compétences de cuisinière influenceuse, ton talent au blind-test et ta bonne humeur contagieuse, et à **Anne** pour ta compréhension et ton attention, c'est bientôt à ton tour de briller. A **Carolina**, pour ton sourire contagieux, ton énergie de feu et tes tequilas ! Les filles, merci de chanter du Céline presque aussi bien qu'elle. Merci pour votre présence et votre soutien, aussi durant les St Martin. Merci pour toutes ces soirées partagées, de l'élection de Miss, à bientôt le concert de Lorie. Les frères, vous êtes bien plus que des amis, vous êtes la famille.

À **Mélina** et **Alissia**, merci pour ces années d'externat à vos côtés, entre rires et larmes, les vacances sous le soleil de la Sardaigne, ou au sommet des 2 Alpes en raquette ou en rando ! Merci d'avoir rempli ces années de fous rires, de joie et surtout, d'une belle amitié.

À la famille d'Alexis,

À **Mélanie** et **Gautier**, merci pour les moments et repas partagés, votre présence à nos côtés est une chance.

À **Claude** et **Annie**, merci pour votre générosité simple et réconfortante. Merci pour vos conseils techniques et ces moments de rires.

À **Laurent**, **Christine**, **Adèle** et **Chloé**, pour le compte à rebours toujours précis, et pour avoir exprimé autant d'enthousiasme à l'idée de m'accompagner en ce jour si important.

À **Joelle**, pour avoir suivi nos parcours avec attention. Merci pour les discussions toujours enrichissantes.

À **Charlène** et **Nico**, pour votre présence en ce jour important.

À **Danielle** et **Paul** pour les invitations à Vinay et discussions parfois animées.

À **Sylvie**, pour nos échanges sincères.

À **Laurie**, **Julien** et **Marceau**, pour votre énergie et élan de joie pour partager ce moment.

À **Florence**, **Denis**, **Juju** et **Agnès**, pour les parties de Mōlkky et votre bonne humeur.

À **Magalie** et **Pascal**, merci de m'avoir accueillie avec autant de bienveillance. En rencontrant Alexis, j'aurais pu me douter que j'allais avoir la chance d'avoir des beaux-parents formidables ... mais pas de devoir rivaliser avec les toutous pour obtenir une place sur le canapé ! Merci pour les multiples attentions culinaires, merci pour votre soutien et vos encouragements depuis ces années.

À ma famille

À **Béné**, la meilleure marraine, je n'aurais pas pu rêver mieux ! Merci de m'avoir fait découvrir ma passion pour la gastronomie japonaise. Merci pour les vacances au soleil, les séances maquillages, moins merci pour les photos dossiers. Merci pour ta présence chaleureuse et ton soutien depuis toute petite et d'être présente à toutes les étapes importantes de ma vie.

À mes tontons et tatas, que je n'appelle jamais comme ça, merci pour votre soutien, merci de créer ces moments en famille que j'apprécie tant. À **Fred** pour tes anecdotes sur maman, ton humour et ta fameuse blague « Docteur j'ai mal quand j'appuie là ». À **Bruno** pour tes tutos et tes sacrés coups de main de rénovations, à **Jérôme** le danseur pro qui organise les têtes de veaux et tes sacrés coups de marteau lors des rénovations. À **Sandrine**, pour les vacances à Neffes quand on était petits et pas seulement, à **Séverine** pour ton écoute et les framboises du jardin et merci à toi et Jérôme pour cette belle mission que vous m'avez confiée.

À **Mamie Berthe**, merci d'avoir créé et si bien géré la « *cantine des petits enfants* », un vrai bonheur. Merci à toi et Papy d'avoir toujours été aimants et présents, c'est grâce à vous que

notre famille rayonne. À **Papy Dédé**, merci de m'avoir montré que tu étais fier, à chaque étape. Je suis sûre qu'une petite larme se balade sur ta joue en nous voyant tous là. Tu as été et tu es, toujours là.

À **Mamie Eliane**, merci pour ta présence discrète, je sais que tes pensées sont toujours là. À **Papy Daniel**, ton empreinte vit à travers maman, dans ses silences et ce qu'elle transmet de toi. Je t'imagine souvent et je pense à toi.

À mes cousins et ma cousine '*Sage*', merci d'être aussi fous que moi dans cette famille. À **Thibault**, mon partenaire depuis mes premières parties de belote, et merci pour la limitation sonore. À **Maxence**, toujours partant pour organiser ou participer à une bouffe ou un apéro. À **Camille** pour ton rire plus fort que le mien (oui c'est possible). À **Antonin** pour ta curiosité et ton soutien et ce rôle de marraine que j'espère remplir de mieux en mieux chaque année. Continue d'être le jeune homme curieux que tu deviens. À **Emilien**, pour clore cette jolie tribu, qui entre deux éclats de rire, dévore la vie (et les supers pâtisseries qu'il concocte) !
À mon cousin et cousine '*Gentil*', à **Corentin** et **Ambre**, merci pour les rires, les discussions et débats partagés. Merci pour votre soutien dans cette dernière ligne droite.

À **Olive** et **Radka**, merci pour l'impression et la livraison à domicile des innombrables pages depuis ma première année. Merci de nous montrer, avec nos parents, ce bel exemple d'amitié, résistant aux années qui passent. Merci aussi de m'avoir accueillie à vos tables, lors de mes « Nouvel An studieux ».

À mes sœurs, merci pour votre soutien durant ces années, vos dessins, origamis ou petits mots doux accrochés sur mon bureau. Merci pour votre compréhension durant mes crises de folie pour décompresser, parfois avec tendresse, parfois en criant depuis l'autre pièce ... Je suis fière de vous, et heureuse de vous voir vous épanouir, de devenir qui vous êtes. Je vous aime. **À Garance**, ma Nanoune, toujours en train de rire ou manger, de courir ou dormir. Merci pour ta bonne humeur (sauf quand tu as faim), merci pour ton sourire, ta présence réconfortante. Merci d'être un rayon de soleil dans nos vies. Pierre ; veille sur elle, je te fais peut-être moins peur que Félice, mais méfie-toi quand même. **À Félice**, ma Lili, tu dis peu, mais quand tu dis ... tu ne passes pas par 4 chemins. Merci pour ta lumière, pour tous ces fous rires à ne plus pouvoir respirer. Merci pour les mises à jour sur toutes sortes de tendances. Merci d'être une bouffée d'air frais dans nos vies.

À mes parents, merci de m'avoir transmis ces valeurs essentielles : la persévérance, le respect et surtout l'amour. **Papa**, toi qui affrontes les éléments pour travailler dehors, ta détermination et ton courage m'ont appris ce que signifie la force de travail. Même si tu préfères te tenir à bonne distance des blouses blanches, merci d'avoir toujours été là, présent, discret mais d'une solidité incroyable. **Maman**, c'est un peu grâce à toi que je suis ici, à ma place, avec ce séjour qui a fait naître un déclic, une envie de suivre cette voie. Ta tendresse, ton empathie et ton parcours sont une source d'inspiration. Merci pour tes mots, toujours justes, et ton incroyable capacité à toujours tout porter.

Merci à vous, de nous avoir enveloppées toutes les trois, d'un amour inconditionnel. Merci pour votre soutien sans faille et votre patience depuis toujours. Merci pour les innombrables allers retours, ou les repas livrés ou à emporter. Merci d'avoir cru en moi, pour les "aller, ça va le faire" qui ont compté plus que vous ne l'imaginez. Avec toute ma reconnaissance que je ne saurai jamais formuler autrement qu'avec un immense merci. Je vous aime.

À Alexis, merci pour tout ce que tu m'apportes, depuis cette rencontre ... inattendue. Merci pour ton humour et tous ces fous rires, parfois déclenchés par un simple regard. Merci pour ces innombrables spectacles et démonstrations de talents : chanson, danse, one-man-show, comédie musicale ou cabaret ou plus récemment chanteur lyrique ! Merci pour cette vie à mille à l'heure. Merci d'être passionné et passionnant, dans tout ce que tu entreprends et construis. Je suis fière de toi, et de tes réussites. Merci pour ton amour, ta présence et ta façon d'être si attentionné, avec toutes les personnes qui t'entourent. Merci pour ta patience, ta sérénité et ton soutien indéfectible (surtout dans cette dernière ligne droite). J'espère réussir à te soutenir aussi bien que tu le fais pour moi. J'ai tellement hâte de poursuivre cette folle aventure à tes côtés, de découvrir le monde avec toi et de concrétiser tous nos futurs projets. Je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIÈRES.....	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
INTRODUCTION	17
1. Cancer de la thyroïde - généralités	17
1.1. Épidémiologie	17
1.2. Classification histologique	17
1.3. Mutations somatiques.....	18
2. Cancer différencié de la thyroïde métastatique.....	19
2.1. Traitements locaux.....	19
2.2. Traitements systémiques.....	20
2.2.1. Iode 131.....	20
2.2.2. Cancer différencié thyroïdien (CDT) réfractaire à l'iode	20
2.2.3. Traitements systémiques des patients atteints d'un CDT réfractaire	21
3. La localisation métastatique cérébrale	23
4. Le réseau ENDOCAN-TUTHYREF	24
5. TUTHYBRAIN	25
BIBLIOGRAPHIE.....	26
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	30
RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....	32
ARTICLE	34
Introduction.....	34
Materials and Methods.....	35
Results.....	37
Discussion.....	44
CONCLUSION	48
BIBLIOGRAPHIE.....	50
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CP : Carcinome papillaire

CDT : Carcinome différencié de la thyroïde

IEFV PTC : Invasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

NGS : Next-Generation Sequencing

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

RAI-R : Réfractaire à l'Iode Radioactif

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EI : Effet Indésirable

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group performance status

ENDOCAN-TUTHYREF : TUMeurs de la THYroïdes REFractaires

MC : Métastase Cérébrale

BM : Brain Metastasis

DTC : Differentiated Thyroid Carcinoma

RAI-R : Radioactive Iodine Refractory

TKIs : Tyrosine Kinase Inhibitors

WBRT : Whole Brain Radiotherapy

OS : Overall Survival

HR : Hazard Ratio

SRT : Stereotaxic Radiotherapy

INTRODUCTION

1. Cancer de la thyroïde - généralités

1.1. Épidémiologie

En 2023 en France métropolitaine, on estime à 7 684 le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde. L'âge moyen au diagnostic est de 58 ans, et les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes (représentant 73 % des nouveaux cas). Depuis les années 1970, l'incidence des cancers thyroïdiens était en constante augmentation, s'expliquant notamment par l'amélioration des techniques d'échographie. Cependant, en 2023, une inversion de cette tendance a été observée attribuable à la révision des recommandations visant à limiter le surdiagnostic. Cependant la mortalité liée à ces cancers est depuis 50 ans stable ¹.

1.2. Classification histologique

Les tumeurs thyroïdiennes peuvent dériver des cellules folliculaires ou des cellules C. La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mise à jour en 2022, permet de distinguer des tumeurs aux pronostics différents. Les tumeurs folliculaires sont les plus fréquentes (90%). Parmi elles, on distingue les tumeurs bénignes, les néoplasies à bas risque et les néoplasies malignes². Les tumeurs malignes d'origine folliculaires comprennent :

- Les carcinomes papillaires (CP), les plus fréquents des cancers thyroïdiens (> 80% des cas) définis par la présence d'architecture en forme de papilles et par des caractéristiques nucléaires : noyaux clarifiés, présentant des pseudo-inclusions. Il existe des sous types agressifs, souvent associés au caractère réfractaire des tumeurs : CP à cellules hautes, CP à cellules cylindrique ou CP à cellules en clous de tapissier.
- Les carcinomes folliculaires (appelés aussi vésiculaires), sans caractéristiques nucléaires papillaires, pouvant être encapsulés ou franchement invasifs.
- Les carcinomes papillaires de variante vésiculaire, encapsulé invasif (IEFV-PTC pour invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma), qui présentent des caractéristiques mixtes, à la frontière entre carcinome papillaire et folliculaire.
- Les carcinomes oncocytaires
- Les carcinomes de souche folliculaire de haut grade regroupant :

- Les carcinomes différenciés de haut grade, d'architecture papillaire, vésiculaire ou oncocytaire avec présence d'un critère de haut grade parmi : présence de nécrose ou ≥ 5 mitoses/2mm².
- Les carcinomes peu différenciés : sans caractéristique de noyaux papillaires, et au moins un des trois critères suivants : ≥ 3 mitoses/2mm² ou présence de nécrose ou convolutions nucléaires.
- Les carcinomes anaplasiques / indifférenciés (ces derniers ne feront pas l'objet de ce travail).

1.3. Mutations somatiques

Comme dans de nombreux autres domaines de la cancérologie, l'oncologie thyroïdienne bénéficie aujourd'hui largement des apports majeurs de la biologie moléculaire. Deux principales voies de signalisation cellulaire sont impliquées dans le développement des tumeurs thyroïdiennes : les voies MAPK et PI3K-AKT³.

La connaissance du profil moléculaire du cancer peut avoir des implications pronostiques et prédictives de résistance ou de réponse aux traitements et donc des implications thérapeutiques. La recherche d'altérations moléculaires lors de la prise en charge d'un cancer différencié de la thyroïde (CDT) par immunohistochimie ou par séquençage haut débit (NGS, Next-Generation Sequencing) est recommandée dès lors qu'un traitement systémique est envisagé⁴. Les principales altérations moléculaires sont résumées dans le Tableau 1.

Type de mutation	Fréquence dans les cancers thyroïdiens différenciés
Mutation BRAF V600E	40-65%
Mutation N, H, K, RAS	10-35%
Réarrangements RET	7-26%
Mutations du promoteur de TERT	10%
Fusion PAX8/PPRG	1-27%
Fusion NTRK	2-6%
Fusion ALK	<1%
Mutation TP53	1%

Tableau 1 : Fréquence des principales altérations moléculaires des carcinomes thyroïdiens différenciés.⁵

2. Cancer différencié de la thyroïde métastatique

L'apparition de métastases à distance survient chez moins de 10% des patients atteints d'un CDT. La moitié survient au cours de l'évolution, parfois des années après le diagnostic et la prise en charge initiale. Les taux de survie globale à 5 et 10 ans du diagnostic de métastases sont de 75% et 65% respectivement ⁶. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (environ 50% des cas) et osseuses (environ 25%) ⁷.

La prise en charge des cancers thyroïdiens est discutée collégalement en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en tenant compte notamment de l'âge, de l'état général du patient, de la tolérance potentielle au traitement, ainsi que des comorbidités éventuelles.

Une surveillance active peut être proposée dans une optique d'épargne thérapeutique, chez les patients présentant une maladie stable, non évolutive et asymptomatique.

En revanche, en cas de progression tumorale, de symptomatologie clinique, de charge tumorale importante ou de lésions à risque (localisations menaçantes), l'instauration d'un traitement est justifiée. ⁸

Lors de l'extension métastatique à distance, l'hormonothérapie par lévothyroxine peut être associée à des traitements locaux et systémiques. Le choix dépend notamment de la localisation et de la rapidité d'évolution des lésions.

2.1. Traitements locaux

Ils peuvent être utilisés pour la prise en charge des récurrences loco-régionales ou pour les lésions métastatiques à distance. Ces techniques peuvent être utilisées seules ou associées.

En présence de localisations osseuses, plusieurs approches peuvent être envisagées selon la localisation, le risque fracturaire, la symptomatologie et l'état général du patient. Les traitements possibles sont la thermoablation, la cimentoplastie, l'ostéosynthèse chirurgicale et la radiothérapie externe.

En cas de métastases hépatiques, les options thérapeutiques incluent la résection chirurgicale, la chimioembolisation, la radioembolisation, la thermoablation ainsi que la radiothérapie externe. Le choix de la méthode dépend du nombre et de la taille des lésions, de leur accessibilité, et de la fonction hépatique restante.

En cas d'atteinte cérébrale, la prise en charge repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie externe, conventionnelle ou stéréotaxique, en fonction du nombre de lésions, de leur taille, de leur localisation et de l'état neurologique du patient.

Ces techniques peuvent être utilisées seules dans les situations d'atteinte oligométastatique, ou en association avec un traitement systémique. Elles permettent alors de contrôler des foyers tumoraux évolutifs et de retarder l'escalade thérapeutique systémique. Certaines peuvent également être utilisées à visée palliative, dans le but de réduire les symptômes induits par la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

2.2. Traitements systémiques

2.2.1. Iode 131

Le traitement systémique de première intention est la radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131 ou irathérapie. Elle est proposée aux patients après thyroïdectomie totale et présente un double objectif : diagnostique (bilan d'extension) et thérapeutique (effet ablatif : destruction des éventuels résidus thyroïdiens normaux ; effet adjuvant et thérapeutique : destruction des éventuels foyers tumoraux post opératoires macroscopiques, microscopiques ou à distance). Les doses administrées dans ce contexte sont de 100 à 200 mCi d'iode 131 après stimulation TSH (sevrage en hormone thyroïdienne ou injection de TSH recombinante humaine). En cas de maladie sensible, ce traitement est administré tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis l'intervalle est progressivement allongé, jusqu'à la dose cumulée maximale de 600mCi ou jusqu'à l'apparition de lésions réfractaires à l'iode.

2.2.2. Cancer différencié thyroïdien (CDT) réfractaire à l'iode

Parmi les patients présentant une récurrence locorégionale ou à distance, environ deux tiers deviennent réfractaire à l'iode, cela représente 3 à 5% des CDT, soit environ 200 à 300 nouveaux patients chaque année en France. Le caractère réfractaire est associé à un pronostic moins favorable, en effet la survie à 10 ans est inférieure à 50%.^{7,9,10}

Un CDT devient réfractaire à l'iode lorsqu'il présente une des caractéristiques suivantes :⁸

- Absence de fixation initiale d'iode 131 d'une ou plusieurs lésion(s) visible(s) en imagerie conventionnelle
- Perte de la capacité de fixation après un ou plusieurs(s) traitement(s) par iode 131

- Progression de la maladie dans les 12 mois suivant un traitement par iode 131, malgré la fixation
- Persistance de lésions après l'administration d'une activité cumulée maximale de 600mCi.

2.2.3. Traitements systémiques des patients atteints d'un CDT réfractaire

En cas de maladie évolutive, réfractaire à l'iode radioactif et non contrôlable par des traitements locorégionaux, plusieurs traitements systémiques sont disponibles.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) constituent actuellement la principale option thérapeutique dans la prise en charge des CDT réfractaires à l'iode radioactif (RAI-R).

Les ITK peuvent être divisés en deux sous-groupes :

- Les ITK multi kinases, non spécifiques d'une altération moléculaire. Actuellement en France, trois molécules ont obtenu l'AMM et sont remboursés dans la prise en charge des CDT RAI-R : le Lenvatinib et le Sorafénib sont les traitements de première ligne, le Cabozantinib est le traitement de seconde ligne.
- Les ITK dits spécifiques ciblant des altérations moléculaires précises, tels que le Selpercatinib (en cas de fusions du gène RET) ; le Larotrectinib (en cas de fusions du gène NTRK) ; et l'association Dabrafénib-Trametinib (en cas de mutations BRAF V600E).

Le Sorafénib, premier ITK autorisé dans ce contexte, a démontré dans l'essai multicentrique randomisé DECISION en 2013, une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au placebo (10,8 mois vs 5,8 mois ; $p < 0,0001$).¹¹

Le Lenvatinib, évalué dans l'essai SELECT en 2015, a montré une supériorité avec une survie sans progression médiane de 18,3 mois contre 3,6 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$)¹². Ces deux molécules ciblent plusieurs kinases impliquées dans l'angiogenèse et la prolifération tumorale.

Plus récemment en 2021, le Cabozantinib a été autorisé en traitement de deuxième ligne, après échec du Sorafénib ou du Lenvatinib, sur la base des résultats de l'étude COSMIC-311. Cette étude randomisée a démontré une amélioration significative de la survie sans progression de 11 mois avec le Cabozantinib versus 1,9 mois avec placebo ($p < 0,0001$).¹³

Cependant, ces traitements présentent un profil d'effets secondaires non négligeables. Dans l'essai DECISION (Sorafénib), des effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ont été observés chez 37.2% des patients. Les plus fréquents étaient le syndrome palmo-plantaire (20.3%), l'hypertension artérielle (9,7 %), la perte de poids (6,7 %), l'asthénie (5.8%) et les diarrhées (5.8%). L'étude SELECT (Lenvatinib) a rapporté des EI de grade ≥ 3 chez 75.9% des patients, notamment l'hypertension artérielle (41.8%), la perte de poids (9.6%), l'asthénie (9.2%), la diarrhée (8 %), et des anomalies biologiques telles qu'une protéinurie (10%). Enfin, dans l'étude COSMIC-311 (Cabozantinib), 64% des patients ont présenté au moins un EI de grade ≥ 3 , les plus fréquents étaient le syndrome palmo-plantaire (10%), l'hypertension (9%), l'asthénie (8%), les diarrhées (7%), et l'hypocalcémie (7%)¹¹⁻¹³.

Ces effets, bien que souvent atténués par des ajustements posologiques et un suivi médical rapproché, peuvent limiter la tolérance au traitement et influencer négativement la qualité de vie.

Plusieurs autres inhibiteurs multikinase ont été étudiés dans des essais de phase II, tels que le Pazopanib, démontrant une efficacité prometteuse et est parfois utilisé sous couvert d'une discussion en RCP, au-delà de la 2^{ème} ligne thérapeutique.¹⁴

Certaines anomalies oncogéniques jouent un rôle clé dans l'initiation et la progression tumorale. Lorsqu'elles sont identifiées, telles que les mutations de BRAF ou de RAS, ou les fusions de gènes impliquant RET, NTRK ou ALK, des ITK spécifiques peuvent être envisagés dans une approche thérapeutique personnalisée.

Ces traitements n'ont à ce jour pas obtenu d'AMM (autorisation de mise sur le marché) et de remboursement en France en dépit de l'autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments, du fait du niveau de preuve jugé modéré des essais dans lesquels ils ont été étudiés. L'accès à ces médicaments est donc possible par l'existence d'essais thérapeutiques dédiés ou par la prescription à titre compassionnel.

Parmi les inhibiteurs sélectifs du récepteur RET, le Selpercatinib a été évalué dans l'étude LIBRETTO-001, sur une cohorte de 65 patients atteints de CDT RAI-R avec fusion RET, dont 24 avaient reçu une ou plusieurs lignes au préalable. Le taux de réponse objective était supérieur à 80%, et la médiane de survie sans progression supérieure à 2 ans, avec un bon profil de tolérance.¹⁵

Le Larotrectinib ou l'Entrectinib, ciblant la fusion NTRK, ont obtenu une AMM européenne pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides avancées présentant des fusions NTRK-1, 2 ou 3 mais ne sont pas remboursés en France en 2025. ¹⁶

Le Dabrafénib et le Tramétinib, ont été évalués dans un essai de phase 2, en ouvert, randomisé, multicentrique, dans lequel 53 patients ont reçu le Dabrafénib seul ou l'association Dabrafénib-Tramétinib, obtenant un taux réponse objective d'au moins 30% avec l'association. ¹⁷

Ces avancées soulignent l'importance d'une évaluation moléculaire approfondie dès le diagnostic de cancer réfractaire pour adapter la stratégie thérapeutique et offrir une prise en charge optimisée aux patients.

Certaines altérations génétiques ou épigénétiques des voies RTK-BRAF-MAPK-ERK et PI3-AKT-mTOR contribuent au dysfonctionnement et à la perte d'expression du symporteur sodium iodure, expliquant la diminution ou l'absence de captation de l'iode radioactif par les cellules tumorales et en partie leurs résistances à l'iode ^{18,19}. Les inhibiteurs de BRAF et MEK peuvent ainsi restaurer le captage de l'iode en réexprimant le symporteur et sont actuellement étudiés dans des protocoles dits de redifférentiation en association avec l'IRA-thérapie. ²⁰⁻²²

Concernant l'immunothérapie, les résultats préliminaires de certains essais suggèrent un faible taux de réponse de 9% en cas de CPS > ou égal à 1 %, mais une possibilité d'un contrôle tumoral prolongé de 18 mois en médiane pour le sous-groupe de patients répondeurs. Un traitement par immunothérapie se discute en RCP dans le cadre d'essais cliniques. ²³

La chimiothérapie cytotoxique n'est recommandée qu'en cas de contre-indication aux inhibiteurs de kinases multiples ⁸.

3. La localisation métastatique cérébrale

Les métastases cérébrales des CDT sont rares. Dans la littérature actuelle, elles représentent en moyenne 1 à 5 % des localisations métastatiques, mais leur fréquence peut atteindre jusqu'à 15,4 % selon certaines séries ²⁴⁻²⁷.

Au cours des quinze dernières années, l'introduction des nouveaux traitements systémiques, a permis une amélioration de la survie des patients atteints de CDT ^{11-13,28}. En parallèle, le recours croissant à l'imagerie cérébrale, a conduit à une détection plus fréquente de lésions cérébrales, parfois asymptomatiques.

Cela suggère une augmentation du nombre de cas diagnostiqués, bien qu'aucune étude épidémiologique précise ne l'ait confirmée. L'absence de données spécifiques limite la standardisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Celle-ci reste aujourd'hui empirique et non codifiée.

Si la médiane de survie globale rapportée dans les principales séries se situe entre 7 et 19 mois, la survie peut toutefois aller de 1 mois à plusieurs années selon les cas au sein des cohortes ^{27,29-34}.

Plusieurs facteurs semblent associés à la survie globale de ces patients, comme l'âge, le type histologique, l'indice de performance (statut ECOG) au diagnostic de métastases, le nombre de métastases cérébrales, ainsi que la possibilité de traitement local par chirurgie ou radiothérapie ^{27,30,31,33,34}.

L'histoire de la maladie peut donc varier d'une forme indolente à une forme rapidement progressive. Cependant, en raison de leur faible incidence, certaines cohortes ne distinguent ni les types histologiques, ni le caractère réfractaire à l'iode, qui peuvent influencer significativement le pronostic des patients.

4. Le réseau ENDOCAN-TUTHYREF

En France, ENDOCAN-TUTHYREF (TUmeurs de la THYroïde REFractaires) est un réseau créé depuis 2009 bénéficiant d'un soutien de l'INCa (Institut National du Cancer) pour son fonctionnement. Il comprend des médecins spécialisés dans la prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde, et un ensemble de centres de compétence et de centres affiliés répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain et ultramarin. L'objectif est d'harmoniser les modalités de prise en charge de ces pathologies rares. Parmi les 9 missions du réseau figurent l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaires nationales, l'élaboration de référentiels, la gestion d'une base de données cliniques anonymisées nationale, le développement et l'homogénéisation de la formation universitaire/non universitaire sur les cancers de la thyroïde réfractaires ³⁵.

La base de données cliniques du réseau TUTHYREF regroupe des cas issus de plusieurs centres experts, offrant l'opportunité de mieux caractériser les situations rares de métastases cérébrales. Elle permet de constituer une cohorte suffisamment large pour explorer des paramètres cliniques, histologiques et thérapeutiques potentiellement associés au pronostic.

5. TUTHYBRAIN

L'objectif de l'étude TUTHYBRAIN est de décrire la population et d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie globale chez les patients atteints de métastases cérébrales d'un CDT réfractaire à l'iode inclus dans la base de données du réseau ENDOCAN – TUTHYREF, diagnostiqué entre 1990 et 2022.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les traitements des cancers de la thyroïde /L'essentiel, collection Guides patients Cancer info, INCa [Internet]. 2024 [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.tuthyref.com/images/patients/Inca-MiniGuide-Thyroïde-l'essentiel-2024.pdf>
2. Baloch, Z. W. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 33, 27–63 (2022).
3. Khatami, F. & Tavangar, S. M. A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iran J Pathol* 13, 125–135 (2018).
4. de la Fouchardière, C. *et al.* [Molecular genotyping in refractory thyroid cancers in 2021: When, how and why? A review from the TUTHYREF network]. *Bull Cancer* 108, 1044–1056 (2021).
5. 2a. . Quelles sont les anomalies génétiques somatiques à rechercher dans le cancer thyroïdien différencié, dans le cancer anaplasique ? *Tuthyref* <https://www.tuthyref.com/fr/recherche-publicationsfr/referentiel-endocan-tuthyref/2a-quelles-sont-les-anomalies-genetiques-somatiques-a-rechercher-dans-le-cancer-thyroïdien-differencie-dans-le-cancer-anaplasique>.
6. Ruegemer, J. J. *et al.* Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 501–508 (1988).
7. Durante, C. *et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2892–2899 (2006).
8. Filetti, S. *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30, 1856–1883 (2019).
9. Sagnella, A. *et al.* Pronosthyc: prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer with distant metastases, a multicentric study from a french network of referral centers. *Endocrine Abstracts* 101, (2024).
10. Schlumberger, M. Les cancers réfractaires de la thyroïde : progrès dans leur prise en charge. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 199, 1395–1407 (2015).

11. Brose, M. S. *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384, 319–328 (2014).
12. Schlumberger, M. *et al.* Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 372, 621–630 (2015).
13. Brose, M. S. *et al.* Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22, 1126–1138 (2021).
14. Bible, K. C. *et al.* Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 11, 962–972 (2010).
15. Wirth, L. J. *et al.* Durability of Response With Selpercatinib in Patients With RET-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. *J Clin Oncol* 42, 3187–3195 (2024).
16. Waguespack, S. G. *et al.* Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 186, 631–643 (2022).
17. Busaidy, N. L. *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. *Thyroid* 32, 1184–1192 (2022).
18. Aashiq, M., Silverman, D. A., Na'ara, S., Takahashi, H. & Amit, M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers* 11, 1382 (2019).
19. Lamartina, L., Anizan, N., Dupuy, C., Leboulleux, S. & Schlumberger, M. Redifferentiation-facilitated radioiodine therapy in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 28, T179–T191 (2021).
20. Leboulleux, S. *et al.* MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory RAS Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 33, 1124–1129 (2023).

21. Leboulleux, S. *et al.* A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 29, 2401–2409 (2023).
22. Weber, M. *et al.* Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition (ERRITI): A Single-Center Prospective Two-Arm Study. *Clin Cancer Res* 28, 4194–4202 (2022).
23. Oh, D.-Y. *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer* 129, 1195–1204 (2023).
24. Dinneen, S. F. *et al.* Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *M*. (1995).
25. Ikekubo, K. *et al.* [Seven cases of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma]. *Kaku Igaku* 37, 349–357 (2000).
26. Toraih, E. A. *et al.* Site-Specific Metastasis and Survival in Papillary Thyroid Cancer: The Importance of Brain and Multi-Organ Disease. *Cancers (Basel)* 13, 1625 (2021).
27. Henriques De Figueiredo, B. *et al.* Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients. *Thyroid* 24, 270–276 (2014).
28. Rothenberg, S. M., McFadden, D. G., Palmer, E. L., Daniels, G. H. & Wirth, L. J. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 21, 1028–1035 (2015).
29. Chiu, A. C., Delpassand, E. S. & Sherman, S. I. Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82, 3637–3642 (1997).
30. Choi, J., Kim, J. W., Keum, Y. S. & Lee, I. J. The Largest Known Survival Analysis of Patients with Brain Metastasis from Thyroid Cancer Based on Prognostic Groups. *PLoS One* 11, e0154739 (2016).
31. Esmaeilzadeh, M. *et al.* Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and Outcomes. *Cancers* 16, 2371 (2024).

32. McWilliams, R. R. *et al.* Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 98, 356–362 (2003).
33. Gomes-Lima, C. J. *et al.* Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc* 3, 359–371 (2019).
34. Wu, T. *et al.* Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 22 Patients. *Front. Endocrinol.* 12, 730025 (2021).
35. Présentation du réseau. *Tuthyref* <https://www.tuthyref.com/fr/tumeurs-de-la-thyroide-refractaires/presentation-du-reseau>.
36. Henriques de Figueiredo, B. *et al.* Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 24, 270–276 (2014).
37. Dinneen, S. F. *et al.* Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 2041–2045 (1995).
38. Tesselaar, M. H., Smit, J. W., Nagarajah, J., Netea-Maier, R. T. & Plantinga, T. S. Pathological processes and therapeutic advances in radioiodide refractory thyroid cancer. *J Mol Endocrinol* 59, R141–R154 (2017).
39. Giuseppe, Z. R. *et al.* Hippocampal-sparing radiotherapy and neurocognitive impairment: A systematic literature review. *J Cancer Res Ther* 16, 1215–1222 (2020).
40. Pinkham, M. B., Sanghera, P., Wall, G. K., Dawson, B. D. & Whitfield, G. A. Neurocognitive Effects Following Cranial Irradiation for Brain Metastases. *Clinical Oncology* 27, 630–639 (2015).
41. Alrasheed, A. S. *et al.* Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy for intracranial metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int* 16, 18 (2025).

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Introduction : Les métastases cérébrales (MC) des cancers différenciés de la thyroïde (CDT) sont rares, et généralement associées à un pronostic défavorable. Cependant, la survie peut varier de 1 mois à plusieurs années selon les cas au sein des cohortes. En raison de leur faible incidence, certaines cohortes ne distinguent ni les types histologiques, ni le caractère réfractaire à l'iode (RAI-R), qui peuvent influencer négativement le pronostic des patients. L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs pronostiques liés à la survie globale des patients atteints de MC d'un CDT réfractaire à l'iode radioactif.

Méthode : Nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective basée sur le réseau national ENDOCAN-TUTHYREF des cas diagnostiqués de MC de CDT RAI-R entre 1990 et 2022. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les courbes de survie pour la population. Les analyse univariée et multivariée ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à la survie globale grâce au modèle à risque proportionnel de Cox.

Résultats : 138 patients ont été identifiés dans 13 centres soit une fréquence de 12.5% de MC parmi les patients atteints d'un CDT métastatique RAI-R. Parmi eux, 50.7% étaient des hommes, avec un âge médian au diagnostic de MC de 59.6 ans (range : 23.7 – 85.8). Au diagnostic de MC, 85.5% des patients avaient un score de performance clinique conservé (ECOG \leq 2) et 45.7% présentaient des symptômes. La maladie métastatique cérébrale était synchrone de la maladie réfractaire chez 91 patients (65.9%), supra centimétrique chez 80 patients (58%), unique chez 68 patients (49.3%), localisée en région supratentorielle chez 108 patients (78.2%). Le sous type histologique le plus fréquent était papillaire (70.3%). Des recherches de mutations moléculaires ont été rapportées chez 85 patients : la plus fréquente était la mutation BRAFV600E (34.2%). 63.8% des patients ont reçus de la radiothérapie stéréotaxique et 31.9% une irradiation pan encéphalique. 13% des patients ont bénéficié d'une neurochirurgie.

Après le diagnostic de MC de CDT RAI R, la survie globale médiane était de 7.6 mois, les taux de survie à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 62.9%, 27.5% et 5.2%.

En analyse multivariée, les facteurs associés à un pronostic défavorable étaient : l'âge (HR = 1.05, IC95 % : 1.03 – 1.07 ; p < 0.001), la réalisation d'une radiothérapie pan-encéphalique (HR

= 2.03, IC95 % : 1.25 – 3.27, p =0.006) et le sous-type histologique peu différencié (HR = 1.91, IC95 % :1.15 – 3.17, p = 0.017).

Conclusions : Les facteurs pronostiques indépendants cliniques, histologiques et thérapeutiques identifiés, associés à un mauvais pronostic apportent un éclairage supplémentaire sur une situation encore peu documentée. Ils soulignent l'importance de futures recherches notamment comparatives afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients.

Mots clés : métastases cérébrales, carcinome différencié de la thyroïde, réfractaire à l'iode radioactif, facteurs pronostiques, survie globale.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Introduction: Brain metastases (BM) from differentiated thyroid cancers (DTC) are rare and generally associated with poor prognosis. However, survival can vary widely, ranging from one month to several years across different cohorts. Due to their low incidence, many cohorts do not report histological subtypes or radioactive iodine refractory (RAI-R) status, even if both can significantly impact prognosis. The aim of this study is to identify prognostic factors associated with overall survival in patients with BM from RAI-R DTC.

Methods: We conducted a retrospective multicenter study based on the French national ENDOCAN-TUTHYREF network, including cases of BM from RAI-R DTC diagnosed between 1990 and 2022. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival curves for the entire study population. Univariate and multivariate analysis was performed to identify factors associated with OS, using the Cox proportional hazards model.

Results: A total of 138 patients were identified in 13 centers, representing a frequency of 12.5% of BM among patients with RAI-R metastatic DTC in the database.

Of these, 50.7% were male, with a median age at BM diagnosis of 59.6 years (range: 23.7–85.8). At diagnosis, 85.5% had a preserved performance status (ECOG \leq 2), and 45.7% were symptomatic. Brain metastases (BM) were synchronous with the diagnosis of refractory disease in 91 cases (65.9%). Most lesions were larger than 1 cm in 80 cases (58%), solitary in 68 patients (49.3%), and predominantly located in the supratentorial region in 108 cases (78.2%). The most frequent histological subtype was papillary carcinoma (70.3%). Molecular testing was reported in 85 patients : BRAFV600E mutation was the most common (34.2%).

63.8% of patients received stereotactic radiotherapy, and 31.9% underwent whole brain radiotherapy (WBRT). Neurosurgery was performed in 13% of patients.

The median overall survival after BM diagnosis was 7.6 months, with 6-, 12- and 24-months survival rates of 62.9%, 27.5%, and 5.2%, respectively.

Multivariate analysis identified 3 factors were independently associated with worse prognosis: older age (HR = 1.05, 95% CI: 1.03–1.07; $p < 0.001$), use of whole brain radiotherapy (HR = 2.03, 95% CI: 1.25–3.27; $p = 0.006$), and poorly differentiated histological subtypes (HR = 1.91, 95% CI: 1.15–3.17; $p = 0.017$).

Conclusions: The clinical, histological, and therapeutic prognostic factors identified in our study provide new insights into a rare and understudied clinical entity. These findings underscore the need for future studies, particularly comparative ones, to improve management strategies and the prognosis in this patient population.

Key words: brain metastases, differentiated thyroid carcinoma, radioiodine refractory, prognostic factors, overall survival.

ARTICLE

Introduction

Distant metastases occur in approximately 10% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC). In half of these cases, the metastases are metachronous, sometimes developing several years later. The overall survival rates at 5 and 10 years from the diagnosis of metastases are approximately 75% and 65%, respectively ⁶. The most frequent metastatic sites are lungs (about 50% of cases) and bones (about 25%) ⁷.

Among patients with locoregional or distant recurrence, approximately two-thirds become refractory to radioactive iodine (RAI-R), accounting for 3 to 5% of all DTC cases, corresponding to an estimated 200 to 300 new patients per year in France. RAI-R status is associated with a poor prognosis, with 10-year survival rates below 50% ^{7,9,10}.

Brain metastases (BM) from DTC are rare. They account for approximately 1–5% of metastatic sites, but their incidence can reach 15.4% in certain series ^{25,26,36,37}. Although median overall survival reported in major series ranges from 7 to 19 months, individual outcomes can vary from 1 month to several years depending on individual cases ^{29–34}.

Several factors appear to influence overall survival in these patients, including age, histological type, performance status at the time of BM diagnosis (assessed by the Eastern Cooperative Oncology Group score), the number of BM, and the possibility of local treatment such as surgery or radiotherapy ^{30,31,33,34,36}.

Disease course can range from indolent to rapidly progressive. However, due to their low incidence, many studies do not distinguish between histological types or RAI-R status, both of which are known to significantly impact prognosis.

There are no standardized guidelines for the management of these patients.

The clinical database of the ENDOCAN-TUTHYREF network (TUMeurs de la THYroïde REFractaires) includes cases from multiple French expert centers, providing an opportunity to

better characterize this rare clinical entity. It creates a sufficiently large cohort to investigate clinical, histological, and therapeutic factors potentially associated with prognosis.

In this context, the aim of this study is to identify prognostic factors associated with overall survival in patients with brain metastases from RAI-refractory DTC, included in the ENDOCAN-TUTHYREF database between 1990 and 2022. A secondary objective is to describe the demographic, clinical, pathological, and therapeutic characteristics of this patient population.

Materials and Methods

Our retrospective study was conducted in accordance with legal and regulatory requirements, as well as the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the Research Directorate of Grenoble-Alpes University Hospital. The TUTHYBRAIN study was registered with the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) and listed in the Health Data Hub (HDH) registry as compliant with the MR004 reference methodology, to which Grenoble Alpes University Hospital adheres. Each patient received a non-opposition letter regarding inclusion in the national database. No personally identifiable information was used to ensure confidentiality and data protection.

The national ENDOCAN–TUTHYREF network, approved by the French National Cancer Institute (INCa) and established in 2009, federates physicians specialized in the management of refractory thyroid cancers, along with a network of expert and affiliated centers distributed across France. One of its main objectives is to maintain an anonymized clinical database collecting cases of refractory thyroid cancer.

Patients with RAI-R DTC diagnosed between 1990 and 2022 and BM were extracted from the ENDOCAN-TUTHYREF national database.

Patients aged over 18 years with DTC RAI-R were included. RAI-R status was defined according to the American Thyroid Association criteria: absence of initial iodine-131 (RAI) uptake in one or more lesions visible on conventional imaging; loss of iodine uptake capacity after one or more RAI treatments; disease progression within 12 months following RAI treatment despite iodine uptake; or persistence of lesions after administration of a cumulative dose of 600 mCi.

The diagnosis of BM was based on imaging (Magnetic Resonance Imaging - MRI or CT scan), histological confirmation was not mandatory. Patients who explicitly refused participation and undifferentiated thyroid cancer were excluded.

For each patient, clinical and pathological data were retrospectively collected from medical records, including: sex; age at DTC and BM diagnosis; histological type and subtype; molecular data if available; presence of neurological symptoms at BM diagnosis; radiological data (number, location, and size of the largest lesion); performance status at BM diagnosis (ECOG); and survival outcomes. Treatment modalities included neurosurgery, radiotherapy techniques, and type of systemic therapy.

Cases with missing data were excluded from the corresponding analysis.

Clinical and demographic characteristics were described using absolute numbers (n) and percentages (%) for categorical variables, and medians with interquartile ranges (IQRs) for continuous variables.

Overall survival (OS) was defined as the time in months from BM diagnosis to death from any cause or last follow-up. Patients still alive at the last follow-up were censored. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival curves for the entire study population. Median OS were reported. Univariate analysis was performed to identify factors associated with OS, using the Cox proportional hazards model. Variables with *p-value* < 0.1 in the univariate analysis were subsequently included in a multivariate Cox regression model to identify independent prognostic factors. Results were reported as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (95% CI). A significance threshold of $p < 0.05$ was used for the multivariate analysis. Statistical analyses were performed using Jamovi software (version 2.6.44) and RStudio software (version 4.5.0, 2025).

Results

Population

On 22 January 2025, 5176 patients were included in the national TUTHYREF network database. Among them, 1097 had metastatic RAI-R DTC. Of these, 138 patients were diagnosed with brain metastases (BM), representing 12.5% of patients with metastatic RAI-R DTC across 13 French centers.

Of the cohort, 50.7% of the cohort were males, and the median age at BM diagnosis was 59.6 years (range: 23,7 – 85,8) (Table 1).

At the time of BM diagnosis, performance status was preserved (ECOG \leq 2) in 85.5 % of patients and 45.7% were symptomatic. A solitary brain lesion was identified in 49.3% of patients, most often located in the supratentorial region (78.2%), and measuring more than 1 cm (58%) (Table 1).

65.9% of patients presented with synchronous BM, among whom 43.9% were symptomatic.

Among patients with reported molecular testing, the BRAF V600E mutation was the most frequently detected, identified in 26 out of 76 cases (34.2%). Mutations in the RAS gene family were also identified : NRAS in 11 out of 52 cases (21.2%), HRAS in 2 out of 44 cases (4.5%), and KRAS in 2 out of 51 cases (3.9%). Additional genetic alterations were observed : NTRK fusions in 4 out of 35 cases (11.4%), RET fusions in 2 out of 35 cases (5.7%), RET/PTC rearrangements in 2 out of 20 cases (10%), and MET alterations in 1 out of 45 cases (2.2%). No alterations involving the ALK gene were detected in the analyzed samples (0/43; 0%).

Characteristics	N (%)
Age at BM diagnosis (years) Median (range)	59.6 (23.7-85.8)
Sex	
Male	70 (50.7)
Female	68 (49.3)
Performance status at BM diagnosis	
ECOG ≤ 2	118 (85.5)
ECOG > 2	8 (5.8)
Missing data	12 (8.7)
Symptoms at BM diagnosis	
Yes	63 (45.7)
No	70 (50.7)
Missing data	5 (3.6)
Timing of BM occurrence	
Synchronous	91 (65.9)
Metachronous	47 (34.1)
Number of BM	
1	68 (49.3)
2-5	44 (31.9)
>5	20 (14.5)
Missing data	6 (4.3)
Size of BM	
Supracentimetric	80 (58)
Infracentimetric	36 (26.1)
Missing data	22 (15.9)
Location*	
Supratentorial	108 (78.2)
Infratentorial	49 (35.5)
Brainstem	13 (9.4)
Leptomeningeal	17 (12.3)
Unknow	13 (9.4)
Histology*	
Papillary	97 (70.3)
Follicular	23 (16.7)
Poorly differentiated	32 (23.2)
Oncocytic	10 (7.2)

Table 1. Study population characteristics (clinical, pathological, molecular). BM: brain metastases; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. *Patients may present with multiple BM locations or histological subtypes.

Neurosurgery was performed in 13% of cases.

Among the 94 patients who received radiotherapy, some underwent more than one type. Radiotherapy consisted of stereotactic radiotherapy in 63.8% of cases, whole brain radiotherapy (WBRT) in 31.9 %, conventional RT in 5.3 %, and the technique was not specified in 7.4 % of cases (Table 2).

Characteristics	N (%)
Number of systemic therapy lines after BM	
0	61 (44.2)
1	42 (30.4)
2	16 (11.6)
3	10 (7.2)
4	3 (2.2)
5	1 (0.7)
10	1 (0.7)
Missing data	4 (2.9)
Types of therapies received after BM (any line) *	
Multikinase TKIs	99 (71.7)
Selective TKIs	15 (10.8)
Chemotherapy	27 (19.6)
Radiotherapy	
No	33 (23.9)
Yes	94 (68.1)
Missing data	11 (8.0)
Radiotherapy techniques ** (N=94)	
Stereotactic radiotherapy (SRT)	60 (63.8)
Whole-brain radiotherapy (WBRT)	30 (31.9)
Conventional	5 (5.3)
Unknown	7 (7.4)
Neurosurgery	
Yes	18 (13)
No	119 (86.2)
Missing data	1 (0.7)

Table 2. Study population treatment characteristics. BM = brain metastasis. TKI = Tyrosine kinase inhibitors.

* Patients could have received more than one systemic treatment, including combinations of treatments

**More than one technique per patient possible.

Survival analysis

A total of 111 deaths were recorded. The median overall survival (OS) following the diagnosis of brain metastases was 7.6 months (95% CI: 6.80-8.30) (Figure 1), with a time from BM diagnosis to death ranging from 0.4 to 32.6 months.

The OS rate at 6 months was 62.9% (95% CI: 55.2-71.8), at 12 months was 27.5% (95% CI: 20.6-36.9) and at 24 months was 5.2% (95% CI: 1.9-14.2).

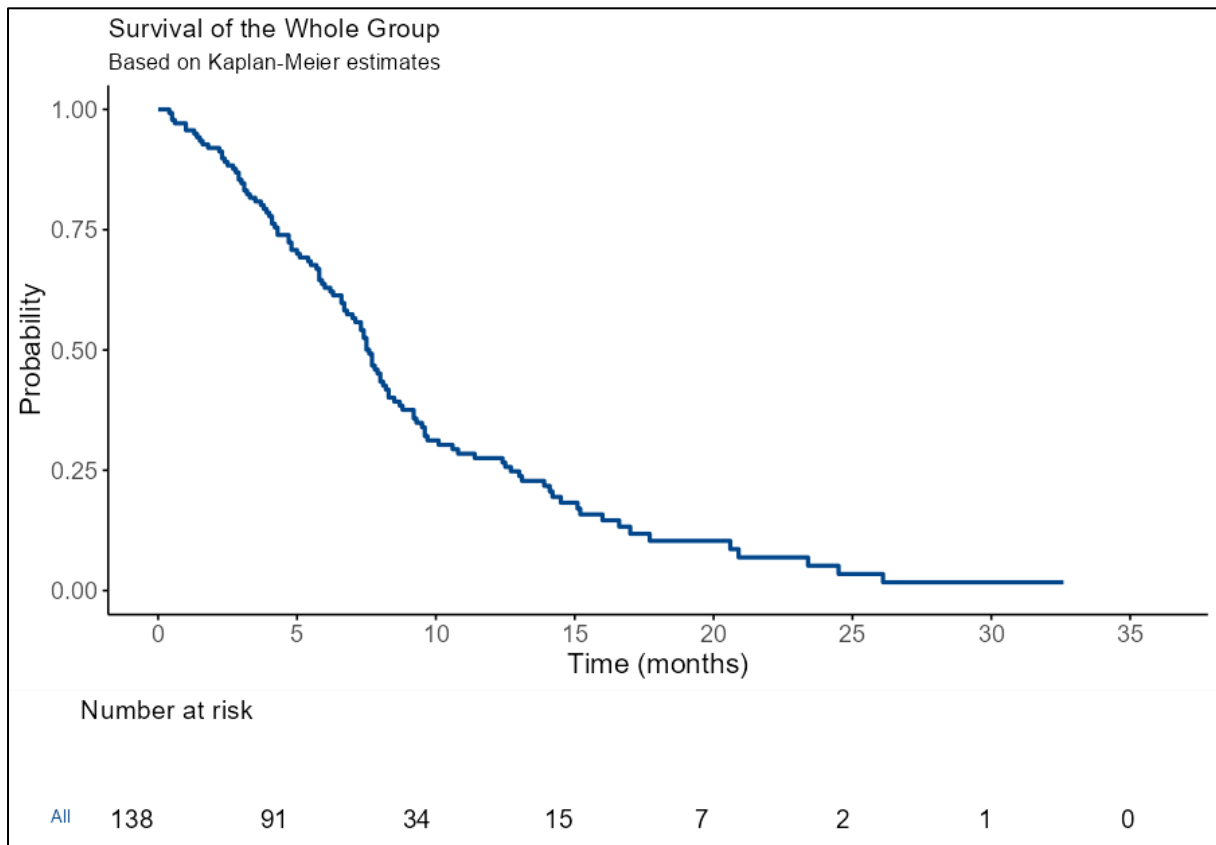


Figure 1 : Kaplan-Meier curve of overall survival following brain metastasis diagnosis.

Median overall survival according to clinical, pathological, and therapeutic variables is presented in Table 3.

Variables		Median of survival (month)
Sex	Female	8.1
	Male	7.3
ECOG	≤ 2	7.7
	> 2	6.25
Timing of BM occurrence	Synchronous	7.4
	Metachronous	7.9
Symptoms at BM diagnosis	No	8.3
	Yes	7.4
Histology	Papillary	7.7
	Follicular	7.7
	Poorly differentiated	4.7
	Oncocytic	6.8
Radiotherapy	Stereotactic radiotherapy	7.9
	WBRT	6.35
	Conventional	9.6
	Unknown	5.5
Surgery	No	7.6
	Yes	6.7

Table 3: Median overall survival according to clinical and therapeutic variables. ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; BM : Brain metastases ; WBRT : Whole-brain radiotherapy.

Seven variables were significantly associated with overall survival in the univariate analysis (Table 4).

Age and male sex were associated with decreased survival ($p < 0.001$ and 0.077 , respectively). A poor performance status (ECOG > 2) and the presence of symptoms at BM diagnosis were also associated with shorter survival ($p = 0.082$ and 0.081 , respectively), as was the poorly differentiated histological subtype ($p < 0.001$). The use of WBRT was significantly associated with poorer survival ($p = 0.034$). Finally, patients who underwent radiotherapy for which the technique was not specified demonstrated significantly reduced survival ($p = 0.034$).

	Variable	N	Univariate			Multivariate (N=117)		
			HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Clinical characteristics	Age at BM diagnosis (per year)	138	1.05	1.03 - 1.07	<0.001	1.05	1.03 - 1.07	<0.001
	Male sex (ref : female)	138	1.41	0.96 - 2.06	0.077	1.51	0.94 - 2.43	0.090
	ECOG > 2 (ref : ≤ 2)	126	2.04	0.98 - 4.24	0.082	1.60	0.69 - 3.71	0.3
	Neurological symptoms at BM diagnosis (ref : no)	133	1.41	0.96 - 2.07	0.081	1.38	0.89 - 2.14	0.2
	Number of BM > 1 (ref : 1)	132	1.13	0.88 - 1.43	0.3			
Systemic treatment	Number of systemic treatment lines post-BM (per line)	134	0.99	0.88 - 1.10	0.8			
	Use of multikinase TKI (ref: no)	137	0.90	0.59 - 1.39	0.6			
	Use of selective TKI (ref: no)	137	0.72	0.38 - 1.39	0.3			
	Use of chemotherapy (ref: no)	137	1.29	0.83 - 2.01	0.3			
Locoregional treatment	Stereotactic radiotherapy (ref: no)	127	0.78	0.53 - 1.16	0.2			
	Whole brain radiotherapy (ref: no)	127	1.66	1.06 - 2.60	0.034	2.03	1.25 - 3.27	0.006
	Conventional radiotherapy (ref: no)	127	0.87	0.27 - 2.76	0.8			
	Radiotherapy with unknown technique (ref: no)	127	2.61	1.19 - 5.72	0.034	2.01	0.65 - 6.23	0.3
	Surgery (ref : no)	137	0.81	0.45 - 1.47	0.5			
Histological subtypes	Papillary (ref: other)	138	0.84	0.56 - 1.25	0.4			
	Follicular (ref: other)	138	1.02	0.63 - 1.67	0.9			
	Poorly differentiated (ref: other)	138	2.19	1.42 - 3.38	<0.001	1.91	1.15 - 3.17	0.017
	Oncocytic (ref: other)	138	1.12	0.57 - 2.23	0.7			
Metastatic Disease characteristics	Synchronous (ref: no)	138	0.96	0.65 - 1.43	0.8			
	Supratentorial (ref: other)	136	0.85	0.54 - 1.36	0.5			
	Infratentorial (ref: other)	135	0.96	0.65 - 1.42	0.8			
	Brainstem (ref: other)	136	0.74	0.39 - 1.43	0.4			
	Leptomeningeal (ref: other)	136	1.21	0.68 - 2.14	0.5			
	Unknown location (ref: other)	137	1.32	0.72 - 2.41	0.4			
	Largest BM ≥ 1cm (ref: < 1 cm)	116	1.12	0.71 - 1.75	0.6			

Table 4. Prognostic factors associated with overall survival in patients with brain metastases from radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

Univariate and multivariate Cox regression analyses for overall survival in patients with brain metastases from RAI-refractory differentiated thyroid cancer. Statistical significance was set at $p < 0.10$ for univariate and $p < 0.05$ for multivariate analyses. Variables with a p -value < 0.10 in univariate analysis were included in the multivariate model. HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; BM: brain metastases; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; TKI: tyrosine kinase inhibitor. "ref" indicates the reference category for each variable.

In contrast, no statistically significant association with OS was observed for clinical features such as the presence of multiple brain metastases ($p = 0.3$), synchronous brain metastases at initial diagnosis ($p = 0.8$), or the number of lines of systemic treatment received ($p = 0.8$). Radiological characteristics, including location (p values between 0.4 and 0.8) and size ($p = 0.6$) weren't associated with survival.

Lastly, locoregional treatments, such as stereotactic radiotherapy ($p=0.4$) or surgery ($p = 0.4$) were not significantly associated with improved overall survival.

The seven variables found to be significantly associated with OS in the univariate analysis were included in the multivariate Cox regression model (Table 4).

Three factors remained independently associated with poorer prognosis (Figure 2). Age was significantly correlated with increased mortality risk, with a 5% increase in the risk of death per additional year (HR = 1.05 ; 95% CI : 1.03–1.07 ; $p < 0.001$). Poorly differentiated histological subtype was also associated with a worse outcome, with nearly double the risk of death compared to other histologies (HR = 1.91; 95% CI : 1.15–3.17; $p = 0.017$). Finally, patients who received WBRT had a twofold higher risk of death compared to those who did not (HR = 2.03; 95% CI : 1.25–3.27; $p = 0.006$).

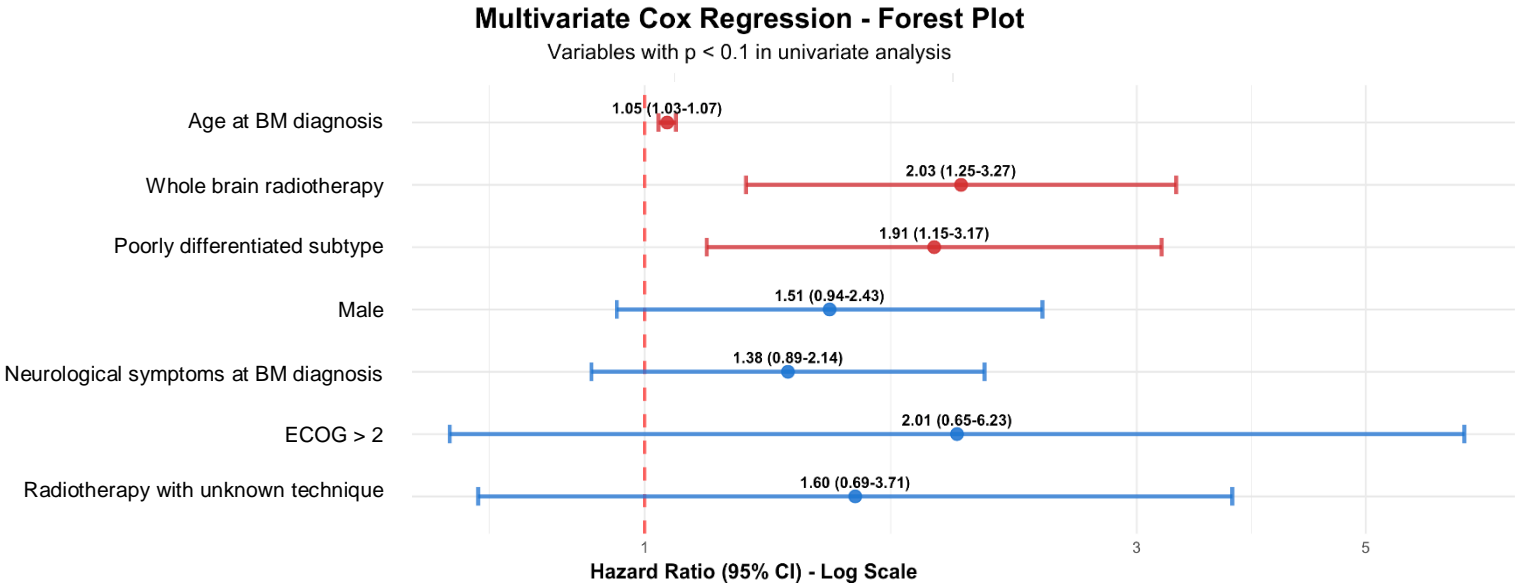


Figure 2: Forest plot of multivariate Cox regression analysis of prognostic factors for overall survival in patients with brain metastases from radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis were included in the multivariate model. 95% CI: 95% confidence interval; BM: brain metastases; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Discussion

BM from RAI-R DTC represents a rare but clinically significant entity. To our knowledge, this is the largest cohort ever reported, including 138 patients, made possible thanks to the collaboration of expert centers within the French ENDOCAN–TUTHYREF national network.

This study confirms previously reported findings while also providing new insights into the clinical course and prognostic factors associated with this specific presentation of the disease. The homogeneity of inclusion criteria, centralized data collection, and diversity of participating centers enhance the robustness and representativeness of the results. Multivariate analysis, conducted on 117 patients with complete data, helped reduce potential confounding bias and enabled the identification of independent prognostic factors for OS.

The factors associated with reduced OS identified in our study were older age (HR = 1.05; 95% CI: 1.03–1.07), poorly differentiated histological subtype (HR = 1.91; 95% CI: 1.15–3.17), and treatment with whole-brain radiotherapy (HR = 2.03; 95% CI: 1.25–3.27).

Age is a well-established factor associated with poor outcomes in DTC, including in the classification system for these cancers⁸. This was recently confirmed by the PRONOSTHYC study, which evaluated prognostic factors in radioactive iodine-refractory DTC irrespective of metastatic site⁹.

The association of poorly differentiated histology with reduced survival underscores the importance of precise histopathological characterization according to the updated 2022 WHO (World Health Organization) classification². This subtype reflects tumor dedifferentiation, often correlated with loss of iodine receptor expression, increased cellular proliferation, and greater genomic instability³⁸. These features contribute to a more aggressive tumor phenotype⁷. Consistent with our findings, PRONOSTHYC study also identified poorly differentiated histology as a negative prognostic factor⁹.

The observed association between whole-brain radiotherapy (WBRT) and reduced survival must be interpreted with caution, as it likely reflects an indication bias rather than a direct detrimental effect of the treatment.

Indeed, WBRT is generally reserved for patients with diffuse or multifocal brain involvement and poorer performance status, for whom other therapeutic options are impossible. Consequently, WBRT probably serves as a palliative measure in these cases. WBRT is well-documented to induce deleterious cognitive side effects, particularly in elderly or frail patients

^{39,40}. In contrast, stereotactic radiotherapy, has been shown to provide comparable intracranial tumor control ⁴¹ while better preserving neurocognitive function and quality of life.

In our study, stereotactic radiotherapy, indicated in selected cases, was not significantly associated with improved survival. However, a potential protective effect was suggested in univariate analysis. These results differ from those observed in the cohort reported by Henriques de Figueiredo et al. ³⁶.

Based on our retrospective data, we suggest avoiding the systematic use of WBRT, particularly when patients are not eligible for stereotactic radiotherapy. Treatment strategies should be individualized and adapted to each patient's clinical situation.

In our cohort, surgical resection of BM was not significantly associated with overall survival in our cohort. Despite 68 patients presenting with a single lesion on imaging, only 18 underwent surgery, suggesting the application of strict selection criteria for surgical candidates. This may have led to the undertreatment of potentially eligible patients, which could have negatively influenced outcomes. Additionally, the small number of resected cases limited the statistical power to detect a survival benefit.

Neither systemic therapies (multikinase or selective TKI, chemotherapy) nor radiological features of BM (supratentorial, infratentorial, brainstem, or meningeal involvement) showed a significant impact on survival after adjustment.

Management of brain metastases remains non-standardized. While focal radiotherapy and surgery may provide local control, their indication remains debated and often depends on general condition, number of lesions, and presence of life-threatening extracranial metastases.

A total of 65.9% of patients presented with synchronous brain metastases, among them, 43.9% were symptomatic. This proportion is partly explained by the inclusion of patients enrolled in clinical trials that mandated brain imaging at baseline. This finding suggests that brain imaging at the time of RAI-refractory DTC diagnosis could enable earlier detection of brain involvement, potentially improving outcomes by allowing treatment before metastases become symptomatic or untreatable.

Some clinical variables, such as poor performance status, presence of symptoms or male sex was associated with worse prognosis in univariate analysis but lost statistical significance in multivariate analysis. This suggests that their impact may be partially mediated by other clinical or therapeutic factors, underlining the importance of multivariate adjustment for a rigorous interpretation.

Our results are limited by the small sample size, inherent to the rarity of this clinical situation, reducing the power of multivariate analyses, and the retrospective nature of the study may lead to selection and information bias, as well as missing data.

Nevertheless, our study suggests that the incidence of BM in RAI-R DTC appears to be higher than in most historical cohorts, reaching 12.5% in our series. For comparison, Toraih et al.²⁶ and Ikebubo et al.²⁵ reported frequencies of 4.7% and 4.6%, respectively, while Dinneen et al.²⁴ found an incidence of 3%. Our findings remain lower than those of Henriques de Figueiredo et al.³⁶, who reported a frequency of 15.4% among patients with metastatic DTC.

This increase may be partly explained by the introduction of novel systemic therapies, which have improved survival in patients in DTC patients¹¹⁻¹³, as well as by the more frequent use of brain imaging, leading to more frequent detection of metastases, including asymptomatic ones.

The median overall survival after BM diagnosis in the TUTHYBRAIN cohort was 7.6 months, consistent with prior studies : for example, 7.1 and 8.8 months respectively in the cohorts of Henriques de Figueiredo et al. and Choi et al.^{30,36}. However, Wu et al.³⁴ and Gomes-Lima et al.³³ reported longer medians of 17.5 and 19 months, respectively.

Our findings confirm the highly heterogeneous prognosis of patients with BM, with time from diagnosis to death ranging from 0.4 to 32.6 months. Choi et al. developed a prognostic scoring system based on outcomes in 37 patients, categorizing them into three prognostic groups according to favorable factors such as age \leq 60 years, ECOG performance status \leq 2, presence of three or fewer brain metastases, and absence of extracranial metastases prior to BM diagnosis³⁰.

The 24-month OS in our cohort was only 5.2%, which is lower than reported in other series. This discrepancy is likely attributable to the exclusive inclusion of patients with RAI-R disease

in our study—a population known to have a significantly poorer prognosis than those with iodine-avid tumors. For example, Wu et al. reported a 24-month OS of 45.5%, although approximately half of their cohort received additional benefit from radioactive iodine therapy^{34,36}.

Survival analyses based on molecular alterations could not be performed due to unavailability of such data from early cases and limitations in retrospective testing. We recommend systematic molecular analysis at the time of RAI-R diagnosis to identify actionable alterations, potentially enabling targeted therapies that may improve outcomes in this poor-prognosis population.

In the future, comparative studies may help refine therapeutic strategies and more precisely assess the benefit of multimodal treatments. Furthermore, the absence of a control group (RAI-R DTC patients without BM) limits the ability to isolate and quantify the specific impact of brain involvement on overall survival. Brain metastases may represent an additional manifestation of an already advanced disease; in many cases, patients die from the burden of extracranial metastases or from a decline in general condition due to systemic disease progression.

CONCLUSION

Brain metastases from radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancers (RAI-R DTC) are rare but associated with poor prognosis. TUTHYBRAIN is the largest cohort to date, including 138 patients from 13 French centers. Median overall survival after BM diagnosis was 7.6 months. Three independent prognostic factors for decreased survival were identified: older age, poorly differentiated histological subtype, and the use of whole-brain radiotherapy. These findings suggest the aggressive nature of brain involvement in RAI-R DTC and provide valuable data in an underexplored clinical context. They also confirm the need for further research, particularly comparative studies, to optimize management and improve outcomes in this patient population. Our study represents an initial step toward a more comprehensive understanding of brain metastases in RAI-R DTC. The second phase of the project will be to include all centers from the ENDOCAN–TUTHYREF network. With such an extended cohort, we could perform matched comparisons with RAI-R DTC patients without brain involvement, which would substantially enhance the identification of prognostic factors and the refinement of therapeutic strategies in this rare but severe clinical setting.

THÈSE SOUTENUE PAR : Clémence SAGE

TITRE :

TUTHYBRAIN : PROGNOSTIC FACTORS AND OUTCOMES OF BRAIN METASTASES IN RADIOACTIVE IODINE -
REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER: A MULTICENTER COHORT STUDY

CONCLUSION :

Brain metastases from radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancers (RAI-R DTC) are rare but associated with poor prognosis. TUTHYBRAIN is the largest cohort to date, including 138 patients from 13 French centers. Median overall survival after BM diagnosis was 7.6 months. Three independent prognostic factors for decreased survival were identified: older age, poorly differentiated histological subtype, and the use of whole-brain radiotherapy.

These findings suggest the aggressive nature of brain involvement in RAI-R DTC and provide valuable data in an underexplored clinical context. They also confirm the need for further research, particularly comparative studies, to optimize management and improve outcomes in this patient population. Our study represents an initial step toward a more comprehensive understanding of brain metastases in RAI-R DTC. The second phase of the project will be to include all centers from the ENDOCAN-TUTHYREF network. With such an extended cohort, we could perform matched comparisons with RAI-R DTC patients without brain involvement, which would substantially enhance the identification of prognostic factors and the refinement of therapeutic strategies in this rare but severe clinical setting.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Signé par : Céline Debanne
Date : 26/08/2025
Qualité : **SANTÉ**, Directrice Administrative
du Secteur Santé
Céline DEBANNE



Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

CHU GRENOBLE ALPES
RADIOTHERAPIE
Pr VERRY Camille
RPPS 10100272292

Pr Camille VERRY

BIBLIOGRAPHIE

1. Les traitements des cancers de la thyroïde /L'essentiel, collection Guides patients Cancer info, INCa [Internet]. 2024 [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.tuthyref.com/images/patients/Inca-MiniGuide-Thyroïde-l'essentiel-2024.pdf>
2. Baloch, Z. W. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 33, 27–63 (2022).
3. Khatami, F. & Tavangar, S. M. A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iran J Pathol* 13, 125–135 (2018).
4. de la Fouchardière, C. *et al.* [Molecular genotyping in refractory thyroid cancers in 2021: When, how and why? A review from the TUTHYREF network]. *Bull Cancer* 108, 1044–1056 (2021).
5. 2a. . Quelles sont les anomalies génétiques somatiques à rechercher dans le cancer thyroïdien différencié, dans le cancer anaplasique ? *Tuthyref* <https://www.tuthyref.com/fr/recherche-publicationsfr/referentiel-endocan-tuthyref/2a-quelles-sont-les-anomalies-genetiques-somatiques-a-rechercher-dans-le-cancer-thyroïdien-differencie-dans-le-cancer-anaplasique>.
6. Ruegemer, J. J. *et al.* Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 501–508 (1988).
7. Durante, C. *et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2892–2899 (2006).
8. Filetti, S. *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30, 1856–1883 (2019).
9. Sagnella, A. *et al.* Pronosthyc: prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer with distant metastases, a multicentric study from a french network of referral centers. *Endocrine Abstracts* 101, (2024).
10. Schlumberger, M. Les cancers réfractaires de la thyroïde : progrès dans leur prise en charge. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 199, 1395–1407 (2015).

11. Brose, M. S. *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384, 319–328 (2014).
12. Schlumberger, M. *et al.* Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 372, 621–630 (2015).
13. Brose, M. S. *et al.* Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22, 1126–1138 (2021).
14. Bible, K. C. *et al.* Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 11, 962–972 (2010).
15. Wirth, L. J. *et al.* Durability of Response With Selpercatinib in Patients With RET-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. *J Clin Oncol* 42, 3187–3195 (2024).
16. Waguespack, S. G. *et al.* Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 186, 631–643 (2022).
17. Busaidy, N. L. *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. *Thyroid* 32, 1184–1192 (2022).
18. Aashiq, M., Silverman, D. A., Na'ara, S., Takahashi, H. & Amit, M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers* 11, 1382 (2019).
19. Lamartina, L., Anizan, N., Dupuy, C., Leboulleux, S. & Schlumberger, M. Redifferentiation-facilitated radioiodine therapy in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 28, T179–T191 (2021).
20. Leboulleux, S. *et al.* MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and ¹³¹I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory RAS Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 33, 1124–1129 (2023).

21. Leboulleux, S. *et al.* A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 29, 2401–2409 (2023).
22. Weber, M. *et al.* Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition (ERRITI): A Single-Center Prospective Two-Arm Study. *Clin Cancer Res* 28, 4194–4202 (2022).
23. Oh, D.-Y. *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer* 129, 1195–1204 (2023).
24. Dinneen, S. F. *et al.* Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *M* . (1995).
25. Ikekubo, K. *et al.* [Seven cases of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma]. *Kaku Igaku* 37, 349–357 (2000).
26. Toraih, E. A. *et al.* Site-Specific Metastasis and Survival in Papillary Thyroid Cancer: The Importance of Brain and Multi-Organ Disease. *Cancers (Basel)* 13, 1625 (2021).
27. Henriques De Figueiredo, B. *et al.* Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients. *Thyroid* 24, 270–276 (2014).
28. Rothenberg, S. M., McFadden, D. G., Palmer, E. L., Daniels, G. H. & Wirth, L. J. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 21, 1028–1035 (2015).
29. Chiu, A. C., Delpassand, E. S. & Sherman, S. I. Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82, 3637–3642 (1997).
30. Choi, J., Kim, J. W., Keum, Y. S. & Lee, I. J. The Largest Known Survival Analysis of Patients with Brain Metastasis from Thyroid Cancer Based on Prognostic Groups. *PLoS One* 11, e0154739 (2016).
31. Esmaeilzadeh, M. *et al.* Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and Outcomes. *Cancers* 16, 2371 (2024).

32. McWilliams, R. R. *et al.* Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 98, 356–362 (2003).
33. Gomes-Lima, C. J. *et al.* Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc* 3, 359–371 (2019).
34. Wu, T. *et al.* Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 22 Patients. *Front. Endocrinol.* 12, 730025 (2021).
35. Présentation du réseau. *Tuthyref* <https://www.tuthyref.com/fr/tumeurs-de-la-thyroide-refractaires/presentation-du-reseau>.
36. Henriques de Figueiredo, B. *et al.* Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 24, 270–276 (2014).
37. Dinneen, S. F. *et al.* Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 2041–2045 (1995).
38. Tesselaar, M. H., Smit, J. W., Nagarajah, J., Netea-Maier, R. T. & Plantinga, T. S. Pathological processes and therapeutic advances in radioiodide refractory thyroid cancer. *J Mol Endocrinol* 59, R141–R154 (2017).
39. Giuseppe, Z. R. *et al.* Hippocampal-sparing radiotherapy and neurocognitive impairment: A systematic literature review. *J Cancer Res Ther* 16, 1215–1222 (2020).
40. Pinkham, M. B., Sanghera, P., Wall, G. K., Dawson, B. D. & Whitfield, G. A. Neurocognitive Effects Following Cranial Irradiation for Brain Metastases. *Clinical Oncology* 27, 630–639 (2015).
41. Alrasheed, A. S. *et al.* Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy for intracranial metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int* 16, 18 (2025).

SERMENT D'HIPPOCRATE

*L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”