

Les cancers thyroïdiens avancés bénéficient-ils également de l'émergence des nouvelles molécules?

Laurence Faugeras¹, Anne-Sophie Pirson², Julian Donckier³, Luc Michel⁴, Sébastien Van der Vorst⁵, Lionel D'Hondt¹

1. Service d'Oncologie, Clin. Univ. UCL Mont-Godinne

2. Service de Médecine nucléaire, Clin. Univ. UCL Mont-Godinne

3. Service d'Endocrinologie, Clin. Univ. UCL Mont-Godinne

4. Service de Chirurgie générale, Clin. Univ. UCL Mont-Godinne

5. Service ORL, Clin. Univ. UCL Mont-Godinne

Depuis quelques dizaines d'années, la fréquence du cancer de la thyroïde est en nette progression; toutefois, son taux de mortalité reste stable. La plupart de ces cancers sont traités par chirurgie suivie ou non de radio-iode en fonction du sous-type tumoral. Malgré cela, un certain nombre de patients récidiveront et pourront être traités par radio-iode ou reprise chirurgicale. Mais que faire en cas de cancer thyroïdien localement avancé ou métastatique réfractaire au radio-iode? La chimiothérapie donne de très faibles taux de réponse. En revanche, ces dernières années, plusieurs thérapies systémiques ont émergé et ont permis d'améliorer la survie globale de ces patients, notamment les thérapies ciblées, mais certaines pistes de recherche intéressantes sont en cours d'étude, à savoir le traitement par *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* ou bien l'immunothérapie.

présente 3 à 5% des cancers thyroïdiens (3), est dans 1/4 des cas d'origine héréditaire (4) et est principalement lié aux néoplasies endocriniennes multiples de type 2A ou 2B (MEN2A ou MEN2B). Les MEN2A associent le cancer médullaire de la thyroïde avec la survenue de phéochromocytomes dans 40 à 50% des cas et d'hyperparathyroïdie dans 10 à 20% des cas (5);

- enfin, il existe un troisième type représenté par le carcinome anaplasique, défini comme un carcinome indifférencié dérivé des cellules folliculaires dont le pronostic est en général très péjoratif, avec une médiane de survie de 3 à 9 mois (6, 7). Il est rare et représente seulement 2% des cancers thyroïdiens.

Histologie

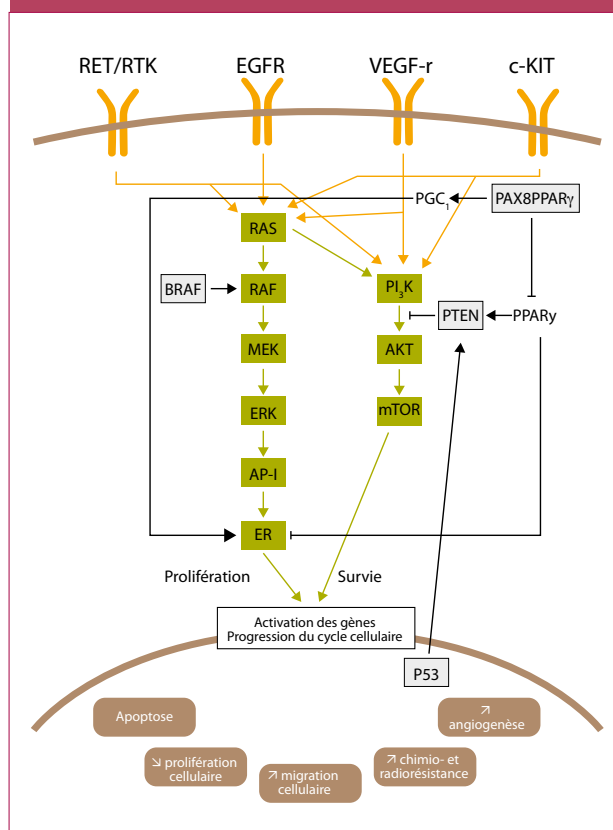
Les cancers de la thyroïde sont sous-divisés en 3 types:

- le premier regroupe les carcinomes différenciés de la thyroïde qui dérivent des cellules folliculaires, à savoir les carcinomes folliculaires, les carcinomes papillaires et les carcinomes à cellules de Hürthle (ou carcinome à cellules oxyphiles). Ils représentent plus de 90% des cancers thyroïdiens (1, 2);
- le second type est le carcinome médullaire de la thyroïde qui dérive des cellules parafolliculaires; il re-

Épidémiologie

Le cancer thyroïdien représente 2,5% de tous les cancers et 90% des cancers endocriniens (8). Le ratio est de 1 homme pour 3-4 femmes (2, 9). Toutes histologies confondues, il survient habituellement au cours de la 5^e décennie (7, 8). Son pronostic est excellent, avec un taux de survie à 5 ans de 98,1% (7, 10) tous types histologiques et tous stades confondus. Seuls 5 à 15% des cancers thyroïdiens sont à risque élevé de rechute et de décès (2, 11, 12). Ces 30 dernières années, c'est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté compara-

Figure 1: Voies de signalisation intracellulaire.



tivement aux cancers plus fréquents comme ceux du poumon, du sein ou du côlon (13). D'après les chiffres américains du *National Cancer Institute*, son incidence a triplé et est passée de 5 à 15/100.000 personnes (14), tandis que le taux de mortalité est resté stable à 0,5/100.000 cas (8, 14). On retrouve l'augmentation de cette incidence dans les mêmes proportions en France (9) et en Europe (15), ainsi que pour toutes les tranches d'âge et surtout pour le carcinome de type papillaire. En revanche, on note une stabilité de l'incidence des carcinomes de type folliculaire, médullaire et anaplasique (16). On explique cette augmentation par deux phénomènes: une fausse majoration liée à une amélioration des techniques diagnostiques et une augmentation dite «vraie» liée à des facteurs environnementaux comme les radiations (8, 13).

Altérations génétiques dans les cancers thyroïdiens

Au cours des deux dernières décennies, la recherche a fait de grandes avancées en ce qui concerne la compréhension du mécanisme tumoral. Diverses voies de signalisation sont souvent impliquées dans l'oncogenèse. Les altérations moléculaires qui touchent les protéines de ces voies de signalisation aboutissent à la transcription des gènes nécessaires à la répllication de l'ADN. Deux principales voies de signalisation intracellulaire

sont les cibles de ces mutations: MAPK et PI3K/AKT/mTOR (**Figure 1**). Leur activation peut mener à la prolifération ou à la survie cellulaire en inhibant l'apoptose, en augmentant l'angiogenèse, en créant une radio- ou une chimiorésistance et en permettant une migration cellulaire menant au développement des métastases. Ces altérations génétiques varient en fonction du sous-type de carcinome thyroïdien.

Carcinome thyroïdien bien différencié

Les carcinomes différenciés de la thyroïde expriment dans 45 à 59% des cas une mutation du gène codant pour la protéine BRAF (17, 18), plus fréquemment dans le type papillaire que dans le type folliculaire. Cette mutation active la voie de signalisation MAPK et est associée à une certaine agressivité tumorale (18, 19), d'où une incidence plus élevée de cette mutation chez les patients présentant une récurrence ou une métastase de carcinome papillaire (20). Une mutation de RAS est retrouvée dans 40 à 50% des carcinomes folliculaires, entraînant une activation des voies de signalisation MAPK et PI3K/AKT/mTOR (19, 21, 22). Cette mutation se retrouve dans 10 à 20% des carcinomes de variante papillaire (19) et est significativement associée à l'apparition de métastases par voie hématogène (en particulier des métastases osseuses), suggérant l'influence de l'activation de RAS dans la capacité métastatique de ces tumeurs

(23, 24). Un réarrangement de PPAR/PAX8-PPAR γ est retrouvé dans 29-63% des carcinomes folliculaires (25-27). Des mutations de RET/PTC, une amplification de PI3K et des pertes de PTEN (28) peuvent également être présentes.

Carcinome médullaire de la thyroïde

Le cancer médullaire de la thyroïde exprime dans la majorité des cas des altérations du gène RET. Celui-ci code pour un récepteur membranaire tyrosine-kinase qui joue un rôle crucial dans la régulation de la prolifération, de la migration, de la différenciation et de la survie cellulaires (29). Des altérations de RET sont retrouvées dans plus de 95% des cancers médullaires de la thyroïde héréditaires liés au MEN2A. Ces altérations sont principalement situées sur les exons 10 (codons 609, 611, 618 ou 620) ou 11 (codon 634) du gène (5, 30). En ce qui concerne les cancers médullaires de la thyroïde héréditaires liés au MEN2B (5), on retrouve dans 95% des cas une mutation germinale de ce gène, majoritairement située sur l'exon 16 codon 918 et beaucoup plus rarement sur l'exon 15 codon 883 (5). Pour les formes sporadiques de cancer médullaire, 65% présentent la mutation M918T (31-33). Une corrélation entre le génotype, le phénotype et l'agressivité des cancers médullaires de la thyroïde a pu être déterminée en étudiant les familles présentant des cancers médullaires héréditaires (30). Ainsi la mutation de l'exon 16 codon 918 est-elle considérée comme étant la plus agressive (5, 30).

Carcinome anaplasique de la thyroïde

Les carcinomes anaplasiques peuvent dériver de carcinomes différenciés de la thyroïde mais également survenir *de novo*. En effet, on retrouve dans 20 à 25% des cas un antécédent de tumeur

différenciée de la thyroïde, et dans 20 à 30% la coexistence d'un carcinome anaplasique et d'un carcinome bien différencié (34). L'incidence cumulative des mutations BRAF^{V600E} et RAS dans les carcinomes anaplasiques (34) est d'environ 50 à 60% (34). Sachant que ces mutations sont fréquentes dans le développement des carcinomes bien différenciés de la thyroïde, il pourrait s'agir de carcinomes anaplasiques issus de l'évolution des carcinomes bien différenciés (34). Une inactivation de P53 (TP53) est retrouvée dans près de 80% des carcinomes anaplasiques (35). D'autre part, une activation constitutive de la voie de PI3K est également présente dans 53% des cas (36). Cette voie peut être amplifiée par l'inactivation de PTEN, la surexpression d'AKT1 ou des mutations de PIK3K ou de RAS (35). Ces mutations de RAS sont retrouvées dans 20 à 30% des carcinomes anaplasiques de la thyroïde. Enfin, une mutation dans le promoteur du gène TERT a été identifiée dans 42 à 50% des carcinomes anaplasiques (35, 37). Ce gène code pour une sous-unité catalytique de la télomérase qui joue un rôle clé dans le maintien de l'immortalité cellulaire et dans l'oncogenèse en permettant le maintien de la longueur des télomères à l'extrémité des chromosomes. Les mutations de TERT sont significativement associées à un mauvais pronostic (37).

Carcinome thyroïdien avancé

Le traitement de choix pour les cancers de la thyroïde localisés reste la chirurgie. Dans certains carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) considérés comme étant à haut risque de récurrence, la chirurgie peut être complétée par un traitement au radio-iodé (38). Dans d'autres cas, comme le carcinome anaplasique, un traitement par radiothérapie peut également être discuté (39).

Figure 2: Survie à 5 ans des cancers thyroïdiens suivant leur stade (45)

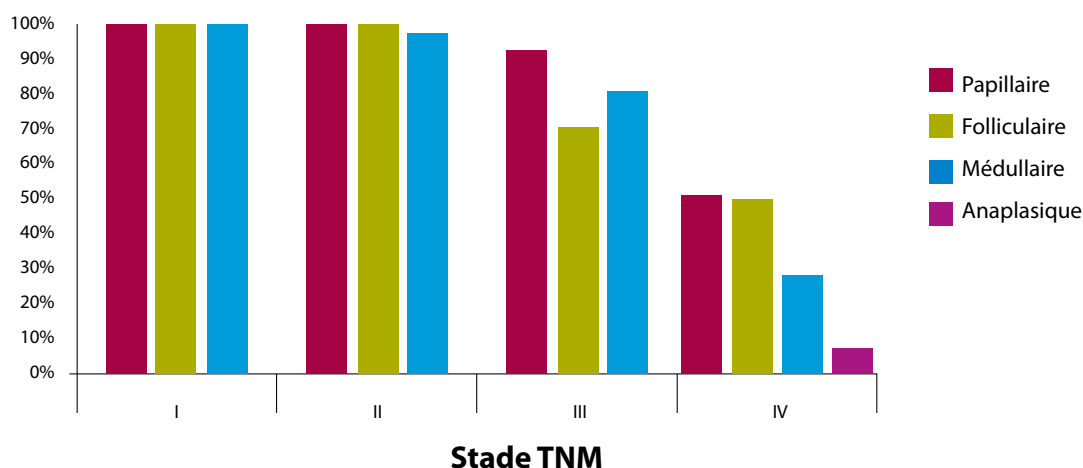


Tableau 1: Utilisation d'adriamycine dans le cancer de la thyroïde.

	Phase d'étude	Année	Nombre de patients	Type de chimiothérapie	Taux de réponse
O'Bryan et al. (49)	I	1977	29	Adriamycine	Papillaire/folliculaire: 22% Hürthle: 50% Médullaire: 25% Anaplasique: 33%
Bonadonna et al. (50)	I	1970	2	Adriamycine	50%
Gottlieb and Hill (52)	-	1974	30	Adriamycine	Survie médiane: - bon répondeur: 11 mois - mauvais répondeur: 4 mois
Ahuja (53)	-	1987	8	Adriamycine	33%
Matuszyk (54)	II	2008	22	Adriamycine	CDT: 47% Médullaire: 22%

Les CDT sont en général d'excellent pronostic, mais les récives tumorales ne sont pas rares (environ 20%) (40). Les lieux de prédilection des métastases sont les poumons (50%) et les os (25%) (41, 42). Le traitement de ces récives repose sur la freination de la TSH ainsi que sur du radio-iode si ces métastases captent l'iode, ce qui représente les 2/3 des CDT localement avancés ou métastatiques (42). Mais certaines de ces tumeurs réputées comme radiosensibles finissent par devenir résistantes dans 20 à 30% des cas (42, 43) en raison d'une mutation du gène NIS (44), gène qui à son état fonctionnel est essentiel à l'accumulation d'iode dans les cellules de la thyroïde. Les autres types de carcinomes thyroïdiens tels que les carcinomes médullaires ou anaplasiques sont quant à eux par nature non sensibles au radio-iode.

En cas de maladie oligo-métastatique osseuse, la radiothérapie externe peut être une alternative (45), que ce soit sur des métastases isolées symptomatiques ou sur des métastases asymptomatiques fragilisant la structure osseuse. La radiothérapie peut également être utilisée pour contrôler des symptômes locaux engendrés par certaines métastases. Les thérapies systémiques s'envisagent après échec des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe) ou en cas de résistance au radio-iode. Cependant, les cancers thyroïdiens sont souvent indolents (**Figure 2**), et il n'est donc pas évident de déterminer à quel moment débiter un traitement systémique.

Chimiothérapie

Pendant plusieurs décennies, la chimiothérapie était la seule thérapie systémique dans le traitement des cancers thyroïdiens,

mais la rareté de ces derniers limite la réalisation d'études. Par conséquent, la comparaison des données concernant différents schémas de chimiothérapie est extrêmement difficile (46). Cependant, plusieurs chimiothérapies ont été évoquées comme potentiellement efficaces, notamment la bléomycine, la doxorubicine en monothérapie ou en combinaison, et le paclitaxel.

La bléomycine a été l'un des premiers agents étudiés dans les cancers thyroïdiens. Une cohorte incluant 17 patients en 1971 a montré une réponse partielle chez 7 patients (47). Par la suite, plusieurs séries et cas cliniques ont été publiés avec un échec de réponse ou une toxicité tardive importante. L'intérêt pour cette chimiothérapie a donc nettement diminué (48).

Un second agent de chimiothérapie évoqué comme potentiellement efficace est l'adriamycine. Elle offre un taux de réponse entre 20 à 50% en fonction des séries rapportées dans la littérature et du sous-type de carcinome thyroïdien. Les carcinomes de Hürthle y semblent plus sensibles (49-51) (**Tableau 1**). La dose recommandée est habituellement de 60 à 75mg/m² toutes les 3 semaines, avec une dose cumulative maximale de 450mg/m² (48). Une étude randomisée publiée par Shimaoka et al. (46) en 1985 montre la supériorité de l'association de l'adriamycine et du cisplatine par rapport à l'adriamycine seule. Toutefois, cette différence ne semble significative que pour les carcinomes anaplasiques.

En 2016, Albero et al. (55) ont publié une méta-analyse sur des séries prospectives et rétrospectives étudiant la chimiothérapie dans les cancers différenciés de la thyroïde, que ce soit en

Tableau 2: Études de phase III chez les patients présentant un cancer de la thyroïde localement avancé ou métastatique résistant au radio-iode.

Étude	Traitement	Phase de l'étude	Sous-type	Traitement antérieur	Cross-over	Nombre de patients	Taux de réponse	PFS (mois)	P	OS (HR)	P
DECISION (64, 65)	Sorafénib	III	CDT	Non	Oui	207		10,8	< 0,001	0,80	0,14
	Placebo					210		5,8			
SELECT (67)	Lenvatinib	III	CDT	Oui	Oui	261	64%	18,3	< 0,001	0,73	0,10
	Placebo					131	1,5%	3,6			
ZETA (68)	Vandétanib	III	Médullaire	Oui	Oui	231	45%	30,5	< 0,001	0,89	NS
	Placebo					100	13%	19,3			
EXAM (70)	Cabozantinib	III	Médullaire	Oui	Non	219	28%	11,2	< 0,001	0,98	NS
	Placebo					111	0%	4,0			

monothérapie (adriamycine, cisplatine, étoposide, carboplatine, méthotrexate, mitoxantrone) ou en association (adriamycine et cisplatine ou régime à base d'adriamycine sans cisplatine). La survie globale est augmentée de manière significative en cas de régime à base d'adriamycine par rapport à la monothérapie. Toutefois, les auteurs de l'étude estiment qu'il est difficile d'en tirer des conclusions en raison de l'évolution des connaissances, notamment dans la détermination des différents sous-types thyroïdiens et des différents designs d'études d'évaluation des réponses thérapeutiques (55).

Des données récentes montrent un taux de réponse intéressant des taxanes dans les carcinomes anaplasiques: une étude de phase II publiée par Ain KB et al. en 2000 montre un taux de réponse de 53% sur une petite série de 20 patients (56). Higashiyama et al. ont quant à eux publié en 2010 une série de 13 patients présentant un carcinome anaplasique de la thyroïde de stade IVb ou IVc traités par paclitaxel avec un taux de réponse de 30,7% (57). Ils les ont ensuite comparés avec les patients non traités et en ont conclu que la survie globale des patients présentant un cancer de stade IVb est significativement meilleure lorsqu'ils sont traités par paclitaxel que s'ils n'ont pas de traitement, tandis que les patients avec un stade IVc n'ont pas d'amélioration de leur survie avec le paclitaxel (57). Enfin, Kawada a publié en 2010 une étude prospective de 7 patients présentant un carcinome anaplasique traités par docétaxel en 1^{ère} ligne avec un taux de réponse de 14% et un taux de contrôle de la maladie de 43% (58). Vu le petit nombre de patients inclus dans ces

différentes études, il n'est pas possible d'en tirer de conclusion pertinente.

Thérapies ciblées

Plusieurs études de phase II ont été réalisées chez des patients présentant un CDT réfractaire au radio-iode évaluant tour à tour l'axitinib (59), le motesanib (60), le pazopanib (61), le sunitinib (62), le vandétanib (63) et le sorafénib (64). Seules 4 études de phase III ont été menées et montrent un bénéfice pour le sorafénib, le lenvatinib, le vandétanib et le cabozantinib (**Tableau 2**).

Sorafénib

Le sorafénib est une molécule inhibitrice de différentes kinases, notamment de la voie de signalisation des RAF kinases impliquant successivement les protéines RAS/RAF/MEK/ERK, ainsi que de kinases impliquées dans l'angiogenèse comme c-KIT, FLT-3, VEGF-R 2 et -3 et PDGFR-β. Suite à la publication de l'étude de phase III DECISION (64, 65), il a été approuvé en novembre 2013 par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis comme traitement des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires au radio-iode avancés et progressifs. Cette étude de phase III randomisée en double aveugle a évalué son efficacité par rapport à un placebo chez les patients présentant un carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique radio-résistant. La survie sans progression (*Progression-Free Survival*, PFS) est significativement augmentée de 5 mois (HR: 0,49; IC 95%: 0,39-0,61; p < 0,0001) pour le groupe sorafénib.

Il n'y a par contre pas eu d'amélioration de la survie globale (*Overall Survival*, OS), probablement à cause du cross-over prévu initialement par l'étude.

Lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur des VEGF-R1, 2 et 3, des FGF-R 1 à 4, de PDGFR γ de RET et de KIT. Cette molécule a montré une activité clinique dans une étude de phase II concernant des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire au radio-iodé (66). Sur cette base, Schlumberger et al. ont mené une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo chez les patients présentant un CDT résistant au radio-iodé prétraité ou non (67). Les résultats ont montré une très nette augmentation de la PFS médiane dans le groupe lenvatinib (18,3 mois contre 3,6 mois dans le groupe placebo; $p < 0,001$). L'OS montre en revanche un *hazard ratio* non significatif de 0,73 ($p < 0,10$). Ceci s'explique par la possibilité d'un cross-over dans l'étude. Suite à ces résultats particulièrement positifs et malgré la toxicité du traitement, la FDA a accordé la commercialisation du lenvatinib le 13 février 2015.

Vandétanib

Le vandétanib est également une molécule multi-kinase inhibitrice ciblant principalement le VEGF-R, l'EGFR et la RET-tyrosine kinase. Rappelons que des altérations du gène RET sont retrouvées dans plus de 95% des cancers médullaires héréditaires et dans 65% des cancers médullaires sporadiques. L'étude ZETA de phase III réalisée par Schlumberger et al. en 2012 s'est penchée sur l'efficacité du vandétanib versus placebo chez des patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique (68). Une prolongation significative de la PFS a été observée pour le groupe vandétanib par rapport au groupe placebo, avec un *hazard ratio* à 0,46 ($p < 0,001$). La PFS médiane n'était pas atteinte dans le groupe vandétanib mais estimée à 30,5 mois, tandis qu'elle était de 19,3 mois dans le groupe placebo. Dans les analyses de sous-groupes, le plus haut taux de réponse a été obtenu dans le sous-groupe de carcinome médullaire héréditaire présentant la mutation M918T. L'étude ne peut, en revanche, rien conclure pour les patients présentant un carcinome médullaire sporadique RET non muté vu leur trop faible nombre. Le vandétanib a été approuvée en avril 2011 par la FDA.

Cabozantinib

Le cabozantinib est un inhibiteur de c-MET, de VEGFR2, d'AXL et de RET. Après avoir montré un taux de réponse intéressant dans une étude de phase I (69), une étude de phase III (EXAM) (70) randomisée en double aveugle a été réalisée

afin de démontrer l'efficacité de cette molécule versus placebo chez des patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique. Cette étude diffère de l'étude ZETA par le fait que les patients devaient montrer une progression radiologique au moment de l'inclusion. À son tour, le cabozantinib a montré sa supériorité en termes de PFS, avec 11,2 mois contre 4 mois dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Analogues de la somatostatine et *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*

Les tumeurs de la thyroïde comme le carcinome médullaire peuvent exprimer les récepteurs à la somatostatine (71, 72), ce qui peut être mis en évidence par la réalisation d'une scintigraphie à l'octréotide (73), et plus récemment par la réalisation d'un octréo-PET/CT (72). Dans l'étude rapportée par Binse et al., le ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT a identifié une rechute tumorale chez les 3 patients atteints de tumeurs mal différenciées et chez le patient présentant un carcinome de Hürthle (72). Alors que la scintigraphie à l'octréotide était un outil prometteur pour le carcinome de Hürthle dans plusieurs études antérieures (71, 74-77), les rapports concernant l'imagerie des récepteurs à l'octréotide dans des carcinomes thyroïdiens peu différenciés sont rares (77, 78).

Alors que dans les tumeurs neuroendocrines qui expriment également fréquemment des récepteurs à la somatostatine, l'utilisation d'analogues de la somatostatine permet un contrôle des symptômes et de la maladie (79), les essais cliniques dans les tumeurs thyroïdiennes ont montré des réponses contradictoires (44). Deux séries de 8 et 6 patients (80, 81) comprenant des CDT et des tumeurs médullaires ont toutes les deux rapporté un échec de traitement. En revanche, une étude portant sur 2 patients rapportée par Robbins et al. (82) a montré une réponse tumorale chez les deux.

A contrario, les patients présentant des lésions tumorales ayant une forte avidité pour l'octréotide pourraient bénéficier d'une thérapie à base de radionucléide. La *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* lie une molécule de ^{177}Lu ou de ^{90}Y à un analogue de la somatostatine. Plusieurs séries ont été rapportées dans la littérature (**Tableau 3**) montrant un taux de réponse intéressant tant pour les CDT que pour les carcinomes médullaires.

Re-sensibilisation au radio-iodé

Les tumeurs différenciées de la thyroïde répondent habituellement au radio-iodé. Toutefois, par suppression du NIS, ces tumeurs peuvent y devenir réfractaires. Il a été démontré dans

Tableau 3: Études concernant l'utilisation de la PRRT dans les cancers thyroïdiens.

	Nombre de patients	Folliculaire	Papillaire	Médullaire	Hürthle	Anaplasique	Indéterminé	Radionuclide utilisé
Georges et al. (78)	3	-	-	-	3	-	-	⁹⁰ Y-DOTATOC
Waldherr et al. (83)	20	3	4	12	-	1	-	⁹⁰ Y-DOTATOC
Valkema et al. (84)	40	1	4	-	-	-	36	¹¹¹ In-DTA-Octréotide
Virgolini et al. (85)	25	-	-	-	-	-	25	⁹⁰ Y-DOTALAN
Gabriel et al. (75)	5	3	2	-	-	-	-	⁹⁰ Y-DOTATOC
Stokkel et al. (86)	9	4	5	-	-	-	-	¹¹¹ In-DTA-Octréotide
Teunissen et al. (87)	5	1	1	-	3	-	-	¹¹⁷ Lu-DOTATATE
Versari et al. (88)	11	4	4	-	1	-	2	⁹⁰ Y-DOTATOC
Czepczynski et al. (89)	11	5	3	-	3	-	-	⁹⁰ Y-DOTATOC
Makis et al. (90)	2	-	-	2	-	-	-	¹¹⁷ Lu-DOTATOC
Budiawan et al. (91)	16	4	8	-	3	-	1	⁹⁰ Y-DOTATOTE ¹¹⁷ Lu-DOTATATE

plusieurs études que lorsque la mutation BRAF^{V600E} était présente, l'expression du NIS était supprimée, interférant ainsi avec la captation du radio-iodé (92, 93). Suite à ces nouvelles données, Rothenberg et al. (94, 95) ont étudié l'administration d'un anti-BRAF tel que le dabrafénib pendant 25 jours chez 10 patients présentant une mutation BRAF afin d'en estimer l'impact sur la re-sensibilisation au radio-iodé. Sur ces 10 patients, 6 ont montré de nouveau une captation de l'iodé lors du contrôle de la scintigraphie à l'iodé 131 et ont pu être retraités par radio-iodé. Deux patients ont présenté une réponse partielle selon les critères RECIST 1.1 au scanner de contrôle ainsi qu'une diminution de la thyroglobuline. Les 4 autres patients ont présenté une stabilisation de leur maladie.

Suivant le même principe, le sélumétinib a également été testé en phase II. Il s'agit d'un inhibiteur de MEK, molécule qui se trouve en aval de RAF sur la voie de signalisation intracellulaire MAPK; de ce fait, en cas de mutation de BRAF, l'administration d'un anti-MEK permet d'inhiber la suractivation de cette voie de signalisation. Ho et al. ont publié une série de 20 patients,

dont 9 présentant une mutation de BRAF et 5 présentant une mutation de NRAS (96). Sur ces 20 patients, 12 ont retrouvé une captation à l'iodé et 8 ont à nouveau pu être traités par radio-iodé, avec 6 réponses partielles et 2 maladies stables. Sur ces 8 patients traités à nouveau par radio-iodé, se trouvaient les 5 patients avec NRAS muté et 1 patient muté BRAF sur les 9 patients considérés. Au vu de ces résultats, une étude de phase III est en cours afin de re-sensibiliser au traitement par radio-iodé les CDT qui y étaient devenus réfractaires.

Immunothérapie

L'immunothérapie en est à ses balbutiements dans le cancer de la thyroïde. Une étude de phase I d'escalade de dose avec le nivolumab a inclus un patient présentant un carcinome médullaire thyroïdien. Il a présenté une réponse partielle avec une médiane de réponse de 13 mois (97). Un second cas de réponse a été observé dans un cancer anaplasique de la thyroïdien avancé (98). Sur cette base théorique, les deux réponses observées sous immunothérapie sont encourageantes pour poursuivre les recherches sur le sujet.

Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Temps jusqu'à progression (mois)	Survie globale (mois)
0	33%	66%	21	NA
0	35%	65%	8	NA
7/40	14/40		NA	NA
3/25	11/25	11/25	NA	NA
0	100%	0	5	NA
	44%			
2/5	2/5	1/5	18 à 43	NA
2/11	5/11	4/11	3,5 à 11,5	NA
1/11	2/11	3/11	NA	21
0	2/2	0	9 à 10	NA
2	4		25	50

Chowdhury et al. ont réalisé une étude rétrospective sur la sur-expression de PD-L1 dans les cancers papillaires de la thyroïde. Les résultats montrent que la surexpression de PD-L1 dans les carcinomes papillaires thyroïdiens est corrélée à une augmentation du risque de rechute et constitue donc un marqueur de mauvais pronostic (99). Zwaenepoel et al. ont également décrit une surexpression de PD-L1 dans 28,3% des carcinomes anaplasiques analysés (100). Ceci renforce l'idée de poursuivre les recherches concernant la place de l'immunothérapie dans le cancer de la thyroïde, d'autant plus que la qualité de vie des patients sous immunothérapie est en général bonne et que la fréquence des effets secondaires est faible (entre 10 et 27% de grades 3 et 4) (101).

Conclusion

Les traitements systémiques des cancers thyroïdiens ont beaucoup évolué au cours des 10 dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées notamment pour les CDT et les carcinomes médullaires de la thyroïde. La possibilité de re-sensibiliser à l'iode les CDT devenus réfractaires est également à l'étude avec

les anti-BRAF et les anti-MEK. Le sorafénib, le lenvatinib, le cabozantinib et le vandétanib ont démontré leur efficacité, ne laissant ainsi plus de place à la chimiothérapie classique. Seul le carcinome anaplasique ne profite actuellement pas de ces avancées et doit encore bénéficier de traitements de chimiothérapie plus anciens, dont l'efficacité est très limitée. Vu l'indolence de ce type de cancer et les effets secondaires de ces traitements ciblés, se pose la question du moment opportun pour les initier. L'essor de l'immunothérapie viendra encore peut-être améliorer le devenir des patients présentant un carcinome thyroïdien, qu'il soit différencié, médullaire ou anaplasique, avec une qualité de vie que l'on peut espérer meilleure que sous thérapie ciblée.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 20/11/2018 – Accepté: 07/03/2019