

# Carcinome anaplasique de la thyroïde: nouvelles approches thérapeutiques

Dre ANTONIA STAMATIOU<sup>a</sup>, Dre RUTH GABRIELA HERRERA-GÓMEZ<sup>a</sup>, Dr PETR SZTURZ<sup>a</sup>, Dre BETTINA BISIG<sup>b</sup>, Dr EDOUARD ROMANO<sup>c</sup>, Pr GERASIMOS SYKIOTIS<sup>d</sup>, Dr FRANÇOIS GOROSTIDI<sup>e</sup>, Pr STEFANO LA ROSA<sup>b</sup>, Pr PETER KOPP<sup>d</sup> et Dre VALÉRIE CRISTINA<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 962-6

Le cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) compte parmi les cancers les plus agressifs avec une survie médiane de 4 mois et une mortalité spécifique à la maladie proche de 100%. Dès que le diagnostic est suspecté ou établi, une orientation urgente vers un centre multidisciplinaire expérimenté est essentielle. La chimiothérapie a une efficacité limitée. Les analyses moléculaires, ainsi que la disponibilité de nouvelles thérapies ciblées et d'immunothérapies, permettent désormais d'améliorer les résultats. En particulier, le CAT avec mutation *BRAF V600E* bénéficie d'une combinaison de thérapies ciblées par dabrafénib et tramétinib en traitement de première ligne.

## Anaplastic thyroid carcinoma: new therapeutic approaches

*Anaplastic thyroid cancer (ATC) is among the most aggressive cancers with a median overall survival of 4 months and a disease-specific mortality of close to 100%. As soon as the diagnosis is suspected or established, urgent referral to an experienced multidisciplinary center is imperative. Chemotherapy has limited efficacy. Molecular analyses, together with the availability of novel targeted therapies and immunotherapies, now permit to improve outcomes. In particular, targeted therapy with dabrafenib and trametinib is indicated as first-line therapy for BRAF V600E-mutated ATC.*

## INTRODUCTION

Le cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) est un carcinome indifférencié d'origine folliculaire. Il s'agit du type de cancer thyroïdien le plus rare (< 2% des cas) et au pronostic le plus sombre, considéré comme une des tumeurs les plus agressives chez l'être humain, avec une survie médiane de 4 mois et de 20% à un an. Des survies à plus long terme sont rares. Le taux de mortalité spécifique à la maladie est proche de 100%; tous les patients sont classés par le système tumeur, gan-

glions, métastases (Tumor, Nodes, Metastasis (TNM)) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) en stades IV: IVA (tumeurs confinées à la thyroïde), IVB (extension locorégionale) et IVC (métastases à distance).<sup>1,2</sup>

En raison de l'agressivité du CAT, une prise en charge rapide est impérative dès la suspicion ou le diagnostic posé par une équipe multidisciplinaire expérimentée (oncologues, endocrinologues, chirurgiens, radiothérapeutes et équipes de soins palliatifs) (**figure 1**).<sup>3</sup>

Le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, une chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie, à visée potentiellement curative, sont rarement possibles.<sup>1,2</sup>

Pour les CAT non opérables et/ou métastatiques, l'arsenal thérapeutique s'est longtemps limité à la chimiothérapie, éventuellement combinée à un traitement de radiothérapie pour le contrôle local au niveau cervical. Les chimiothérapies utilisées comprennent les taxanes en monothérapie ou combinées aux platines, ou les anthracyclines. Le bénéfice sur la survie et la qualité de vie chez ces patients n'est pas formellement démontré. Néanmoins, une régression tumorale est induite chez une minorité de patients.<sup>1,2</sup>

Les risques et bénéfices potentiels des différentes options thérapeutiques doivent être soigneusement considérés pour chaque patient lors de l'individualisation des soins, conformément aussi à ses souhaits et directives anticipées.<sup>1</sup>

Dans ce contexte, le développement de nouvelles approches thérapeutiques systémiques est décisif et urgent. Des thérapies ciblées et des immunothérapies, en monothérapie ou combinées, élargissent maintenant les options thérapeutiques disponibles et seront discutées dans cette revue. Leur utilisation, dans le cadre d'une approche thérapeutique personnalisée, basée sur les analyses moléculaires, y compris avant une prise en charge chirurgicale, a déjà permis d'observer une amélioration de la survie des patients sur les 20 dernières années dans de grands centres américains, tels que le MD Anderson (survie à 1 an: 35% pour 2000-2013; 59% pour 2017-2019).<sup>4</sup>

## ANALYSES HISTOPATHOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES DU TISSU TUMORAL

L'examen histopathologique de la tumeur est essentiel pour poser le diagnostic de CAT. Les cellules tumorales peuvent présenter une morphologie fusiforme ou épithélioïde (**fi-**

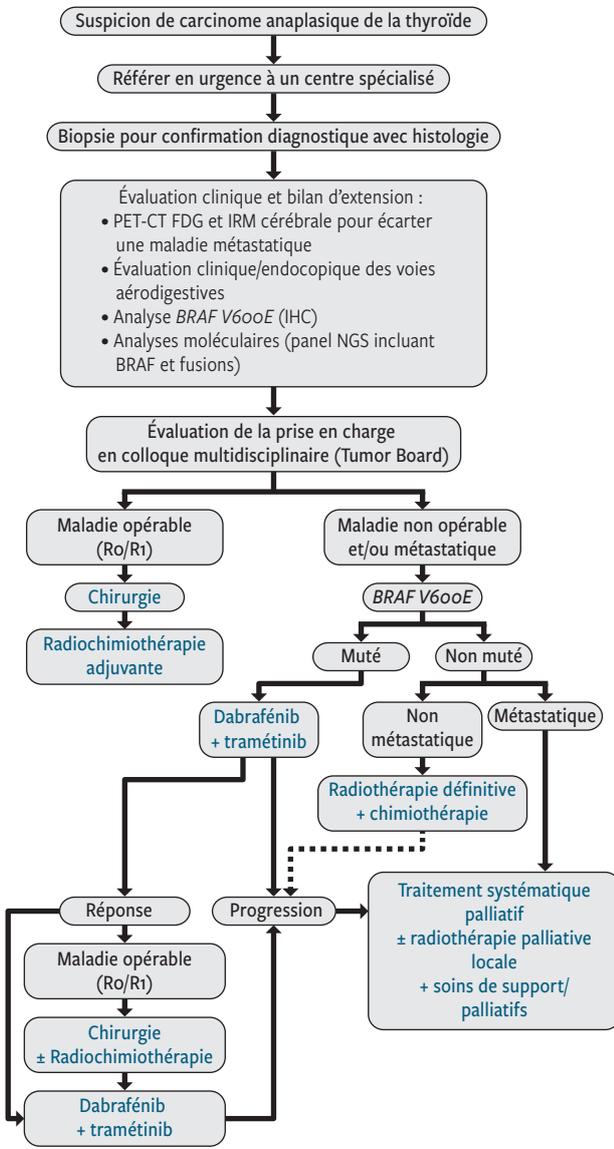
<sup>a</sup>Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Service de pathologie clinique, Département médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, et Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service de radio-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Département de médecine, CHUV, et Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>e</sup>Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Département des services de chirurgie et d'anesthésiologie, CHUV, 1011 Lausanne

antonia.stamatiou@chuv.ch | gabriela.herrera-gomez@chuv.ch  
petr.szturn@chuv.ch | bettina.bisig@chuv.ch | edouard.romano@chuv.ch  
gerasimos.sykiotis@chuv.ch | francois.gorostidi@chuv.ch  
stefano.larosa@chuv.ch | peter.kopp@chuv.ch | valerie.cristina@chuv.ch

**FIG 1** Algorithme de prise en charge du carcinome anaplasique de la thyroïde

IHC: immunohistochimie; NGS: séquençage à haut débit.



gure 2A), avec généralement une abondante nécrose et un index mitotique élevé. En immunohistochimie (IHC), les cellules tumorales sont positives pour PAX8 (figure 2B) et de façon variable pour les cytokératines (figure 2C) et p53; d'autres marqueurs thyroïdiens (TTF-1, thyroglobuline) sont négatifs.

Dès confirmation du diagnostic, des analyses complémentaires IHC et moléculaires doivent être entreprises, pour rechercher des biomarqueurs prédictifs d'une réponse aux thérapies ciblées et définir la meilleure stratégie thérapeutique.

La recherche d'une mutation *BRAF V600E* doit être considérée comme une urgence (figure 1). C'est la mutation actionnable la plus fréquente, retrouvée dans environ 50% des cas, en particulier lorsqu'un carcinome papillaire précède ou coexiste avec le CAT.<sup>5</sup> Cette mutation, précoce et commune des

tumeurs thyroïdiennes différenciées, est associée à des mutations tardives supplémentaires, favorisant une dédifférenciation progressive et une transformation en CAT.<sup>5</sup> Son caractère pronostique est mal défini mais sa valeur prédictive pour les inhibiteurs *BRAF* est bien établie. L'analyse IHC pour la protéine mutée *BRAF V600E* (figure 2D) permet d'obtenir un résultat très rapide. Une confirmation par analyse mutationnelle est effectuée: de façon ciblée ou dans le cadre de l'analyse d'un panel de gènes par séquençage à haut débit (NGS).

En l'absence de mutation *BRAF V600E*, on recherche par NGS ou hybridation in situ fluorescente (FISH) d'autres altérations moléculaires plus rares, parmi lesquelles les fusions (réarrangements) des gènes *NTRK1/2/3*, *RET* et *ALK*, retrouvés dans environ 5% des CAT et pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles.<sup>5</sup>

Différents marqueurs potentiellement prédictifs de l'efficacité des immunothérapies sont également analysés sur le prélèvement tumoral: l'expression du PD-L1 (Programmed Death Ligand-1), la présence d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et une charge mutationnelle élevée (TMB-H).

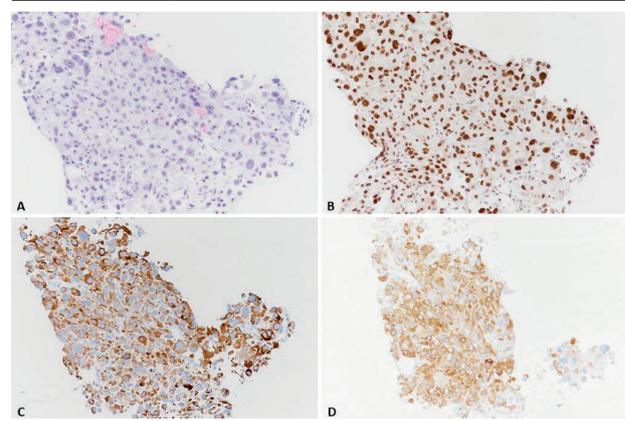
### THÉRAPIES CIBLÉES SUR UNE ANOMALIE MOLÉCULAIRE

#### Inhibiteurs *BRAF*

Dans une étude de phase 2 publiée début 2018, 16 patients avec un CAT muté *BRAF V600E* ont été traités par la combinaison dabrafénib (inhibiteur *BRAF*) et tramétinib (inhibiteur *MEK*).<sup>6</sup> Les patients avaient précédemment bénéficié d'un traitement local par radiothérapie et/ou chirurgie, et ont été traités en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> lignes. Le taux de réponses s'élevait à 69% (11 sur 16; IC 95%: 41-89%), la survie à 1 an était estimée à 80%. La tolérance était bonne mis à part une fatigue, des états fébriles et des nausées. Face à ces résultats remarquables, la combinaison dabrafénib/tramétinib a été approuvée par la United States Food and Drug Administration (FDA) en 2018, et elle est recommandée en traitement de 1<sup>re</sup> ligne pour le CAT

**FIG 2** Examen histopathologique d'un carcinome anaplasique de la thyroïde

Examen histologique standard (A) et examens immunohistochimiques positifs pour PAX8 (B), cytokératines (C) et *BRAF V600E* (D).



métastatique ou localement avancé avec mutation *BRAF V600E*, notamment par l'American Thyroid Association (ATA) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO).<sup>12</sup> Pour cette raison, l'analyse *BRAF V600E* est une urgence lors du diagnostic d'un CAT pour définir la 1<sup>re</sup> ligne de traitement potentiellement la plus efficace.

Pour les CAT localement avancés, l'utilisation de cette combinaison en néoadjuvant est décrite dans une série de cas du MD Anderson.<sup>7</sup> Les patients ont pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale puis d'une radiochimiothérapie adjuvante. Par la suite, le traitement de dabrafénib/tramétinib était poursuivi au long cours pour maintenir le contrôle de la maladie le plus longtemps possible. Cette approche, actuellement en cours d'évaluation pour confirmation de son efficacité, est particulièrement prometteuse par son potentiel de survie prolongée. Elle pourrait représenter un changement de paradigme pour ces patients avec un CAT initialement non opérable, mais présentant une excellente réponse sous thérapie ciblée.

### Inhibiteurs NTRK

Deux inhibiteurs sélectifs pan-TRK (Tyrosine Receptor Kinase; larotrectinib et entrectinib) sont approuvés par Swissmedic pour le traitement de tumeurs solides métastatiques porteuses d'une fusion *NTRK*, en progression après un traitement antérieur. Les données d'efficacité spécifiquement pour le CAT avec fusion *NTRK* ne sont pas connues. Les études ont inclus divers tumeurs (y compris des tumeurs thyroïdiennes dont le type histologique exact n'est pas connu).<sup>8</sup> Pour cette raison, les patients présentant un CAT avec fusion *NTRK* devraient idéalement être traités dans le cadre d'une étude clinique.

### Inhibiteurs RET

Le selpercatinib, inhibiteur sélectif de *RET* (Rearranged During Transfection; wild type et muté) et de fusions du gène *RET*, a été récemment approuvé par Swissmedic pour le traitement du cancer thyroïdien avancé, présentant une fusion du gène *RET* et en progression après un traitement antérieur. Cette approbation est basée sur les résultats d'un essai de phase 1/2 dans lequel 19 patients présentaient un cancer de la thyroïde avec fusion *RET*, parmi lesquels 2 étaient atteints d'un CAT.<sup>9</sup> L'un des deux a présenté une réponse prolongée de 18 mois sous selpercatinib. Compte tenu des données limitées sur le selpercatinib, spécifiquement dans le CAT, ce traitement devrait idéalement aussi être administré dans le cadre d'une étude clinique.

### Inhibiteurs ALK

Aucun inhibiteur ALK n'est approuvé pour le traitement de carcinomes thyroïdiens avec fusion du gène *ALK*. Un case report a démontré le bénéfice de ce traitement chez un patient atteint d'un CAT porteur de cette fusion.

## IMMUNOTHÉRAPIE

Au cours de la dernière décennie, l'immunothérapie a changé la prise en charge de plusieurs types de cancers. Elle vise à stimuler le système immunitaire pour qu'il reconnaisse puis

élimine les cellules tumorales. Parmi les différentes approches, les plus souvent utilisées sont les anticorps monoclonaux (Ac) dirigés contre les antigènes situés à la surface des cellules immunitaires (PD-1, PD-L1 ou CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) notamment) et des cellules cancéreuses (PD-L1). Ces traitements peuvent être utilisés chez les patients souffrant d'un CAT, mais les données spécifiques à ce type de patients sont très limitées.

Actuellement, l'indication à l'immunothérapie repose notamment sur certains biomarqueurs prédictifs: l'expression de PD-L1 ou la présence de MSI ou TMB-H dans le tissu tumoral. Les patients présentant un CAT avec TMB-H et/ou MSI, en progression après une 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie, peuvent bénéficier d'un traitement par l'Ac anti-PD-1 pembrolizumab. Ce traitement est approuvé par la FDA pour le traitement des tumeurs solides MSI et/ou TMB-H: les études ont démontré des taux de réponses globales de 30 à 40%.<sup>10</sup>

Concernant les études menées spécifiquement chez les patients avec CAT, dans une étude de phase 2 présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020, 10 patients présentant un CAT ont été traités avec une combinaison de nivolumab (Ac anti-PD-1) et ipilimumab (Ac anti-CTLA-4): 30% des patients ont présenté une excellente réponse.<sup>11</sup>

Le spartalizumab (Ac anti-PD-1), non approuvé ni commercialisé à ce jour, a démontré dans une étude de phase 2 un taux de réponses de 35% chez les patients ayant un CAT PD-L1 positif (expression de PD-L1 > 50% des cellules tumorales).<sup>12</sup>

En résumé, ces taux de réponses, de même que la bonne tolérance de l'immunothérapie et la possibilité d'obtenir une réponse prolongée, sont très encourageants.

## AUTRES TRAITEMENTS

### Traitements antiangiogéniques

Le lenvatinib, inhibiteur multikinases (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, Kit), est le traitement palliatif standard de 1<sup>re</sup> ligne des carcinomes thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode. Il est approuvé au Japon pour le traitement des CAT suite à une étude japonaise de phase 2, terminée en 2015, qui a montré un taux de réponses de 24% et une survie globale médiane de plus de 10 mois.<sup>13</sup> Malheureusement, une étude internationale a été interrompue par manque d'efficacité du lenvatinib à l'analyse intermédiaire.

Les patients candidats à ce traitement doivent être soigneusement sélectionnés en raison du risque de survenue de complications potentiellement graves (hémorragies et fistules, en particulier au niveau cervical quand la tumeur envahit les structures adjacentes).

### Inhibiteurs mTOR

L'évérolimus est l'inhibiteur mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) le plus étudié dans le traitement des cancers thyroïdiens. Dans ces études, quelques patients avec CAT ont été inclus, avec parfois une réponse prolongée au traitement,

en particulier en présence de mutations dans la voie de signalisation PI3K/mTOR/AKT ou mutation *NF1*.

## TRAITEMENTS COMBINÉS

L'utilisation combinée de différentes approches thérapeutiques fait actuellement l'objet d'études prospectives. Notamment, la combinaison de thérapies ciblées (inhibiteurs BRAF ou lenvatinib) avec l'immunothérapie semble particulièrement prometteuse, soit en utilisant la combinaison d'emblée, soit en ajoutant l'immunothérapie lors de la progression sous thérapie ciblée.<sup>14</sup> Une série allemande de 6 patients avec CAT traités par lenvatinib/pembrolizumab a été récemment publiée: 4 patients ont présenté une réponse complète, la survie médiane était supérieure à 18 mois.<sup>15</sup>

## CONCLUSION

Le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement du CAT, utilisant des thérapies ciblées, potentiellement en combinaison avec des immunothérapies, permet d'améliorer le pronostic de cette maladie particulièrement létale. Cela nécessite une prise en charge urgente basée sur des analyses moléculaires de la tumeur par une équipe multidisciplinaire expérimentée.

**Conflits d'intérêts:** Le Pr Gerasimos Sykiotis a déclaré une activité de consultant auprès d'Eisai, Bayer et Eli Lilly. Le Dr Petr Szturz a déclaré une activité de consultant auprès de Merck-Serono, Servier et BMS. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le carcinome anaplasique de la thyroïde doit être pris en charge en urgence par une équipe multidisciplinaire expérimentée
- Des analyses moléculaires (en particulier la recherche de la mutation *BRAF V600E*) et immunohistochimiques doivent être effectuées, afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique
- Les carcinomes anaplasiques de la thyroïde avec mutation *BRAF V600E* bénéficient d'une combinaison de dabrafénib et tramétinib en traitement de première ligne

1 \*\*Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31:337-86.

2 \*\*Filetti S, Durante C, Lebolleux S, et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2019;30:1856-83.

3 Cabanillas ME, Willimas MD, Gunn GB, et al. Facilitating Anaplastic Thyroid Cancer Specialized Treatment: a Model for Improving Access to Multidisciplinary Care for Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Head Neck* 2017;39:1291-5.

4 Maniakas A, Dadu M, Busaidy NL, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol* 2020;6:1397-404.

5 Volante M, Lam AK, Papotti M, et al.

Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol* 2021;online ahead of print.

6 \*Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13.

7 Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2019;29:1036-43.

8 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in Patients with Advanced or Metastatic NTRK Fusion-Positive Solid Tumours: Integrated Analysis of Three Phase 1-2 Trials. *Lancet Oncol*

2020;21:271-82.

9 Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Eng J Med* 2020;383:825-35.

10 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of Tumour Mutational Burden with Outcomes in Patients with Advanced Solid Tumours Treated with Pembrolizumab: Prospective Biomarker Analysis of the Multicohort, Open-Label, Phase 2 KEYNOTE-158 Study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-65.

11 Lorch JH, Barletta JA, Nehs M, et al. A Phase II Study of Nivolumab (N) Plus Ipilimumab (I) in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RAIR DTC) with Exploratory Cohorts in Anaplastic (ATC) and Medullary Thyroid Cancer (MTC). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 6513.

12 Capdevila J, Wirth LI, Ernst T, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2620-7.

13 Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 2017;7:25.

14 Dierks C, Seufert J, Amann K, et al. The Lenvatinib/Pembrolizumab Combination Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2021;online ahead of print.

15 Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. Salvage Pembrolizumab Added to Kinase Inhibitor Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018;6:68.

\* à lire

\*\* à lire absolument