

## Introduction

L'iode radioactif <sup>131</sup>I est la pierre angulaire du traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (CDT) à haut risque. Parmi ceux-ci, 5 à 15% des CDTs localisés et 50% des CDTs métastatiques sont iodoréfractaires (Tabl. 1, Fig. 1). Les patients atteints d'un CDT métastatique ont un très mauvais pronostic avec une survie à 10 ans de seulement 10%. Conséquemment, la redifférenciation de ces tumeurs dites iodoréfractaires pourrait être une avenue thérapeutique potentielle pour prolonger la survie de ces patients (1-4).

### Cancer différencié de la thyroïde iodoréfractaire (1)

Pas de captation d'iode au moment du diagnostic initial de la récurrence locorégionale ou des métastases à distance.

Absence ou perte progressive de la captation d'iode à la scintigraphie pancorporelle post-traitement une semaine suivant le traitement à l'iode radioactif <sup>131</sup>I.

Présence de plus d'une lésion métastatique avec au moins une lésion qui ne capte pas l'iode à la scintigraphie pancorporelle post-traitement.

Progression anatomique des foyers tumoraux 12 à 16 mois après la thérapie par iode radioactif <sup>131</sup>I malgré la présence d'une captation d'iode à la scintigraphie pancorporelle post-traitement.

Aucun signe de rémission chez les patients ayant reçu une dose cumulative > 600 mCi (22,2 GBq) d'iode radioactif <sup>131</sup>I.

Tableau 1 Définition d'un cancer différencié de la thyroïde iodoréfractaire

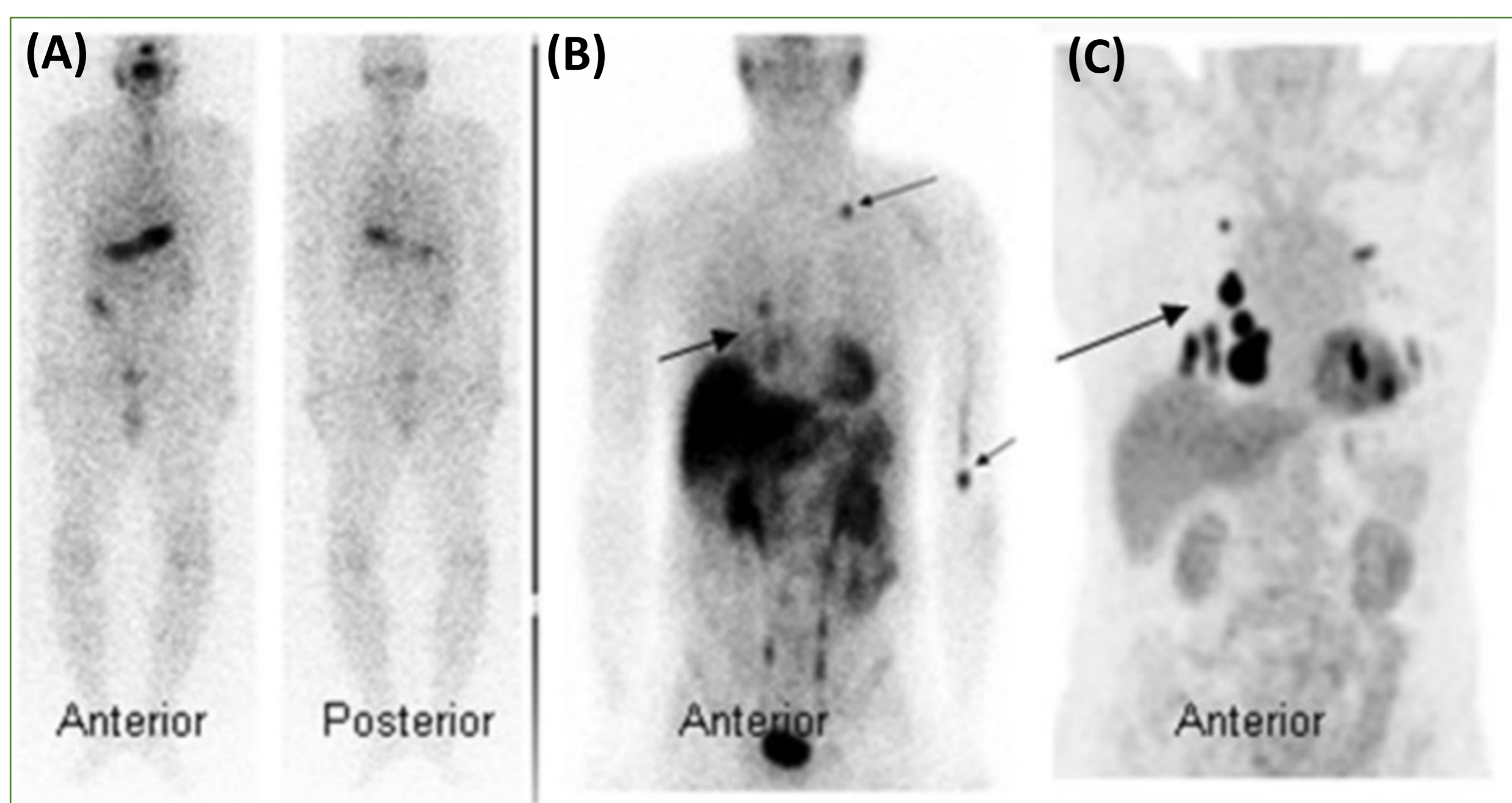


Figure 1 Cancer différencié de la thyroïde iodoréfractaire (8). (A) Absence de captation à la scintigraphie à <sup>131</sup>I. (B) Présence de captation à la scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi et (C) à la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG (MIP).

## Physiopathologie

- Fonction du symporteur Na/I (NIS) : Transport actif de l'iodure dans les cellules folliculaires de la thyroïde
- Capacité des cellules folliculaires à concentrer l'iode est exploitée dans le traitement du cancer de la thyroïde
  - Iode radioactif <sup>131</sup>I pénètre dans les cellules via NIS et émission de particules β<sup>-</sup> détruisant les cellules folliculaires
- Altération de la fonction du NIS est l'une des caractéristiques de la dédifférenciation des cancers thyroïdiens
  - ↓ ou absence de captation de l'iode radioactif <sup>131</sup>I
- ↓ de l'expression du NIS est l'élément central d'une résistance à l'iode (Fig. 2)
- Certaines mutations génétiques et épigénétiques des voies RTK/BRAF/MAPK/ERK et PI3K-AKT-mTOR sont également à l'origine d'une ↓ de l'expression du NIS (2-6)
- Intérêt des thérapies systémiques actuellement disponibles : ↑ l'expression du NIS (1-3-7)
  - ↑ de captation de l'iode radioactif <sup>131</sup>I (Fig. 3)

## Thérapies de redifférenciation et fonctionnement

Mécanismes cibles et principaux agents disponibles (Fig. 2) (2-5-6)

- Modulation de la transcription des gènes
  - Acide rétinoïque
  - Inhibiteur des histone déacétylases (HDAC)
  - Agoniste des récepteurs γ activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPARγ)
- Voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK)
  - Fibrosarcome à accélération rapide (RAF)
  - Kinase MAPK (MEK)
- Récepteur de la tyrosine kinase
  - Récepteur α du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRα)
  - Récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain (HER3)
- Activateur d'autophagie
  - Homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN)
  - Cible mécaniste de la rapamycine (mTOR)

## Références

Revue de littérature dans PubMed; mots-clés : radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, redifferentiation therapy

(1) Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 17;11(9):1382. (2) Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb;14(2):35. (3) Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, Lussey-Lepoutre C. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers (Review). *Endocr Relat Cancer*. 2020 May;27(5):R113-R132. (4) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. (5) Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:260. (6) Jayarangaiah A, Sidhu G, Brown J, Barrett-Campbell O, Bahtiyar G, Youssef I, Arora S, Skwiersky S, McFarlane SI. Therapeutic options for advanced thyroid cancer. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2019;5(1):26-34. (7) Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(3):215-225. (8) Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med*. 2013 Oct;27(8):681-93.

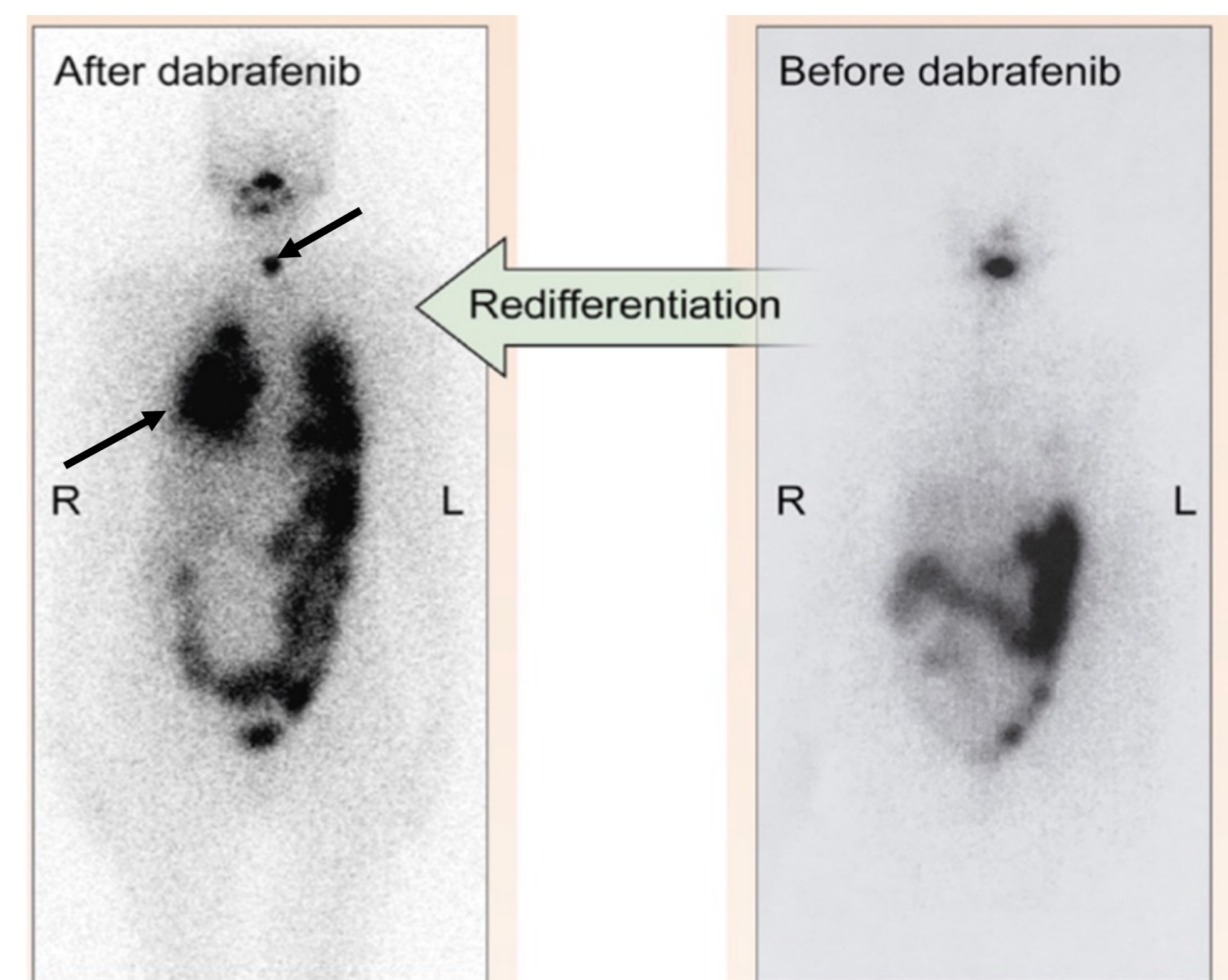


Figure 3 Redifférenciation d'un cancer thyroïdien iodoréfractaire après un traitement au dabrafenib captant de nouveau l'iode <sup>131</sup>I (3).

Les principaux agents de redifférenciation étudiés sont l'acide rétinoïque, les inhibiteurs des HDAC et les agonistes des PPARγ (5). Plus récemment, les essais cliniques étudiant les agents de la voie de la MPAK ont aussi montré des résultats plutôt encourageants (Fig. 3).

L'acide rétinoïque (AR) est impliqué dans la différenciation cellulaire, la différenciation, l'apoptose, et induit la différenciation et l'expression des NIS dans les cellules tumorales de la thyroïde (3). Suite à ce traitement, il y a une augmentation de la captation de l'iode <sup>131</sup>I et la production de thyroglobuline par les cellules cancéreuses thyroïdiennes. Dans les essais cliniques, 40-50% des patients avec un cancer thyroïdien iodoréfractaire ont montré une captation à l'<sup>131</sup>I (5).

Tout comme l'AR, les agonistes des HDAC diminuent également le taux de prolifération cellulaire et induisent l'apoptose des cellules tumorales (3). Conséquemment, il y a une redifférenciation en augmentant l'expression des gènes spécifiques de la thyroïde, tels la peroxydase thyroïdienne et le NIS. Les taux de redifférenciation dans les essais cliniques est plus faible qu'avec l'AR et se situe entre 10-30% (5).

L'ARNm de PPARγ régulé à la baisse dans les cancers thyroïdiens papillaires. Ceci permet donc aux agonistes des PPARγ de réguler à la hausse l'ARNm, ce qui entraîne une production accrue de thyroglobuline et une expression augmentée des NIS. Lors des essais cliniques, le taux de redifférenciation avec ces molécules avoisine les 25% (5).

Les agents modulant la voie de la MPAK, comme le dabrafenib, ont démontré des taux de redifférenciation jusqu'à 60-70% (3). Cependant, la réponse au traitement à l'iode <sup>131</sup>I après un prétraitement avec un de ces agents ne correspond pas toujours à une augmentation de la captation de l'<sup>131</sup>I. Par contre, environ 50% des patients retraités à l'iode radioactif <sup>131</sup>I ont démontré une réponse partielle au traitement (3).

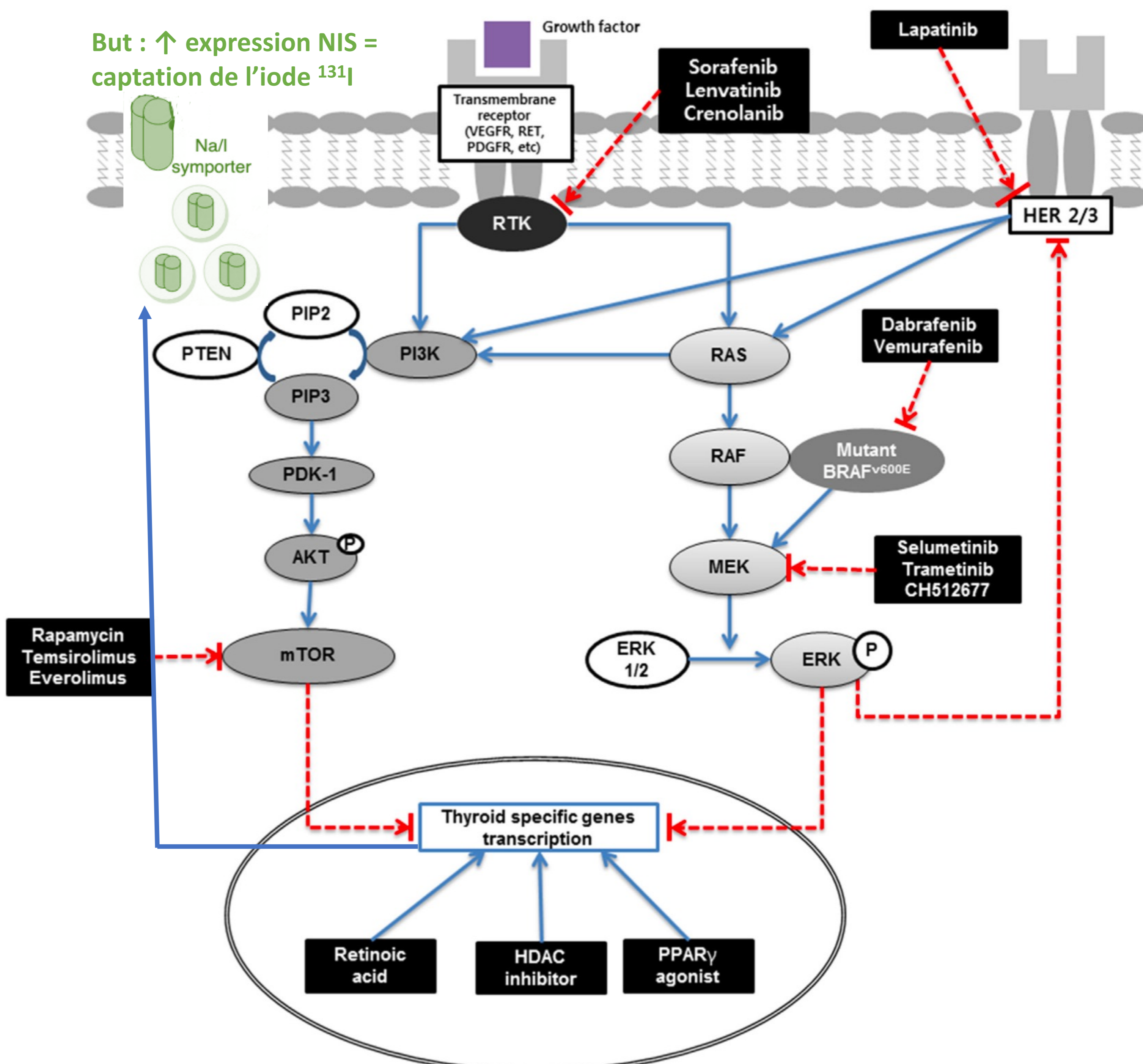


Figure 2 Mécanismes des thérapies systémiques disponibles pouvant redifférencier les cancers thyroïdiens iodoréfractaires (1-5).

## Conclusion

Tel que démontré dans les essais précliniques et cliniques récentes, plusieurs agents de redifférenciation disponibles, tels l'AR et les modulateurs de la voie de la MPAK, permettent la resensibilisation des cellules néoplasiques thyroïdiennes, leur permettant ainsi de recapter l'iode et de tenter un traitement subséquent à l'iode radioactif <sup>131</sup>I. Ces molécules sont une avenue fort prometteuse dans le traitement des cancers thyroïdiens iodoréfractaires et pour le retour des patients auprès du nucléiste.