Bull Cancer 2017; 104: 393-401
en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Cabozantinib : modalités d'action, efficacité et indications

Valérie Cochin [1], Marine Gross-Goupil [1], Alain Ravaud [1,2], Yann Godbert [3], Sylvestre Le Moulec [3]

Reçu le 2 décembre 2016
Accepté le 24 mars 2017
Disponible sur internet le : 3 mai 2017

1. Centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, hôpital Saint-André, 01, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux cedex, France
2. Université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France
3. Institut Bergonié, centre de lutte contre le cancer de Bordeaux, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France

Correspondance :
Valérie Cochin, Centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, hôpital Saint-André, 01, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux cedex, France.
valerie.cochin@chu-bordeaux.fr

Mots clés
Cabozantinib
Récepteur MET
Cancer médullaire de la thyroïde
Cancer du rein
Cancer de la prostate
Cancer bronchique non à petites cellules

Résumé

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant spécifiquement trois récepteurs : VEGFR2, c-MET et RET. L'inhibition concomitante du VEGFR et de c-MET permet de contourner les résistances observées via la voie c-MET aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGFR. Le cabozantinib a montré son efficacité dans les cancers médullaires de la thyroïde localement avancés ou métastatiques, progressifs et non résécables de l'adulte contre placebo avec une augmentation de la survie sans progression de 4 à 11,2 mois, bénéfice retrouvé chez les patients déjà traités par inhibiteur de tyrosine kinase et quel que soit le type de mutation RET permettant son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le cabozantinib a également montré sa supériorité en 2^{e} ligne dans le cancer du rein à cellules claires métastatique contre évérolimus avec une augmentation de la survie globale de 16,5 à 21,4 mois (p = 0,00026). Le cabozantinib rejoint désormais l'arsenal thérapeutique du cancer du rein avec délivrance en officine hospitalière dans le cadre de l'AMM et de la thyroïde par l'inclusion dans des essais thérapeutiques en l'absence de remboursement actuel dans cette indication. Son profil de tolérance s'apparente à celui des anti-angiogéniques et justifie une prise en charge optimale et précoce des effets secondaires.

Keywords
Cabozantinib
MET receptor
Medullary thyroid cancer
Advanced cell renal carcinoma
Prostate cancer
Lung cancer

Summary

Cabozantinib: Mechanism of action, efficacy and indications

Cabozantinib is an oral multiple tyrosine kinase receptor inhibitor (ITK): VEGFR2, c-MET and RET. Inhibition of VEGFR and c-MET decrease resistance of VEGFR inhibitor via c-MET axis. Cabozantinib improve progression-free survival (PFS) in progressive metastatic medullary thyroid cancer (MTC): 4 months in the placebo group and 11.2 months in the cabozantinib group (P < 0.001) in all patient subgroups including those with or without prior ITK and RET mutation status. Cabozantinib increased overall survival (OS) compared with everolimus in patients with advanced renal cell

http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.03.013
© 2017 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

carcinoma who progressed after previous VEGFR ITK treatment: 21.4 months in cabozantinib group and 16.5 months in everolimus group (P < 0.0003). Cabozantinib obtained the AMM for the treatment of progressive metastatic MTC and advanced renal cell carcinoma. Cabozantinib is a new option in the treatment of MTC by inclusion in therapeutic trials (no payment in this indication) and advanced renal cell carcinoma (hospital delivery). Its tolerance is similar to anti-angiogenic therapies and justifies an optimal management of the secondary effect.

Voies de signalisation : c-MET, VEGFR2 et RET

Voie de signalisation c-MET

Le récepteur c-MET (ou *hepatocyte growth factor receptor* [HGFR]) est un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) activé par l'*hepatocyte growth factor* (HGF), seul récepteur connu pour ce ligand. Son activation nécessite une dimérisation puis une autophosphorylation permettant l'activation de plusieurs voies de signalisation en faveur de la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'invasion tumorale et l'évolution métastatique (*figure 1*).

Une amplification de MET est retrouvée dans de nombreux types tumoraux (cancers gastriques, de l'œsophage, médulloblastome, cancers bronchopulmonaires non à petites cellules [CBNPC] résistants aux anti-EGFR). Les mutations activatrices sont moins fréquentes, rapportées dans des cancers du rein papillaires sporadiques (13 %) ou héréditaires (100 %), des cancers gastriques, des CBNPC (4 %) [1] ou encore certains cancers ORL (3–9 %) [2].

Le récepteur MET interagit avec de nombreux récepteurs transmembranaires (Her2, EGFR…) pouvant contribuer au développement de résistances des thérapies ciblées [2].

De plus, HGF est un puissant facteur de l'angiogenèse agissant en synergie avec le VEGF [3]. La voie MET entraîne donc une augmentation de l'expression du VEGF-A, régulateur clé de l'angiogenèse. Elle joue un rôle dans la résistance aux anti-VEGF, comme rapportée par Shojaei et al. sur des tumeurs résistantes au sunitinib [4]. Une double inhibition des récepteurs VEGF/c-MET paraît donc pertinente chez des patients échappant aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGF [5].

Voie de signalisation VEGFR2

Le récepteur VEGFR2 est un RTK appartenant à la voie du VEGF et de l'angiogenèse [6]. Trois isoformes de récepteurs sont décrits : le VEGFR1, le VEGFR2 et le VEGFR3. Le VEGFR2 est le principal médiateur de l'angiogenèse au niveau tumoral, son ligand principal est le VEGFA. La synthèse du VEGF par les cellules tumorales ou le stroma est stimulée par plusieurs signaux pro-angiogéniques dont l'inflammation et l'hypoxie, entraînant la néo-angiogenèse nécessaire au développement des tumeurs. Par ailleurs, le rôle clé de l'angiogenèse a été mis en évidence dans le cancer du rein, partant des formes familiales héréditaires avec mutation du gène *Von Hippel Lindau* (*VHL*). Cette mutation a pour conséquence l'accumulation de *hypoxia inducible factor* (HIF) et secondairement l'augmentation de production de VEGF.

Voie de signalisation RET

Le récepteur *rearranged during transfection* (RET) est un RTK impliqué dans le développement normal de la crête neurale et de l'appareil génito-urinaire lors de l'embryogenèse. Son

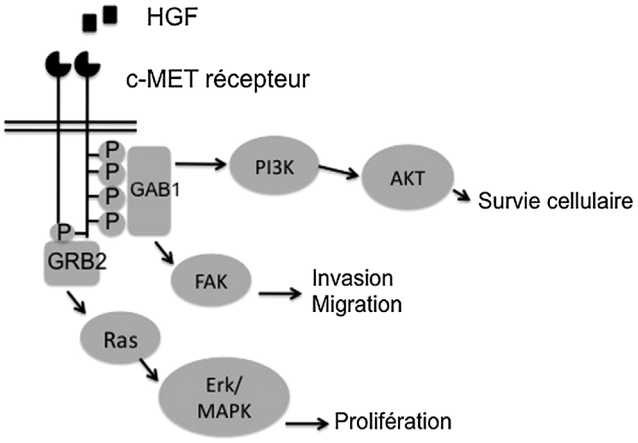

FIGURE 1
Voie de signalisation c-MET

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/5697305

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/5697305

Daneshyari.com