



Place du lenvatinib dans les cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode

Christelle de la Fouchardiere

Reçu le 3 octobre 2016
Accepté le 6 octobre 2016
Disponible sur internet le :
3 novembre 2016

Centre Léon-Bérard, Department of Medical Oncology, 28, rue Laennec, 69373 Lyon
cedex 08, France

christelle.delafouchardiere@lyon.unicancer.fr

Mots clés

Cancer thyroïdien
métastatique
Réfractaire à l'iode
Lenvatinib
Sorafénib
Thyroïde

■ Résumé

Les cancers thyroïdiens de souche folliculaire (ou cancers thyroïdiens différenciés) sont généralement guéris par un traitement chirurgical adapté (thyroïdectomie totale ou partielle) et l'administration d'iode-131. En cas de métastases, des administrations successives d'iode-131 et/ou des traitements locaux peuvent être proposés. Néanmoins, quelques patients vont être, ou devenir, réfractaires à l'iode-131. Ils seront alors, en cas de progression significative et rapide des lésions métastatiques, candidats à un traitement par inhibiteur de kinase. Deux molécules sont aujourd'hui disponibles dans cette indication : le sorafénib et le lenvatinib. Le lenvatinib (Lenvima[®]) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui cible le VEGFR1-3, le FGFR 1-4, PDGFR- α , RET et c-kit. Il a obtenu une AMM européenne en mars 2015 pour le traitement des cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode, progressifs, suite à la parution des résultats de l'étude SELECT. Dans cette étude, les patients traités par lenvatinib avaient une augmentation significative de leur survie sans progression (18,3 mois vs 3,6 mois ; HR = 0,21 ; IC = 0,14-0,31, $p < 0,001$) et du taux de réponse (64,8 % vs 1,5 % sous placebo). La survie globale médiane n'était pas atteinte à la date d'analyse. En France, le lenvatinib a été disponible pour les patients par une ATU de cohorte et l'est toujours fin 2016 par délivrance hospitalière dans l'attente de la parution de son prix au *Journal officiel* (JO).

Keywords

Radioiodine refractory
Thyroid cancer
Lenvatinib
Sorafenib
Thyroid cancer

■ Summary

Lenvatinib in radioiodine refractory thyroid carcinomas

Differentiated thyroid cancers are usually cured by an appropriate surgery and a radioiodine remnant ablation. If metastases occur, successive radioiodine administrations and/or local treatments can be provided. Nevertheless, some patients will be, or become refractory to radioiodine. In case of significant and rapid progression of metastatic lesions, they will be candidate to kinase inhibitor treatments. Two agents are now approved in this situation: sorafenib and lenvatinib. Lenvatinib (Lenvima[®]) is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting the VEGFR1-3, FGFR 1-4, PDGFR- α , RET and c-kit. It received an FDA and EMA approval in February and March 2015 for the treatment of radioiodine refractory thyroid cancers following the SELECT study's results. In this study, patients treated with lenvatinib had a significant increase in progression-free

survival (18.3 months vs. 3.6 months; HR = 0.21; CI = 0.14–0.31, P < 0.001) and response rate (64.8% vs. 1.5% with placebo). The median overall survival was not reached in both groups at the time of data cutoff. In France, lenvatinib was first available within a compassionate use program (ATU) and is now dispensed by hospitals because not yet marketed.

Le contexte

Les cancers thyroïdiens sont le plus souvent de bon pronostic avec une survie relative à 5 ans de 94 %, tous stades et types histologiques confondus [1]. Les plus fréquents sont les cancers thyroïdiens différenciés (CTD) (ou de souche folliculaire) qui comptent pour 95 % des cancers de la thyroïde. Les deux principaux autres types histologiques sont les cancers médullaires et les cancers indifférenciés (ou anaplasiques). Les cancers papillaires représentent la grande majorité des CTD (80 %), puis ce sont les cancers folliculaires ou vésiculaires et les cancers peu différenciés [2]. Les CTD ont habituellement une évolution lente, et lorsqu'ils sont identifiés à un stade précoce, sont généralement guéris par un traitement chirurgical adapté et l'administration d'iode-131 (¹³¹I) [3]. Toutefois, une minorité de patients va présenter initialement ou au cours du suivi, des métastases, qui seront traitées par administrations successives d'iode-131 et/ou un traitement local (chirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie). Les patients métastatiques requièrent également un traitement freinateur par levothyroxine (avec un objectif de TSH < 0,1 mUI/L). Néanmoins, quelques patients vont être, ou devenir, réfractaires à l'iode 131. Leur survie médiane est diminuée, comprise entre 3,5 et 5 ans et c'est pour ces patients que l'on va discuter l'introduction d'un traitement par inhibiteur de kinase (IK) [4].

Le caractère réfractaire à l'iode d'un CTD est défini par :

- au moins 1 lésion ne fixant pas l'iode ;
- une progression tumorale significative et rapide suivant un traitement par iode radioactif (¹³¹I) ;
- une dose cumulée reçue d'au moins 600 mCi (22 GBq) d'iode radioactif.

Ce dernier critère fait l'objet d'une controverse car certains de ces patients peuvent avoir une maladie stabilisée au long cours et ne pas systématiquement requérir d'autres traitements. Tout CTD réfractaire à l'iode n'est pas traité par IK. Sont pris en

considération, la vitesse de progression, l'importance de la masse tumorale, les symptômes présentés par le patient et le caractère menaçant des lésions métastatiques. Ainsi, certains patients seront surveillés pendant plusieurs années avant de débiter un IK [4].

En 2016, nous disposons de deux molécules ayant une autorisation de mise (AMM) sur le marché pour le traitement des CTD, réfractaires à l'iode, progressifs : le sorafénib (Nexavar[®]) et le lenvatinib (Lenvima[®]) [5]. Le sorafénib, traitement oral inhibant plusieurs kinases (BRAF, VEGFR1–3, PDGFR, RET et c-kit) a eu l'AMM après la parution, en 2013, des résultats de l'étude DECISION montrant un allongement significatif de la survie sans progression des patients traités par sorafénib versus placebo (10,8 mois versus 5,8 mois sous placebo). Le risque de progression était diminué de 41,3 % (HR = 0,587 ; 95 %CI : 0,454–0,758 ; p < 0,0001). La survie globale médiane n'avait pas été atteinte à la date d'analyse (31 août 2012) et la différence entre les 2 groupes était masquée par le *cross-over* placebo→sorafénib à progression (HR = 0,802 ; 95 %CI : 0,539–1,194 ; p = 0,138) [6].

Le lenvatinib

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui cible le VEGFR1–3, le FGFR 1–4, PDGFR- α , RET et c-kit. Dans les études précliniques, le lenvatinib avait montré qu'il inhibait la prolifération, la migration et l'invasion tumorale dans différentes lignées cellulaires à des concentrations accessibles en clinique avec une inhibition de VEGFR1–3 mais également de ses autres cibles et notamment de FGFR 1–4 [7,8]. Par ailleurs, des études de cristallographie montrent que le lenvatinib aurait un mode de fixation sur le VEGFR2 différent de celui des autres anti-angiogéniques expliquant peut-être son efficacité clinique importante. Le lenvatinib est défini comme un inhibiteur de kinase de type V [9].

Après administration orale, le lenvatinib est rapidement absorbé, métabolisé et excrété dans l'urine et les fèces. La concentration plasmatique maximale après l'absorption d'une dose unique de lenvatinib de 24 mg par voie orale est atteinte en 1,6 heure après administration. Les aliments n'ont pas d'effet sur l'ampleur de l'absorption du lenvatinib, mais en ralentissent la vitesse [10]. La liaison du lenvatinib aux protéines plasmatiques humaines est élevée, de l'ordre de 98 %, essentiellement à l'albumine. La demi-vie terminale du lenvatinib est de 28 à 30 heures. Le lenvatinib subit un métabolisme important, la forme inchangée dans les urines et les fèces ne représentant que 2,5 % de la dose. Il est éliminé par de multiples voies

Glossaire

VEGFR	récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) : VEGFR1 (FLT1) ; VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4)
FGFR	récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) : FGFR1, 2, 3 et 4
PDGFR	récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)
RET	<i>Rearranged during transfection</i>

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697358>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697358>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)