

Anti-angiogéniques et cancers thyroïdiens

Sophie Leboulleux

Service de médecine nucléaire et cancérologie endocrinienne,
Institut Gustave Roussy, Villejuif
<sophie.leboulleux@igr.fr>

Les cancers de la thyroïde représentent 1 % de l'ensemble des cancers de l'adulte. Sur le plan histologique, ces cancers sont classés en deux catégories :

1) les cancers de souche folliculaire qui représentent 90 à 95 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde et se répartissent en cancers papillaires (75-80 %), cancers folliculaires (5-10 %), cancers peu différenciés (2-5 %) et les très rares cancers anaplasiques (< 1 %). Les cancers différenciés de la thyroïde (CTD) regroupent en fait les cancers papillaires, les cancers folliculaires et les cancers peu différenciés ;

2) les cancers médullaires (CMT) qui représentent 5 à 10 % des cancers de la thyroïde et qui dérivent des cellules C.

Les métastases à distance surviennent chez moins de 10 % des patients atteints de CTD et sont localisées essentiellement au niveau des poumons et des os. Le traitement des patients avec métastases à distance associe la lévothyroxine à dose frénatrice, dans le but de rendre la thyroïdostimuline (TSH) indétectable, et l'iode radioactif lorsque les métastases captent l'iode. Les traitements loco-régionaux comme la chirurgie, la radiofréquence, les embolisations, la cryothérapie peuvent également être associés. Un tiers des patients environ répondent aux traitements par l'iode. Par contre, les deux tiers restants sont réfractaires à l'iode et par conséquent candidats à des traitements systémiques. Chez ces patients, l'évolution naturelle des métastases peut parfois être indolente et les survies peuvent être prolongées. Ce sont les patients qui présentent une maladie progressive sur des bilans d'imagerie successifs qui sont candidats à ces traitements systémiques. Le plus souvent, il s'agit des patients de plus de 40 ans avec des tumeurs peu différenciées qui captent peu ou pas l'iode radioactif et qui captent le fluorodésoxyglucose. Les chimiothérapies cytotoxiques de référence associent la doxorubicine et les sels de platines et plus récemment les

taxanes, mais les taux de réponse sont faibles. Leur efficacité sur la survie n'a pas été démontrée. Ce sont ces patients à qui s'adressent les thérapies moléculaires ciblées.

Les métastases de cancers médullaires de la thyroïde (CMT) sont présentes au diagnostic chez 7 à 23 % des patients. Elles sont essentiellement localisées aux niveaux ganglionnaire médiastinal, pulmonaire, hépatique ou osseux. Il s'agit de métastases dont l'évolution est souvent lente, mais qui peuvent être responsables de diarrhées invalidantes liées aux sécrétions tumorales. Comme pour les patients atteints de CTD, ce sont les patients symptomatiques ou ceux qui présentent une maladie progressive sur des bilans d'imagerie successifs qui sont candidats à ces traitements systémiques. Les chimiothérapies cytotoxiques de référence associent le 5-fluorouracile, la dacarbazine et la streptozotocine, avec comme dans les CTD des taux de réponse faibles.

Cibles moléculaires

Plusieurs cibles moléculaires ont été identifiées dans les cancers de la thyroïde. La quasi-totalité des formes familiales de CMT est associée à une mutation germinale du proto-oncogène RET, qui code pour la protéine RET, un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. De plus, une mutation somatique du proto-oncogène est présente dans 30 à 50 % des formes sporadiques de CMT. La mutation est responsable d'une activation constitutive de la protéine RET qui active alors plusieurs voies de signalisation intracellulaire dont les voies phospholipase C, Src (sarcoma)-related kinases, RAS/RAF/ERK, PI3K/AKT and NFκB. Par ailleurs, en ce qui concerne les CTD, des mutations activatrices de la voie des MAP kinases ont été mises en évidence dans 80 % des carcinomes papillaires. Elles associent des réarrangements RET/PTC dans 10 à

40 % des cas, des mutations de RAS dans 0 à 20 % des cas et des mutations de B-RAF dans près de 40 % des cas. Dans les carcinomes folliculaires, des mutations de RAS sont mises en évidence dans 20 à 35 % des cas, des réarrangements PPARγ-PAX8 dans 30 % des cas. Par contre, dans les carcinomes peu différenciés, les mutations de B-RAF sont rarement retrouvées et des mutations de N-RAS, présentes dans 25 % des cas environ, sont les anomalies moléculaires les plus fréquentes. Les mutations de TP53 quant à elles ne sont quasiment jamais mises en évidence dans les CTD mais fréquentes dans les carcinomes anaplasiques.

Les tumeurs thyroïdiennes sont par ailleurs hypervascularisées et l'angiogenèse joue un rôle majeur dans leur développement. Le VEGF et ses récepteurs sont surexprimés dans le tissu thyroïdien néoplasique par rapport au tissu thyroïdien normal et par rapport au tissu thyroïdien tumoral bénin ; VEGF et VEGF-R sont également surexprimés dans le tissu stromal adjacent à la tumeur. L'expression du VEGF est par ailleurs augmentée chez les patients métastatiques. Parmi ces patients, ceux dont les taux de VEGF plasmatiques sont bas ont une survie sans progression plus longue que ceux dont les taux de VEGF plasmatiques sont plus élevés. Finalement, dans les modèles expérimentaux, les traitements anti VEGF-R bloquent la croissance tumorale.

Les inhibiteurs des tyrosine kinases utilisés dans les cancers thyroïdiens ciblent à divers degrés RET et les VEGF-R. De plus, certains d'entre eux ciblent également de façon plus ou moins spécifique B-RAF, EGFR, c-MET. La cible exacte atteinte par ces molécules reste néanmoins inconnue.

Résultats des études cliniques

Carcinome thyroïdien différencié

Les essais actuellement publiés sont tous des essais de phase I ou II (*tableau 1*). Le taux de réponse partielle varie de 14 à 49 %. À ce jour, une seule réponse

complète a été rapportée, avec du sunitinib [1]. La seule étude randomisée contre placebo est une étude de phase II portant sur 145 patients, dont les résultats, communiqués à l'*International Thyroid Congress*, en 2010, ont montré un doublement de la survie sans progression sous vandetanib, sans réponse tumorale objective [2].

Le pazopanib est un traitement prometteur. L'étude de phase II, portant sur 37 patients rapidement évolutifs puisque progressifs dans les 6 mois qui ont précédé l'inclusion, a montré un taux de réponse partiel de 49 %. Les réponses sont rapides et prolongées. Le taux de réponse partielle des carcinomes folliculaires (73 %) était par ailleurs nettement plus élevé que celui des carcinomes papillaires (33 %) [3].

Le sorafenib a été l'objet de 3 études ayant inclus de 27 à 41 patients [4-6]. Une progression tumorale selon les critères RECIST dans les 12 mois qui précédaient l'inclusion était pour deux de ces études

Tableau 1. CTD : études de phase II : efficacité et toxicité

Molécule	Pazopanib	Motesanib	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib	Sunitinib	Axitinib	Gefitinib
Référence	[3]	[7]	[4]	[5]	[6]	[1]	[8]	[9]
Posologie	800 mg/j	125 mg/j	400 mg, 2/j	400 mg, 2/j	400 mg, 2/j	37,5 mg/j	5 à 10 mg 2/j	250 mg/j
Nombre de patients inclus	37	93	27	31	41	28	45	27
Progression morphologique avant inclusion : oui/non (délai)	Oui (6 mois)	Oui (6 mois)	Oui (12 mois)	Oui (12 mois)	Non	Non	Non	Non
Réponse complète (%)	0	0	0	0	0	4	0	0
Réponse partielle (%)	49	14	26	25	15	24	31	0
Stabilisation (%)	nd	35 (> 6 mois)	56	34	56	50	42	24
Progression (%)	nd	8	0	22	12	22	7	Nd
Survie sans progression médiane (semaines)	47	40	84	58	60	60	72	15
Fréquence des réductions posologiques	43	nd	47	56	52	11	38	nd
Fréquence des arrêts de traitement pour toxicité	5	13	20	19	25	3	13	7

nd : non disponible

Tableau 2 : CMT : études de phase II (portant sur au moins 10 patients) : efficacité et toxicité

Molécule	Motesanib	Vandetanib	Sorafenib	Sunitinib	Axitinib	Imatinib
Référence	[12]	[11]	[13]	[14]	[8]	[15]
Posologie mg/j	125 mg/j	300 mg/j	400 mg, 2/j	50 mg/j, 4 semaines/6	5 à 10 mg 2/j	600 à 800 mg/j
Nombre de patients inclus	91	30	16	15	11	15
Progression morphologique avant inclusion : oui/non (délai)	Oui (6 mois) ou symptômes cliniques	Non	Non	Oui	Non	Non
Réponse complète (%)	0	0	0	0	0	0
Réponse partielle (%)	2	20	6	13	18	0
Stabilisation (%)	81	53 (> 6 mois)	88	47	27	40
Progression (%)	8	3	0	nd	nd	60
Survie sans progression médiane (semaines)	48	120	72	nd	72	nd
Fréquence des réductions posologiques	nd	73	76	60	38	27
Fréquence des arrêts de traitement pour toxicité	nd	23	13	nd	13	20

nd : non disponible

un critère d'inclusion [4, 5]. Aucune réponse complète n'a été rapportée. Le taux de réponse objective variait de 15 à 26 % et le taux de stabilisation de 34 à 56 %. L'effet antitumoral du sorafenib semble meilleur dans les carcinomes papillaires que dans les carcinomes folliculaires et dans les cas de lésions secondaires pulmonaires plutôt que osseuses. Un essai international de phase III comparant l'efficacité du sorafenib par rapport à un placebo est actuellement en cours chez des patients porteurs de CTD métastatiques réfractaires à l'iode et progressifs.

Le motesanib dans une étude de phase II multicentrique portant sur 93 patients avec CTD progressifs dans les 6 mois qui précédaient l'inclusion a permis l'obtention d'une réponse partielle chez 14 % des patients et une stabilisation prolongée (> 6 mois) chez 35 % des patients [7]. Le motesanib semble plus actif en cas de mutation de *B-RAF*. Par ailleurs, deux marqueurs précoces de réponse au traitement ont été identifiés : l'augmentation après 7 jours de traitement du *placental growth factor* (PIGF) et la diminution du VEGF-R2 soluble plasmatique après 3 semaines de traitement. Le taux de réponse partielle obtenu avec l'axitinib dans une étude portant sur 41 patients métastatiques était de 31 % [8]. Les résultats observés avec le gefitinib sont plus décevants avec une absence de réponse partielle [9].

Finalement, les résultats récents d'une phase II de sunitinib à la dose de 37,5 mg/jour a montré une réponse complète et un taux de réponse partielle de 24 % [1].

Carcinome médullaire de la thyroïde

Les essais actuellement publiés sont tous des essais de phase I ou II (tableau 2). Les taux de réponse partielle varient selon les études de 0 à 20 %. Aucune réponse complète n'a été rapportée. Néanmoins, les résultats de l'étude de phase III ayant évalué l'efficacité du vandetanib dans une étude en double aveugle, randomisée contre placebo chez des patients porteurs de CMT sporadiques progressifs, viennent d'être présentés à l'ASCO 2010 et confirment l'intérêt du vandetanib dans les CMT : sous traitement, le taux de réponse partielle est de 45 % et la survie sans progression nettement prolongée [10]. Le vandetanib a par ailleurs également montré son efficacité dans un essai de phase II chez des patients porteurs de CMT familiaux avec un taux de réponse partielle de 20 % [11].

Le motesanib, dans une étude de phase II multicentrique portant sur 91 patients

symptomatiques ou atteints de CMT progressifs dans les 6 mois qui précédaient l'inclusion, a permis l'obtention d'une réponse partielle chez 2 % des patients et une stabilisation prolongée chez 81 % des patients [12]. La moins bonne efficacité du motesanib chez les patients atteints de CMT par rapport au CTD pourrait être liée à la diarrhée chronique des patients atteints de CMT, responsable d'une malabsorption du motesanib, les taux plasmatiques de motesanib étant en effet plus faibles chez les patients traités pour CMT que chez ceux traités pour CTD.

Sorafenib, sunitinib, gefitinib et axitinib ont également été testés dans des essais de phase II sur de faibles nombres de patients (< 20) [8, 13-15]. Tous ne progressaient pas selon les critères RECIST à l'inclusion. Les taux de réponse partielle variaient de 0 à 18 %.

Plus récemment, un essai de phase I a testé l'XL-184 incluant 34 patients avec CMT. Le taux de réponse partielle confirmé était de 30 % et celui de stabilisation de 60 % [16]. Sur les données de cette étude, un essai de phase III international, randomisé contre placebo, a été instauré avec comme critère de jugement principal une amélioration de la survie globale.

Dans tous les cas, il est essentiel de noter que les réponses tumorales observées ne sont pas conditionnées par la présence d'une mutation du gène RET au niveau germinale ou sporadique et qu'aucune résistance croisée aux inhibiteurs de tyrosine kinase n'a été mise en évidence.

Toxicités

Les toxicités des anti-angiogéniques testés dans les cancers de la thyroïde sont celles déjà décrites avec ces molécules dans les études portant sur d'autres types de cancers. Les principaux effets secondaires sont une asthénie, une diarrhée, une perte de poids, des signes cutanés, une hypertension artérielle, des hémorragies... Certaines toxicités sont plus spécifiques de certains anti-tyrosine kinases, notamment l'érythème palmoplantaire du sorafenib, la leucopénie du sunitinib, les atteintes biliaires du pazopanib et du motesanib.

Ces toxicités ne sont en aucun cas négligeables. La fréquence d'arrêt des traitements varie de 5 à 20 % pour les patients atteints de CTD et de 20 à 23 % pour les patients atteints de CMT (tableaux 1 et 2). De plus, des réductions posologiques sont indispensables chez 11 à 56 % des patients atteints de CTD et chez 27 à 73 % des patients atteints de CMT. Ces chiffres

élevés justifient d'une part, une surveillance clinique et biologique accrue à l'initiation des traitements et, d'autre part, l'initiation de ces thérapies moléculaires ciblées chez des patients porteurs de maladie agressive et donc progressive.

Conclusion

Les nouveaux traitements par anti-tyrosine kinases sont prometteurs avec des taux de réponse partielle avoisinant les 50 % pour certaines molécules. La toxicité de ces traitements est loin d'être négligeable et les résultats définitifs des études de phase III sont en attente. Des essais supplémentaires sont nécessaires pour comparer les différents anti-tyrosine kinases, utilisés seuls ou en association et pour définir leurs bénéfices en terme de survie sans progression et de survie globale. Les CTD métastatiques réfractaires à l'iode et les CMT métastatiques étant des maladies rares, des réseaux ont été mis et se mettent en place pour améliorer leur prise en charge, comme par exemple le réseau TUTHYREF français. Ces réseaux ont notamment comme but de faciliter l'accès des patients aux essais thérapeutiques.

Références

1. Carr LL, et al. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 5260-8.
2. Leboulleux S. International Thyroid Conference, Paris, France ; 2010. Abst OC-023.
3. Bible KC, et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 962-72.
4. Gupta-Abramson V, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4714-9.
5. Hoftijzer H, et al. *Eur J Endocrinol* 2009 ; 161 : 923-31.
6. Kloos RT, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1675-84.
7. Sherman SI, et al. *NEJM* 2008 ; 359 : 31-42.
8. Cohen EE, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4708-13.
9. Pennell NA, et al. *Thyroid* 2008 ; 18 : 317-23.
10. Wells SA, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 5503.
11. Wells SA Jr, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 767-72.
12. Schlumberger MJ, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3794-801.
13. Lam ET, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2323-30.
14. Ravaud A, et al. *Oncologist* 2010 ; 15 : 212-3.
15. de Groot JW, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3466-9.
16. Salgia R, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 :