

INFO ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE

Interdisziplinäre Fortbildung in der Onkologie und Hämatologie



Cabometyx® (Cabozantinib) à Carcinome à cellules rénales avancé

Introduction

page 2

Cas «Du wait and see au cabozantinib»,
Dr Philippe von Burg (Soleure)

page 4

Cas «Réponse au traitement dans le carcinome rénales
à cellules claires métastatique», Dr Daniel Reding (Baar)

page 6

Carcinome à cellules rénales avancé

Prolongation significative de la survie sans progression avec le Cabozantinib

Le carcinome à cellules rénales fait partie des tumeurs malignes les plus fréquentes chez les adultes et représente 85% des tumeurs malignes du rein. La maladie hétérogène se caractérise par une dysrégulation de diverses voies métaboliques. Pour le traitement du carcinome à cellules rénales avancé (CCR) il existe maintenant l'inhibiteur de la tyrosine kinase cabozantinib (Cabometyx®) après un traitement antérieur ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Les résultats des études montrent une amélioration significative de la survie globale, du taux de réponse objective et de la survie sans progression.

■ Le CCR a en Suisse une incidence de 2,3% et est responsable d'au moins 300 décès par an en moyenne [1]. L'âge moyen d'apparition de la maladie est entre 65 et 70 ans chez les hommes, plus de 70 ans chez les femmes, les hommes étant touchés 1,5 à 2 fois plus. Outre les facteurs génétiques, ce sont surtout l'adiposité et le tabagisme qui jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie (**tab. 1**).

Le carcinome à cellules claires, papillaire et chromophile est histologiquement dominant, tandis que le carcinome à cellules claires est le plus fréquent allant jusqu'à 80% [2] (**fig. 1**). Les mutations du gène VHL conduisent à la protéine von-Hippel-Lindau non fonctionnelle et donc à l'accumulation du facteur de transcription HIF-alpha, ce qui entraîne des concentrations élevées en récepteurs de la tyrosine kinase VEGF, MET et AXL [3-6]. Cela favorise l'angiogenèse tumorale ainsi que la croissance, le caractère invasif et métastatique des tumeurs.

Efficacité supérieure du cabozantinib dans les trois critères d'évaluation cliniques pertinents

Le CCR à cellules claires au stade avancé était généralement traité par inhibition du facteur de croissance de

| Tab. 1 | Facteurs de risque du CCR |
|--|---------------------------|
| génétiques: | |
| <ul style="list-style-type: none"> - maladie de von Hippel-Lindau - syndrome de Birt-Hogg-Dubé | |
| acquis: | |
| <ul style="list-style-type: none"> - adiposité - insuffisance rénale chronique - tabagisme - traitement anti-hypertenseur - exposition professionnelle: hydrocarbures halogénés, irradiation sur plusieurs années | |

l'endothélium vasculaire (VEGF/VEGFR), de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) ou de divers points de contrôle immunitaires. Il peut cependant apparaître des résistances aux inhibiteurs du VEGF, étant donné que MET et AXL ont régulés à la hausse et que d'autres chemins des voies de signalisation activés. C'est ici qu'intervient l'inhibiteur de la tyrosine kinase cabozantinib. Il bloque non seulement le VEGF, mais également MET et AXL. Après un traitement anti-VEGF préalable, une amélioration significative de la survie globale peut être ainsi obtenue.

Dans l'étude de phase-III METEOR, 658 patients avec un cellule claire NZK avancé et au moins un traitement antérieur par anti-VEGFR ont été évalués pour la survie sans progression (SSP). Une administration journalière randomisée de 60 mg de cabozantinib ou de 10 mg d'évérolimus dans un rapport 1:1 a été comparée. La survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO) ont été définis comme critères secondaires d'évaluation.

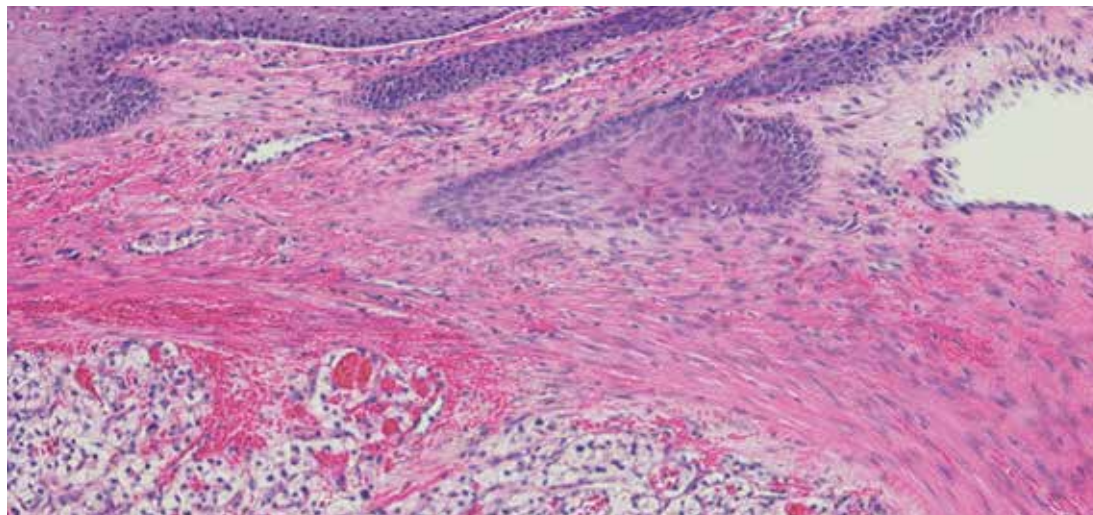


Fig. 1: Carcinome rénal à cellules claires

Il est apparu que la SSP médiane sous cabozantinib était de 7,4 mois, tandis que le groupe des inhibiteurs de mTOR avaient une SSP médiane de 3,9 mois (HR: 0,51, IC 95 %: 0,41–0,62, $p < 0,0001$) (fig. 2). Le risque de progression ou de décès lié à la tumeur a pu donc être réduit de 49%. Également le TRO sous inhibiteur de la tyrosine kinase a pu être amélioré de manière significative: 24% vs. 4%, $p < 0,0001$ selon l'évaluation du médecin de l'étude; 17% vs. 3%, $p < 0,0001$ selon l'évaluation du panel d'experts [7,8]. En ce qui concerne la SG médiane, le groupe cabozantinib était à 21,4 mois, le groupe évérolimus à 17,1 mois (HR=0,70, IC 95 %: 0,58-0,85, $p=0,0002$). Cela correspond à une réduction du risque de décès de 30% [9] (fig. 3). Les avantages en termes de SSP et de SG se manifestent indépendamment de la catégorie de risque, de la localisation et de l'ampleur des métastases et de l'état tumoral MET.

Prise en charge individualisée

Le profil de tolérabilité des deux bras était comparable. Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez Cabozantinib apparaissaient chez 39% des cas (surtout hypertension, diarrhées et fatigue) et chez 40% des cas sous évérolimus (surtout anémie, fatigue, hyperglycémie). Les effets indésirables étaient le plus souvent bien contrôlés par une réduction de la dose [10].

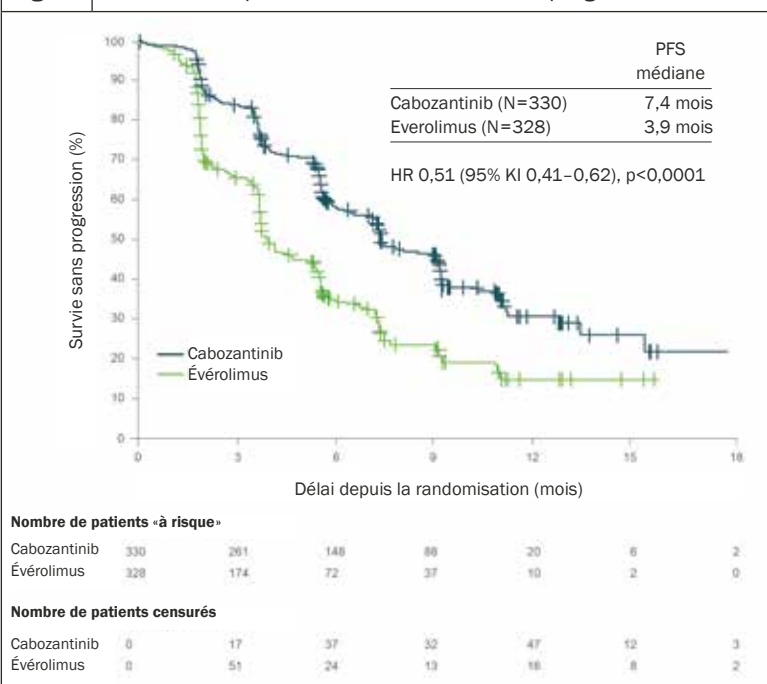
Bilan

Le traitement par le cabozantinib est, selon les lignes directrices, la nouvelle norme dans le traitement de deuxième intention de la NZK avancée après un traitement par TKI. Cabozantinib offre une prolongation de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à l'évérolimus chez un large éventail de patients qui ont déjà reçu au moins un traitement ciblant le VEGF. Les recommandations des directives de l'ESMO, EAU européennes et NCCN américaines pour la prise en charge thérapeutique du CCR ont déjà intégré le cabozantinib.

Références:

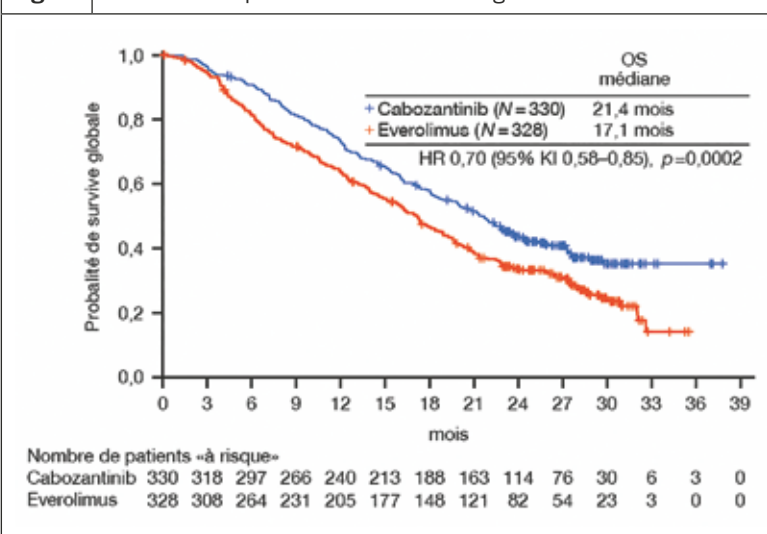
1. Krebsliga Schweiz. Le cancer en Suisse: les principaux chiffres Suisse, 2017
2. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. IARC. Lyon 2016.
3. Rankin, et al.: Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 13373–13378.
4. Harshman LC, Choueiri TK: Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. Cancer J. 2013; 19: 316–323.
5. Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al.: Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2015 Sep 14. doi:10.1038/onc.2015.343.
6. Koochekpour et al.: The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. Mol Cell Biol. 1999; 19(9):5902–5912.
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al.: Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373(19): 1814–1823.
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al.: Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Onc. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.

Fig. 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression



d'après [8]

Fig. 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



d'après [9]

9. Motzer RJ et al.: Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer 2018, 118(9): 1176-8.
10. Information professionnelle Cabometyx®, www.swissonline.ch, mise à jour décembre 2017.

Cas

Du wait and see au cabozantinib

Un carcinome à cellules rénales a été diagnostiqué côté gauche en 1995 chez Mr X. En raison du stade tumoral il a été décidé d'attendre et de surveiller l'évolution de la maladie. Après une aggravation et un traitement approprié, des récives à répétition ont été observées. Le nouveau traitement TKI avec le cabozantinib montre une régression des métastases pulmonaires et est bien toléré.

■ Le diagnostic initial de carcinome à cellules rénales a été posé chez Mr X (né en 1941) en 1995. Il se présentait à l'époque comme un carcinome à cellules rénales claires de 7,0 × 5,5 × 5,0 cm avec infiltration de la capsule organique. La tumeur a été classée comme stade pT2 pN0 cM0 G2, ce qui fait qu'une stratégie d'attente a été décidée. En septembre 2001, l'IRM de l'ouverture supérieure du thorax a montré un ganglion goitreux de 3 cm à gauche et une arthrose articulaire sterno-claviculaire active. En février de l'année suivante, le patient a donc bénéficié d'une thyroïdectomie totale gauche ainsi que d'une thyroïdectomie sub-totale droite. L'examen histologique a montré pour la préparation côté gauche deux métastases d'un carcinome à cellules rénales de type cellules claires (diamètre 1,6 cm et 2,4 cm) et des signes nets d'angio-invasion. La préparation côté droit montrait une rupture ganglionnaire par une métastase de carci-

nome à cellules rénales d'un diamètre de 1,5 cm. Sur la même période, une exérèse d'une lésion cutanée infracapsulaire gauche a été pratiquée, dans laquelle a pu être également identifiée une métastase sous-cutanée (diamètre 1,2 cm) d'un carcinome à cellules rénales de type à cellules claires. Une TDM de la région thorax-abdomen-bassin n'a pas montré de métastases pulmonaires ou hépatiques, pas de ganglions lymphatiques hypertrophiés ou de modification post-opératoires au niveau de la loge de la glande thyroïde.

Trois ans plus tard, une récive a cependant été détectée avec des métastases dans les parties molles, de la thyroïde et du pancréas (fig. 1, 2 et 3). Une thyroïdectomie résiduelle droite élargie avec co-résection du muscle sterno-cleido-mastoïdien, du muscle omohyoïde, du muscle sterno-thyroïdien et du sterno-hyoïde ainsi qu'un curage des ganglions lymphatiques métastasiés dans le compartiment cervico-central ont été pratiqués. Côté gauche, l'exérèse d'une lésion cutanée infracapsulaire a été réalisée. Une résection sub-totale du pancréas avec splénectomie, duodéno-pancréatectomie avec préservation du pylore ainsi qu'une cholécystectomie ont été pratiquée deux mois plus tard.

TKI- et radiothérapie à la troisième récive

Une nouvelle récive ayant été détectée en 2009, le tumorboard a décidé une tki-thérapie au sunitinib (3

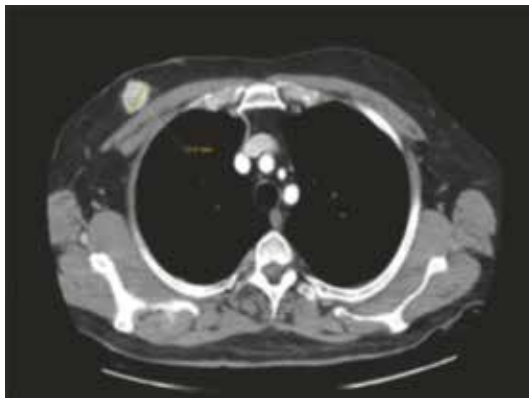


Fig. 1: Métastase dans les tissus mous

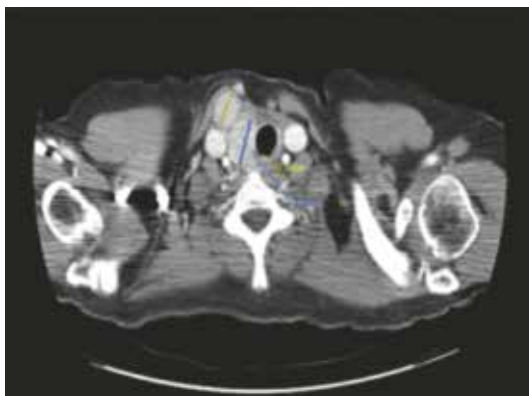


Fig. 2: Loge de la glande thyroïdienne

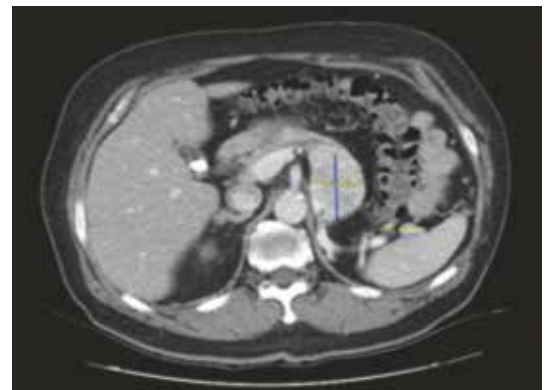


Fig. 3: Métastases pancréatiques

cycles) suivie d'une radiothérapie percutanée avec thermosensibilisation. Ensuite une régression de la masse des métastases de 86 × 33 mm à 65 × 39 mm a pu être observée dans la région scapulaire droite. Des lésions métastatiques suspectées n'ont pas été observées. Étant donné qu'une résection R0 n'était possible qu'avec des délabrements fonctionnels importants, une autre technique conventionnelle a été discutée en accord avec l'orthopédiste.

Par rapport à l'investigation antérieure de décembre 2014, il est apparu en à peine un an une augmentation significative de la taille de la destruction osseuse ainsi que de la masse tumorale globale de 4,5 × 6,4 × 4,4 cm à 8,2 × 7,4 × 6,6 cm. Étant donné qu'une nouvelle irradiation comportait un risque élevé dans la région du plexus brachial en raison de la charge préalable, un traitement palliatif TKI avec le pazopanib a été instauré. Toutefois la TDM montrait une aug-



Fig. 4: embolisation des vaisseaux tumoraux de l'épaule droite

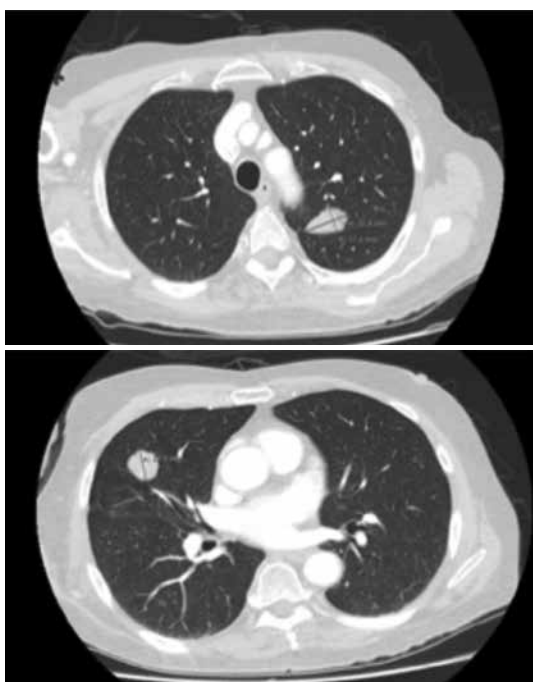


Fig. 5: régression des métastases pulmonaires

mentation de taille supplémentaire de la métastase hypervascularisée au niveau de l'omoplate de 8,5 × 5,9 cm à 9,1 × 6,9 cm. Il apparaissait également une embolisation des vaisseaux tumoraux dans l'épaule droite (**fig. 4**). La tumeur répondait bien au traitement et s'est réduite de 25%. Toutefois l'état de l'omoplate droite avec infiltration tumorale restait inchangé et présentait une structure osseuse relâchée au niveau de VT1 et de VC7 comme signe d'un processus métastatique osseux en progression.

Un traitement inhibiteur de la résorption osseuse avec le dénosumab et une modification du traitement systémique du pazopanib au nivolumab ont été réalisés. Une TDM thorax-abdomen-bassin a montré par la suite une légère progression de taille (9%), une métastase osseuse de l'omoplate droite avec une infiltration des structures osseuses et musculaires voisines. Une formation de tissu mou en légère augmentation de taille a également été observée dans l'abdomen moyen gauche. Une transition à l'axitinib a dû être de nouveau interrompue en raison d'une hospitalisation pour une exacerbation diffuse des douleurs. Un traitement d'un an avec le sunitib a ensuite été instauré. Toutefois de nouvelles métastases pulmonaires bilatérales sont apparues, raison pour laquelle cette tentative a de nouveau été arrêtée.

Traitement par TKI avec le cabozantinib: efficace et bien toléré

Un traitement palliatif avec le lenvatinib et l'évérolimus ayant été refusé par la caisse maladie, le patient a été mis sous 40 mg de cabozantinib* le 20.08.2018. Cela a été choisi sur la base des traitements préalables, de son large spectre d'action TKI ainsi que de sa grande efficacité sur les métastases osseuses. Dès le mois de septembre, la TDM thorax-abdomen-bassin a montré une régression des métastases pulmonaires (**fig. 5**). La tolérance était étonnamment bonne malgré l'âge et les traitements préalables lourds. Seule une fatigue de grade 1–2 ainsi que des diarrhées intermittentes et auto-limitées ont été constatées. Actuellement Mr X a déjà été traité avec Cabozantinib pendant 11 mois et tolère bien le traitement.

* Dose de départ recommandée selon les informations techniques de Cabometyx® 60 mg



Dr Philippe von Burg

Onkologiezentrum Solothurn
Schöngrünstrasse 36A
4500 Soleure
philippe.vonburg@spital.so.ch

Cas

Réponse au traitement dans le carcinome rénales à cellules claires métastatique

Le patient de 73 ans s'est présenté avec un carcinome à cellules rénales à cellules claires à droite, qui a métastasé au cours de l'évolution. Deux traitements TKI ont dû être arrêtés à cause d'une toxicité hépatique aiguë. L'immunothérapie instaurée par la suite a entraîné une progression de la tumeur. C'est seulement sous cabozantinib qu'une stabilisation radiologique de la maladie avec une amélioration nette des paramètres hépatiques a pu être obtenue.

■ Le stade tumoral initial chez Mr X était pT2 cN0 cM0. Une néphrectomie tumorale a ensuite été pratiquée en 1995. Vingt ans après, une grosse métastase dorsolatérale gauche a été découverte entre les 10^{ème} et onzième côtes. L'histologie a confirmé le carcinome à cellules rénales à cellules claires. À la PET/TDM, des nodules pulmonaires étaient également visibles dans le lobe inférieur droit ainsi que dans le lobe supérieur gauche, DD de métastases et une métastase de tissu mou dans le muscle psoas droit. Une radiothérapie palliative de la grosse métastase de la paroi thoracique a permis une rémission partielle. Début 2016, la

métastase dans le tissu mou du muscle psoas a montré une augmentation de taille et a ensuite été traitée par radiothérapie.

En juillet 2017, des métastases hépatiques, en particulier dans le lobe hépatique droit, ont été détectées avec des métastases satellites multiples (fig. 1). Une ponction hépatique sous guidage échographique a pu confirmer par l'histologie le diagnostic d'un carcinome à cellules claires sporadiques. À partir d'août, une thérapie palliative avec Sunitinib a été instaurée. Elle a toutefois entraîné une hépatite aiguë, des nausées et des vomissements. La transition au Pazopanib a donné lieu et révélé les mêmes complications. Ensuite une immunothérapie avec le nivolumab a été instaurée. Cette approche thérapeutique n'a également pas été satisfaisante. Une «maladie évolutive» s'est installée dans le foie.

Contrôle durable de la maladie sous cabozantinib

En mai 2018 un nouveau traitement a été instauré, cette fois avec 40 mg de cabozantinib* par jour. Cette dose a été choisie car le patient était à ce moment en fort catabolisme et en sous-poids et au vu de la mauvaise tolérance des traitements TKI antérieurs les toxicités médicamenteuses devaient être évitées. La dose a été réduite à 20 mg par jour suite à des saignements de nez. Cependant une réponse tumorale durable dans le sens d'une «maladie stable» (fig. 2) a été observée, avec une amélioration nette des paramètres hépatiques (fig. 3). Le bilan hépatique s'était normalisé entre-temps avec le traitement. De plus, une amélioration de l'état général et un meilleur appétit ainsi qu'une

* Dose de départ recommandée selon les informations techniques de Cabometyx® 60 mg

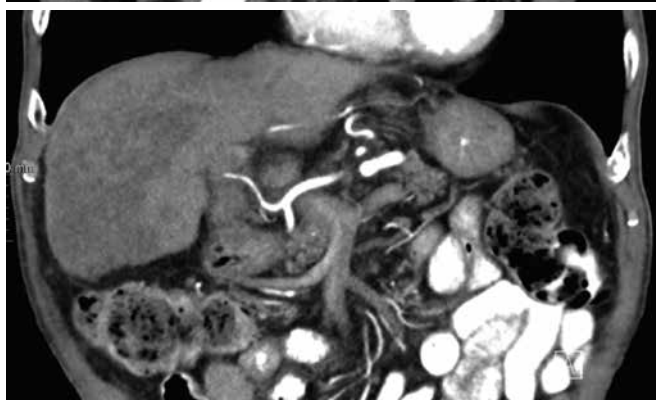
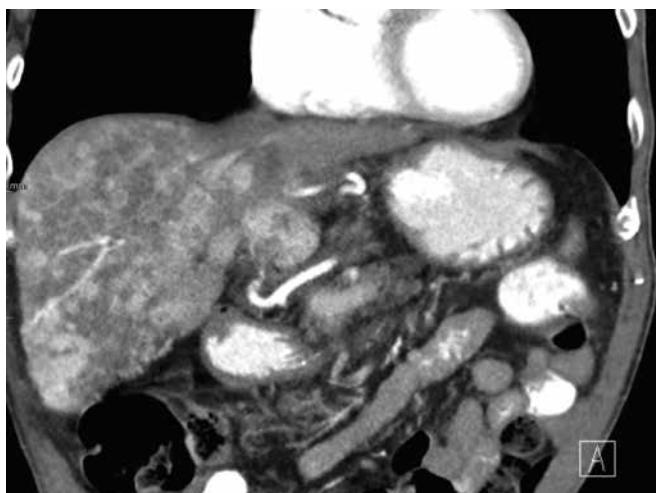


Fig. 1: Augmentation de l'hypodensité du conglomérat métastatique confluent dans le lobe hépatique droit avec diminution de l'hypervascularisation (avril 2018 et août 2018, respectivement)

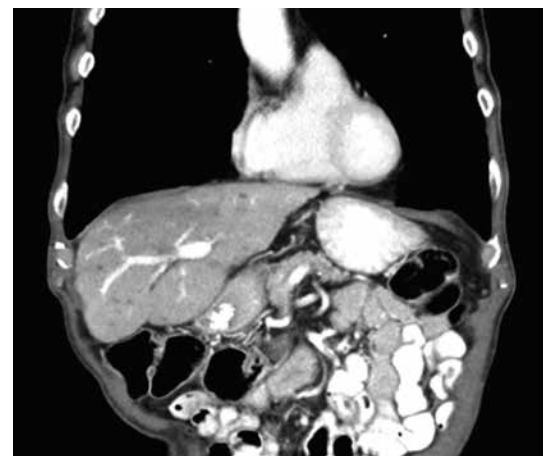


Fig. 2: Métastases hépatiques stationnaires, nouvelle diminution du volume du lobe hépatique droit (à partir de juillet 2019)

Photos: Reding

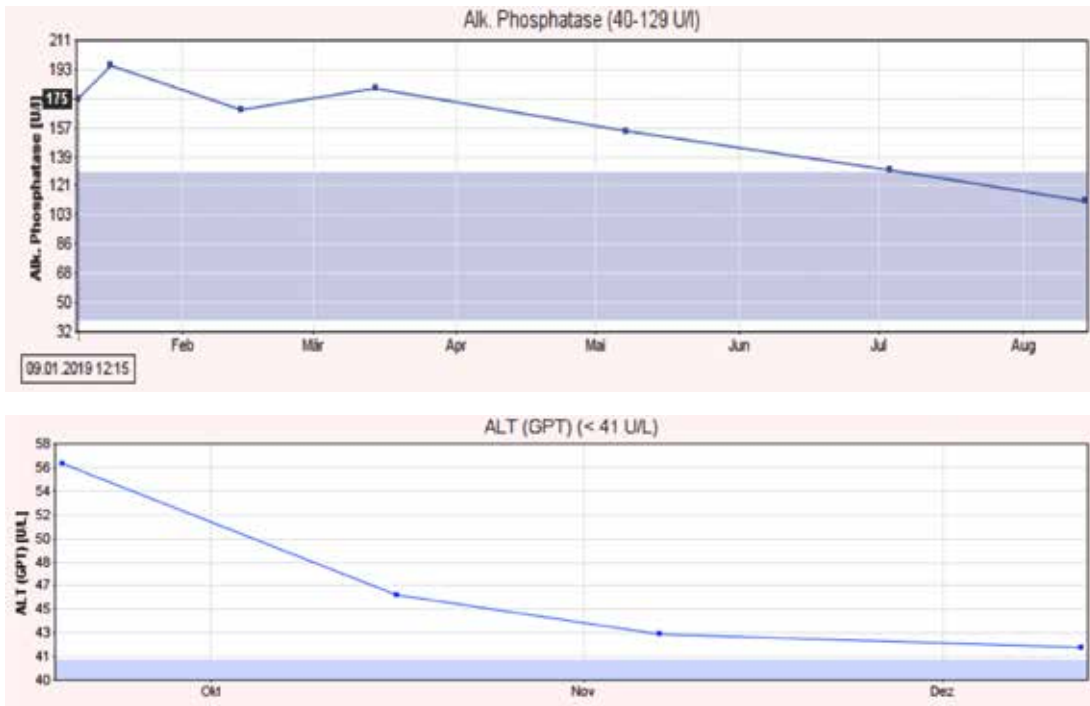


Fig. 3: Evolution des valeurs hépatiques (AP et ALAT) sous traitement

Statut sous Cabozantinib: TDM thorax/abdomen

- ✓ Métastases hépatiques stationnaires multiples, accentuées dans le lobe hépatique droit
 - ✓ Diminution du volume du lobe hépatique droit, une métastase partiellement nécrotique
 - ✓ La métastase du psoas droit décrite précédemment n'est également plus délimitable
 - ✓ Compressions du tissu adipeux rétropéritonéal résiduel en état stationnaire suspecté de carcinose péritonéale
 - ✓ Anévrisme aortique infrarénal partiellement thrombosé stationnaire (3,3 cm)
- Métastases squelettiques ostéolytiques VS 2 gauche stationnaire
- Altérations dégénératives de la colonne vertébrale.
- Coxarthrose bilatérale

prise de poids ont été constatés. Comme auparavant, Mr X se trouvait dans un état général clinique très correct. Il ne se plaignait d'aucun symptôme notable lié à la tumeur et la qualité de vie, aussi bien subjective qu'objective pouvait être qualifiée de satisfaisante. La dose réduite de Cabozantinib est globalement très bien tolérée. En ce qui concerne précisément l'intolérance vis à vis des deux TKI précédentes et de la thérapie antérieure avec le nivolumab, le contrôle de la maladie depuis déjà un an est à souligner malgré la réduction de la dose.



Dr Daniel Reding

Hôpital cantonal de Zoug AG
Landhausstrasse 11
6340 Baar
daniel.reding@zgks.ch

Mentions légales

Rédaction: Leoni Burggraf
Avec l'aimable soutien d'Ipsen Pharma GmbH.
Supplément à InFo ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE 6/2019
© PRIME PUBLIC MEDIA AG, Zurich 2019

Image de couverture: Irina Shibanova, istock

Cabometyx[®]

Pour le traitement du **carcinome rénal avancé** chez les adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).¹



OS

Médiane 21,4 mois
vs 17,1 mois²



PFS

Médiane 7,4 mois
vs 3,9 mois¹



ORR

24 % vs. 4 %^{1,*}
contrôle tumoral 87 %^{3,*}

* Le taux de bénéfice clinique (CBR) était de 87% d'après l'analyse des médecins de l'étude. (CBR=ORR+SD comme meilleure réponse)

1. Information professionnelle Cabometyx[®], décembre 2017. www.swissmedicinfo.ch.

2. Motzer RJ, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 Mar; 118(9): 1176-1178.

3. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917-927.

C: Cabozantinib, comprimés pelliculés à 20 mg, 40 mg, 60 mg; **I:** Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs de VEGF; **P:** 60 mg 1x/jour, adaptation de la dose selon le degré de sévérité des EI, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch; **CI:** Hypersensibilité au cabozantinib ou à l'un des excipients; **MP:** surveillance étroite des EI, perforations et fistules, événements thromboemboliques, hémorragies, troubles de la cicatrisation, hypertension artérielle, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, protéinurie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, allongement de l'intervalle QT, intolérance au lactose; **IA:** *Inhibiteurs du CYP3A4* : ritonavir, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse, *Inducteurs du CYP3A4* : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, préparations à base de millepertuis, *Substrats de la glycoprotéine P* : fexofénadine, aliskirène, ambrisentan, dabigatran éteixilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan, *Inhibiteurs de la MRP2* : cyclosporine, éfavirenz, emtricitabine, *Médicaments chélateurs des sels biliaires* : cholestyramine, cholestagel; **GA:** ne pas utiliser; **EI:** très fréquents : diarrhée, nausées, vomissements, perte de poids, constipation et autres symptômes GI, diminution de l'appétit, fatigue, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et autres altérations de la peau, hypertension, altération de l'hémogramme et de la chimie du sang, neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie, élévation de la créatinine, protéinurie, hypothyroïdie, dysgueusie, céphalées, vertiges, dysphonie, dyspnée, toux, douleurs des extrémités, crampes musculaires, arthralgie, stomatite, douleurs abdominales, dyspepsie, asthénie, mucite; **PR:** Flacon de 30 comprimés pelliculés; **CR:** A; **MàJ:** Décembre 2017; **Tit. de l'AMM:** Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch.