

INFO ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE

Interdisziplinäre Fortbildung in der Onkologie und Hämatologie



Cabometyx® (Cabozantinib) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Einleitung

Seite 2

Kasuistik «Von wait and see zu Cabozantinib»,
Dr. med. Philippe von Burg (Solothurn)

Seite 4

Kasuistik «Therapieansprechen beim metastasierten klarzelligem
Nierenzellkarzinom», Dr. med. Daniel Reding (Baar)

Seite 6

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Cabozantinib

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren bei Erwachsenen und macht 85% der malignen Nierentumoren aus. Die heterogene Erkrankung ist durch eine Dysregulation unterschiedlicher Stoffwechselwege gekennzeichnet. Für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) steht jetzt der Tyrosinkinase-Inhibitor Cabozantinib (Cabometyx®) nach vorangegangener, gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteten Therapie zur Verfügung. Studienergebnisse wiesen eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrates und des progressionsfreien Überlebens nach.

■ Das NZK weist in der Schweiz eine Inzidenz von 2,3% auf und ist jährlich durchschnittlich für gut 300 Todesfälle verantwortlich [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen bei über 70 Jahren, wobei Männer 1,5–2-mal häufiger betroffen sind. Neben genetischen Faktoren spielen vor allem Adipositas und Rauchen eine grosse Rolle bei der Entstehung der Erkrankung (Tab. 1).

Histologisch dominieren das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Karzinom, wobei klarzellige Karzinome mit bis zu 80% am häufigsten vorkommen [2] (Abb. 1). Mutationen des VHL-Gens führen zu nicht funktionsfähigem von-Hippel-Lindau-Protein und damit zur Akkumulation des Transkriptionsfaktors HIF-alpha, was zu höheren Konzentrationen der Tyrosinkinase-Rezeptoren VEGF, MET und AXL führt [3–6]. Dadurch werden die Tumorangiogenese sowie Wachstum, Invasivität und Metastasierung der Tumoren gefördert.

Überlegene Wirksamkeit von Cabozantinib bei allen drei klinisch relevanten Endpunkten

Behandelt wurde das fortgeschrittene, klarzellige

Tab. 1	Risikofaktoren eines NZK
genetisch:	
– von Hippel-Lindau-Syndrom	
– Birt-Hogg-Dubé Syndrom	
erworben:	
– Adipositas	
– chronische Niereninsuffizienz	
– Rauchen	
– antihypertensive Therapie	
– berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung	

NZK bisher in der Regel durch Inhibition des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF/VEGFR), des mammalian target of rapamycin (mTOR) oder unterschiedlicher Immun-Checkpoints. Es können jedoch vor allem bei VEGF-Inhibitoren Resistenzen auftreten, da MET und AXL hochreguliert und damit andere Signalwege aktiviert werden. Hier setzt der Tyrosinkinase-Inhibitor Cabozantinib an. Denn er blockiert nicht nur VEGF, sondern ebenso MET und AXL. Nach vorangegangener Anti-VEGF-Therapie kann so ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben erzielt werden.

In der Phase-III-Studie METEOR wurden 658 Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK und mindestens einer Anti-VEGFR-Vorbehandlung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) untersucht. Verglichen wurde eine im Verhältnis 1:1 randomisierte tägliche Gabe von 60 mg Cabozantinib oder 10 mg Everolimus. Als sekundäre Endpunkte

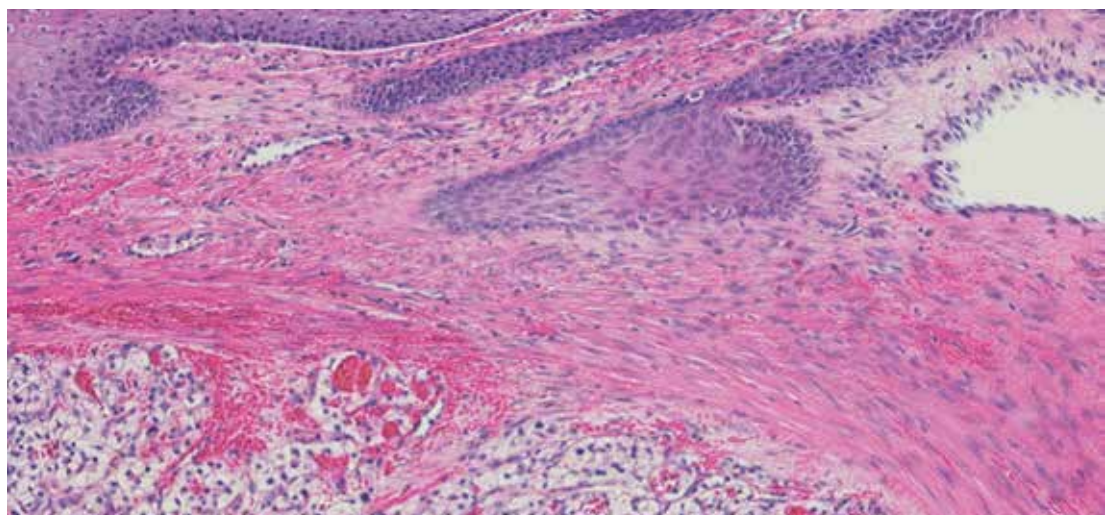


Abb. 1: Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Abbildung: Ophoto, istock

wurden das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate (ORR) definiert.

Es zeigte sich, dass das PFS unter Cabozantinib median 7,4 Monate betrug, wohingegen die mTOR-Inhibitor-Gruppe ein medianes PFS von 3,9 Monaten aufwies (HR: 0,51, 95%-KI: 0,41-0,62, $p < 0,0001$) (**Abb. 2**). Das Risiko für Progress oder tumorbedingten Tod konnte demnach um 49% reduziert werden. Auch die ORR konnte unter dem Tyrosinkinase-Inhibitor signifikant verbessert werden: 24% vs. 4%, $p < 0,0001$ gemäss Prüfarztbewertung; 17% vs. 3%, $p < 0,0001$ gemäss Bewertung durch Expertenpanel [7,8]. Hinsichtlich des medianen OS konnte die Cabozantinib-Gruppe 21,4 Monate verzeichnen, die Everolimus-Gruppe 17,1 Monate (HR=0,70, 95%-KI: 0,58–0,85, $p = 0,0002$). Das entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 30% [9] (**Abb. 3**). Die Vorteile von PFS und OS zeigten sich unabhängig von der Risikokategorie, der Lokalisation und des Ausmasses von Metastasen sowie des MET-Tumorstatus.

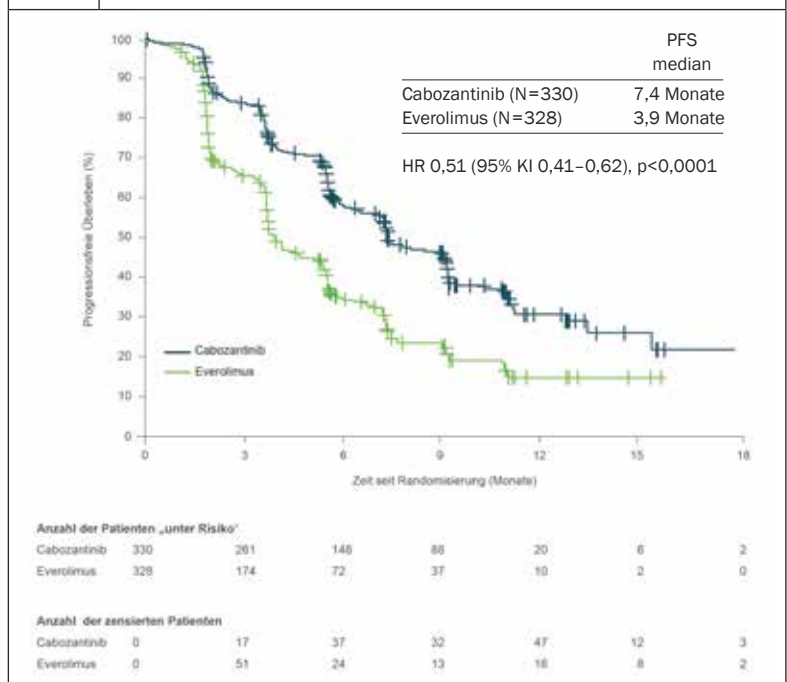
Individualisiertes Management

Das Verträglichkeitsprofil beider Arme war vergleichbar. Schwere unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten unter Cabozantinib bei 39 % der Fälle (v.a. Hypertonie, Diarrhöe und Fatigue) und unter Everolimus bei 40% der Fälle (v.a. Anämie, Fatigue, Hyperglykämie) auf. Die Nebenwirkungen liessen sich durch Dosisreduktion meist kontrollieren [10].

Fazit

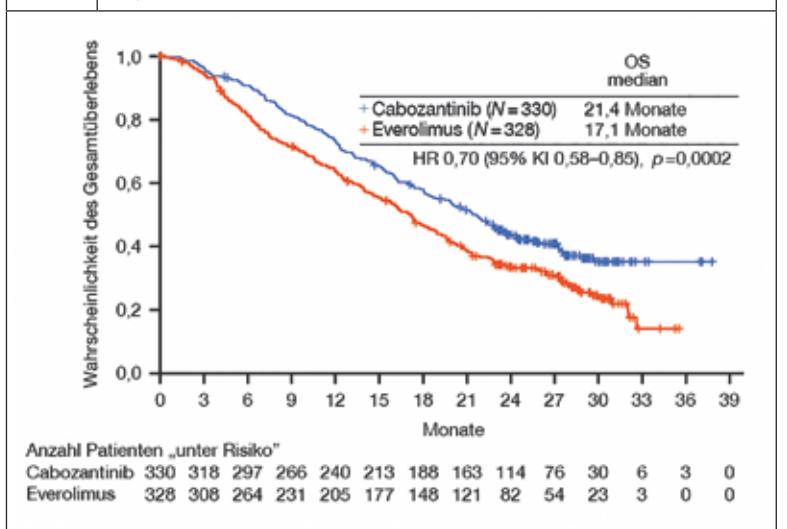
Die Behandlung mit Cabozantinib ist laut Leitlinien im Rahmen der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NZK nach vorangegangener TKI-Therapie der neue Standard. Cabozantinib bietet eine Verlängerung des PFS und OS gegenüber Everolimus bei einem breiten Spektrum von Patienten, die zuvor mindestens eine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben. In die Empfehlungen der europäischen ESMO-, EAU- und amerikanischen NCCN-Leitlinien für das Therapiemanagement des NZK wurde Cabozantinib bereits aufgenommen.

Abb. 2 Kaplan-Meier Kurve zum progressionsfreien Überleben



nach [8]

Abb. 3 Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben



nach [9]

Literatur:

- Krebsliga Schweiz. Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. Schweiz, 2017.
- 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.
- 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.
- Harshman LC, Choueiri TK: Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. Cancer J. 2013; 19: 316-323.
- 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/ncr.2015.343.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Fachinformation Cabometyx®, www.swissonline.ch, Stand Dezember 2017.

Kasuistik

Von wait and see zu Cabozantinib

Bereits 1995 wurde bei Herrn Z. erstmals ein Nierenzellkarzinom links diagnostiziert. Aufgrund des Tumorstadiums wurde abgewartet und die Erkrankung beobachtet. Nach Verschlechterung und entsprechender Therapie wurden immer wieder Rezidive beobachtet. Die neue TKI-Behandlung mit Cabozantinib zeigt eine Regredienz der pulmonalen Metastasen und wird gut vertragen.

■ Die Erstdiagnose Nierenzellkarzinom links wurde bei Herrn Z., Jahrgang 1941, 1995 gestellt. Damals zeigte sich ein klarzelliges Nierenzellkarzinom 7,0 × 5,5 × 5,0 cm mit Infiltration der Organkapsel. Das Tumorstadium wurde eingeteilt in pT2 pN0 cM0 G2, so dass ein expektatives Vorgehen besprochen wurde. Im September 2001 wies das MRT der oberen Thoraxapertur einen 3 cm grossen Strumaknoten links und eine aktivierte sterno-claviculäre Gelenksarthrose auf. Im Februar des darauffolgenden Jahres unterzog sich der Patient daher einer totalen Thyreoidektomie links sowie einer subtotalen Thyreoidektomie rechts. Die histologische Untersuchung ergab für das linksseitige Präparat zwei Metastasen eines Nierenzellkarzinoms vom klarzelligem Typ (Durchmesser 1,6 cm und 2,4 cm) und deutliche Zeichen einer Angioinvasion. Das Präparat der rechten Seite wies einen aufgebrochenen Knoten einer Nierenzellkarzinoms-Metastase

mit einem Durchmesser von 1,5 cm auf. Im gleichen Zeitraum wurde eine Exzision einer Hautläsion infracapsulär links durchgeführt, bei der ebenfalls eine subcutane Metastase (Durchmesser 1,2 cm) eines Nierenzellkarzinoms vom klarzelligem Typ nachgewiesen werden konnte. Ein CT der Thorax-Abdomen-Becken-Region zeigte keine Lungen- oder Lebermetastasen, keine vergrößerten Lymphknoten oder postoperative Veränderungen im Bereich der Schilddrüsenloge.

Drei Jahre später wurde jedoch ein Rezidiv mit Metastasen in den Weichteilen, der Schilddrüse und der Pankreas festgestellt (Abb. 1, 2 und 3). Es wurde eine erweiterte totale Rest-Thyreoidektomie rechts unter Mitresektion des Musculus sterno-cleidomastoideus, M. omohyoideus, M. sterno thyreoidius und sterno-hyoideus sowie der Lymphknoten-Metastasen im cervio-zentralen Kompartiment durchgeführt. Linksseitig erfolgte die Exzision einer Hautläsion infracapsulär. Eine subtotale Pankreasresektion mit Splenektomie, Pylorus erhaltende Duodeno-Pankreatektomie sowie eine Cholezystektomie schlossen sich zwei Monate später an.

TKI- und Strahlentherapie bei drittem Rezidiv

Als 2009 ein weiteres Rezidiv festgestellt werden musste, entschloss sich das Tumorboard zu einer TKI-Therapie mit Sunitinib (3 Zyklen) und anschlies-

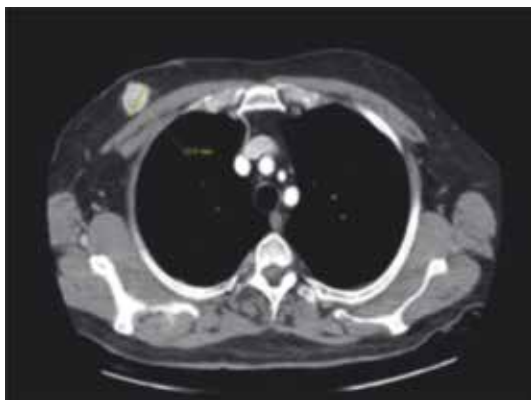


Abb. 1: Weichteilmetastase

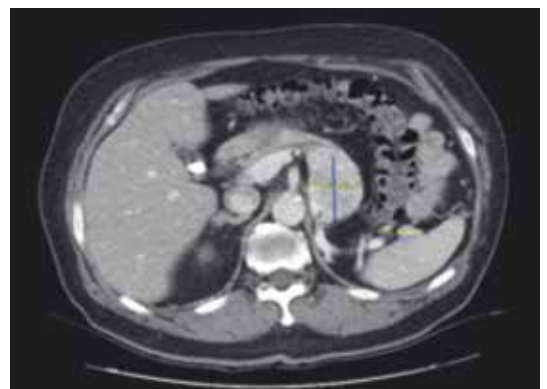


Abb. 3: Pankreasmetastasen

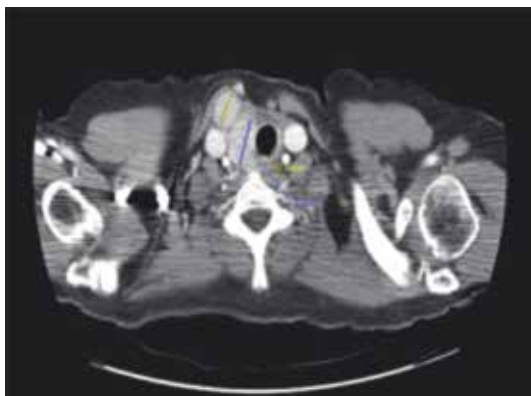


Abb. 2: Schilddrüsenloge

sender percutaner Strahlentherapie mit Thermosensitizing. Danach konnte eine Regredienz der Metastasenmasse in der rechten Scapularegion von 86 × 33 mm auf 65 × 39 mm beobachtet werden. Metastasenverdächtige Läsionen wurden nicht gesehen. Da eine R0 Resektion nur mit grossem funktionellem Schaden möglich war, wurde in Absprache mit der Orthopädie ein weiteres konventionelles Vorgehen besprochen.

Gegenüber der Voruntersuchung im Dezember 2014 zeigte sich ein knappes Jahr später eine signifikante Grössenzunahme der Knochendestruktion sowie der gesamten Tumormasse von 4,5 × 6,4 × 4,4 cm auf 8,2 × 7,4 × 6,6 cm. Es wurde eine palliative TKI-Therapie mit Pazopanib eingeleitet, da eine erneute Radiatio aufgrund der Vorbelastung ein erhöhtes Risiko im Plexus-/Brachialisbereich nach sich gezogen hätte. Dennoch zeigte sich im CT eine weitere Grös-



Abb. 4: Embolisierung der Tumorgefässe Schulter rechts

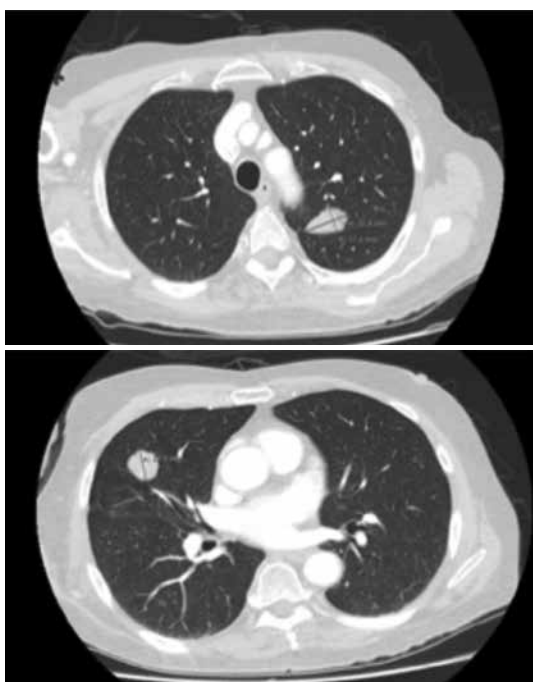


Abb. 5: Regredienz der pulmonalen Metastasen

senzunahme der hypervaskularisierten Metastase im Bereich der Scapula von 8,5 × 5,9 cm auf 9,1 × 6,9 cm. Darüber hinaus ereignete sich eine Embolisierung der Tumorgefässe in der rechten Schulter (Abb. 4). Der Tumor sprach gut auf die Behandlung an und verkleinerte sich um 25%. Allerdings blieb der Status der Scapula rechts mit Tumordinfiltration unverändert und es zeigte sich eine aufgelockerte Knochenstruktur im Bereich von BWK1 und HWK7 als Zeichen einer progredienten, ossären Metastasierung.

Es erfolgte die Aufnahme einer antiresorptiven Therapie mit Denosumab und ein Wechsel der Systemtherapie von Pazopanib auf Nivolumab. Ein Thorax-Abdomen-Becken-CT wies daraufhin eine leicht (9%) grössenprogrediente, ossäre Metastase der Scapula rechts mit Infiltration der benachbarten knöchernen und muskulären Strukturen nach. Auch zeigte sich eine leicht grössenprogrediente Weichteilformation im linken Mittelbauch. Eine Umstellung auf Axitinib musste aufgrund einer Hospitalisation bei diffuser Schmerzexazerbation wieder gestoppt werden. Daraufhin erfolgte eine einjährige Therapie mit Sunitinib. Allerdings bildeten sich neue bilaterale Lungenmetastasen, woraufhin auch dieser Versuch wieder gestoppt wurde.

TKI-Therapie mit Cabozantinib: effektiv und gut verträglich

Da eine palliative Therapie mit Lenvatinib und Everolimus von der Krankenkasse abgelehnt wurde, wurde der Patient am 20.08.2018 auf 40 mg Cabozantinib* eingestellt. Dieses wurde auf Basis der Vortherapien, seines breiten TKI-Wirksamkeitspektrums sowie der bekannten guten Effektivität bei Knochenmetastasen ausgewählt. Bereits im September zeigte das CT des Thorax Abdomen Becken eine Regredienz der pulmonalen Metastasen (Abb. 5). Die Verträglichkeit war trotz des Alters und der belastenden Vortherapien überraschend gut. Es traten lediglich Fatigue Grad 1–2 sowie intermittierende und selbstlimitierende Diarrhoen auf. Aktuell wurde Herr Z. bereits 11 Monate mit Cabozantinib behandelt und trägt die Therapie nach wie vor gut.

* Empfohlene Startdosis laut Fachinformation Cabometyx® 60 mg



Dr. med. Philippe von Burg

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

Kasuistik

Therapieansprechen beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom

Der 73-jährige Patient wurde mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom rechts vorstellig, das im Verlauf metastasierte. Zwei TKI-Therapien mussten wegen akuter Hepatoxizität abgesetzt werden. Die daraufhin eingeleitete Immuntherapie führte zu einer Tumorprogression. Erst unter Cabozantinib konnte eine radiologische Stabilisierung der Erkrankung bei deutlicher Besserung der Leberwerte erzielt werden.

■ Das initiale Tumorstadium bei Herrn F. betrug pT2 cN0 cM0. Daraufhin erfolgte 1995 eine Tumornephrektomie. Zwanzig Jahre später wurde eine grosse Metastase dorsolateral links zwischen der 10. und 11. Rippe entdeckt. Die Histologie bestätigte das klarzellige Nierenzellkarzinom. Im PET/CT wurden darüber hinaus Lungenoduli im Unterlappen rechts sowie im Oberlappen links, DD Metastasen und eine Weichteilmastase im Musculus psoas rechts sichtbar. Es erfolgte eine palliative Radiotherapie der grossen Thoraxwandmetastase, die zu einer partiellen Remission führte. Anfang 2016 zeigte die Weichteilmeta-

stase im Musculus psoas eine Grössenprogredienz und wurde daraufhin palliativ mit Radio-Therapie behandelt.

Im Juli 2017 wurden Lebermetastasen v.a. im rechten Leberlappen mit multiplen Satellitenmetastasen nachgewiesen (**Abb. 1**). Mittels einer Sonografie-gesteuerten Leberpunktion konnte in der Histologie ein teils klarzelliges Karzinom bestätigt werden. Ab August wurde daher eine palliative Systemtherapie mit Sunitinib eingeleitet. Diese führte allerdings zu einer akuten Hepatitis, Übelkeit und Erbrechen. Eine Umstellung auf Pazopanib führte unmittelbar zu denselben Komplikationen. Daraufhin wurde eine Immuntherapie mit Nivolumab initiiert. Dieser Therapieansatz erwies sich ebenfalls als nicht zielführend. Es kam zu einer «progressive disease» in der Leber.

Anhaltende Krankheitskontrolle unter Cabozantinib

Im Mai 2018 wurde eine neue Therapieumstellung, dieses Mal auf täglich 40 mg Cabozantinib*, vorgenommen. Diese Dosis wurde gewählt, da der Patient zu diesem Zeitpunkt stark katabol und untergewichtig war und angesichts der schlechten Verträglichkeit vorangegangener TKI-Therapien therapiebedingte Toxizitäten vermieden werden sollten. Aufgrund von Nasenbluten wurde die Dosis auf 20 mg täglich reduziert. Dennoch konnte ein anhaltendes Tumoransprechen im Sinne einer «stable disease» (**Abb. 2**) bei deutlicher Besserung der Leberwerte (**Abb. 3**) nachgewiesen werden. Sämtliche Leberparameter haben sich inzwischen unter Therapie normalisiert. Zudem zeigten sich ein verbesserter Allgemeinzustand, ein grösserer Appetit und eine Gewichtszunahme. Nach

* Empfohlene Startdosis laut Fachinformation Cabometyx® 60 mg

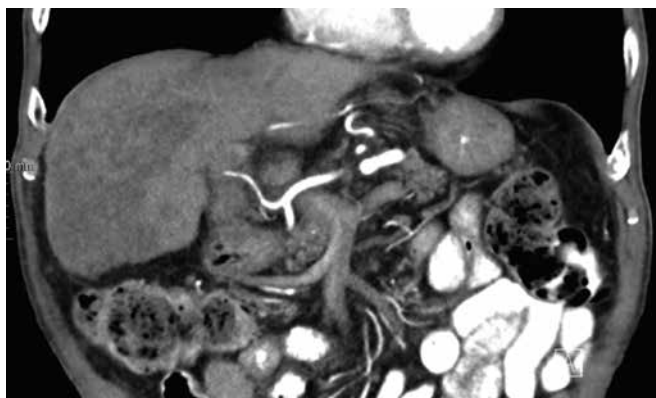
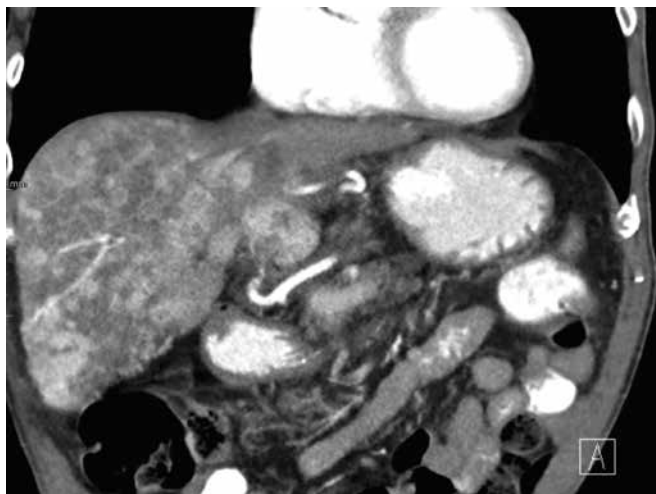


Abb. 1: Zunehmende Hypodensität des konfluierenden Metastasen-konglomerat im rechten Leberlappen bei Abnahme der Hypervaskularisation (Stand: April 2018 bzw. August 2018)



Abb. 2: Stationäre Lebermetastasen, weitere Volumenabnahme des rechten Leberlappens (Stand: Juli 2019)

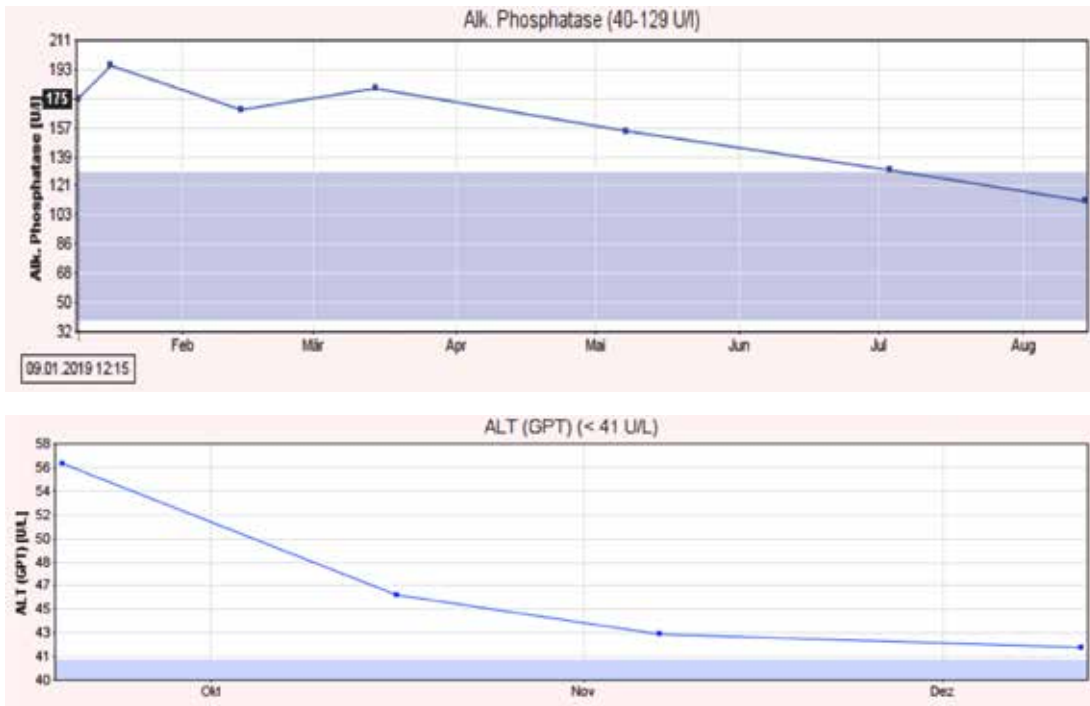


Abb. 3: Verlauf der Leberwerte (AP und ALAT) unter Therapie

**Status unter Cabozantinib:
CT Thorax/Abdomen**

- ✓ Stationäre multiple Lebermetastasen, betont im rechten Leberlappen
 - ✓ Volumen Abnahme des rechten Leberlappens, eine teils nekrotische Metastase
 - ✓ Die vorbeschriebene Psoasmetastase rechts ist weiterhin nicht mehr abgrenzbar
 - ✓ Stationäre residuelle auf Peritonealkarzinose suspekta peritoneale Fettgewebsverdichtungen
 - ✓ Stationär partiell thrombosierte infrarenale Aortenaneurysma (3,3 cm)
- Stationäre osteolytische Skelettmastasen SWK 2 links
- Degenerative Wirbelsäulenveränderungen
- Koxarthrose beidseits

wie vor befindet sich Herr F. in sehr ordentlichem klinischen Allgemeinzustand. Er beklagt keine nennenswerten tumorbedingten Symptome und sowohl die subjektive als auch objektive Lebensqualität kann als gut bezeichnet werden. Die reduzierte Cabozantinib-Dosis wird insgesamt sehr gut toleriert. Gerade in Hinblick auf die Intoleranz gegenüber der beiden vorherigen TKIs und der Vortherapie mit Nivolumab ist die trotz Dosisreduktion bereits seit über einem Jahr bestehende Krankheitskontrolle zu unterstreichen.



Dr. med. Daniel Reding

Zuger Kantonsspital AG
Landhausstrasse 11
6340 Baar
daniel.reding@zgks.ch

Impressum

Redaktion: Leoni Burggraf
Mit freundlicher Unterstützung der Ipsen Pharma GmbH.
Beilage der InFo ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE 6/2019
© PRIME PUBLIC MEDIA AG, Zürich 2019

Titelbild: Irina Shibanova, istock

Cabometyx[®]

Zur Behandlung des **fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms** bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF.¹



Median 21,4 Monate
vs. 17,1 Monate²



Median 7,4 Monate
vs. 3,9 Monate¹



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

* Die Clinical Benefit Rate (CBR) betrug nach Analyse der Prüfärzte 87%. (CBR=CR+PR+SD als bestes Ansprechen)

1. Fachinformation Cabometyx[®], Dezember 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.

Kurz-Fachinformation Cabometyx[®]

W: Cabozantinib, Filmtabletten zu 20 mg, 40 mg, 60 mg; **I:** Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF; **D:** 60 mg 1x/Tag, Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe www.swissmedicinfo.ch; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/VM:** engmaschige Überwachung auf UW, Perforation und Fisteln, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz; **IA:** CYP3A4-Inhibitoren: Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft und -Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskrautpräparate, P-Glykoprotein-Substrate: Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan, MRP2-Inhibitoren: Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin; Gallensalzbinde: Cholestyramin, Cholestagel; **SS/S:** nicht anwenden; **UW:** Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Obstipation und andere GI-Symptome, Appetitabnahme, Erschöpfung, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom und andere Hautveränderungen, Hypertonie, Veränderungen von Blutbild und -chemie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie, erhöhtes Kreatinin, Proteinurie, Hypothyreose, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Stomatitis, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Asthenie, Schleimhautentzündung; **P:** Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK:** A; **Stand Info:** Dezember 2017; **Zul-inh.:** Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

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:	
– maladie de von Hippel-Lindau	
– syndrome de Birt-Hogg-Dubé	
acquis:	
– 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.

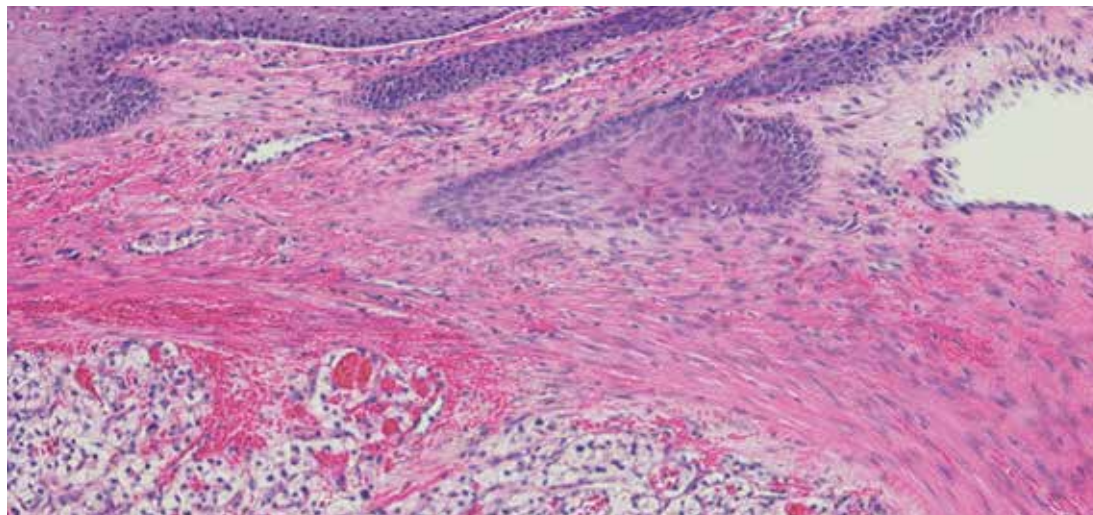


Fig. 1: Carcinome rénal à cellules claires

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].

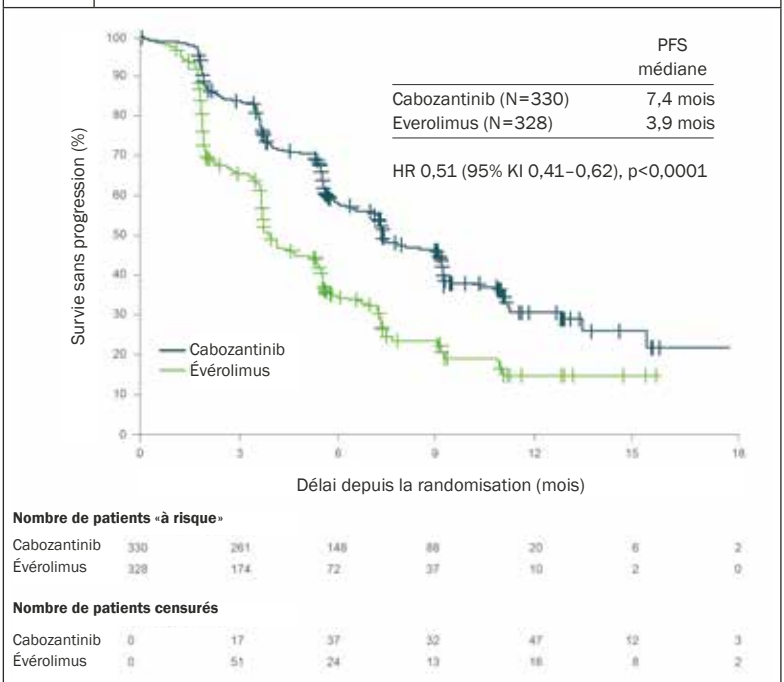
Bilan

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:

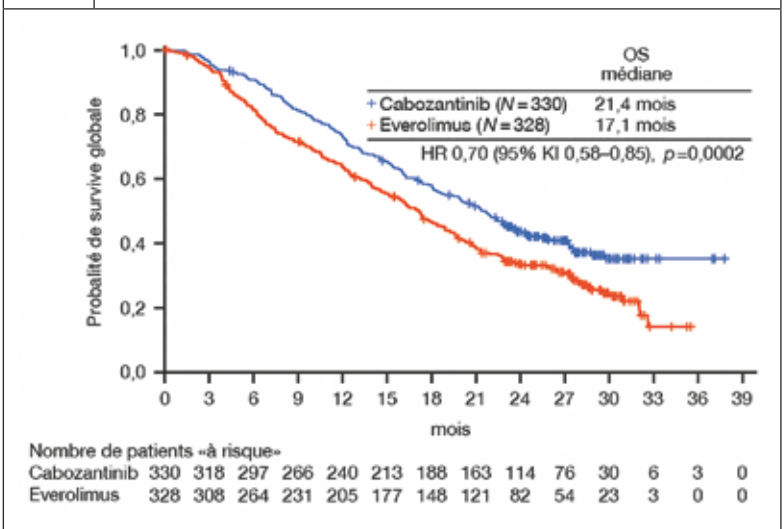
1. Krebsliga Schweiz. Le cancer en Suisse: les principaux chiffres Suisse, 2017
2. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. IARC. Lyon 2016.
3. Rankin, et al.: Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF 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

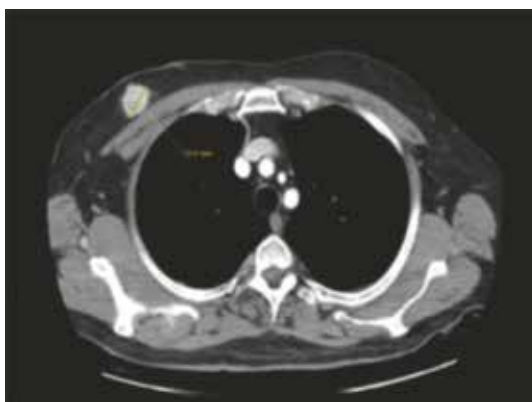


Fig. 1: Métastase dans les tissus mous

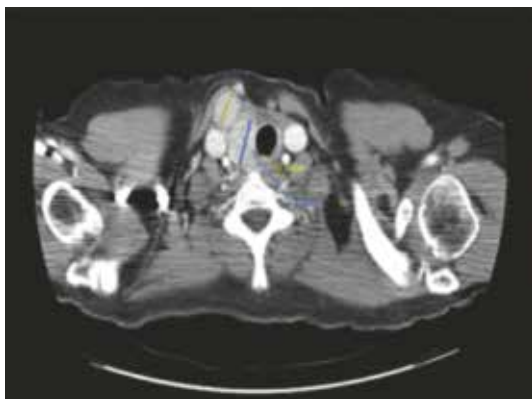


Fig. 2: Loge de la glande thyroïdienne

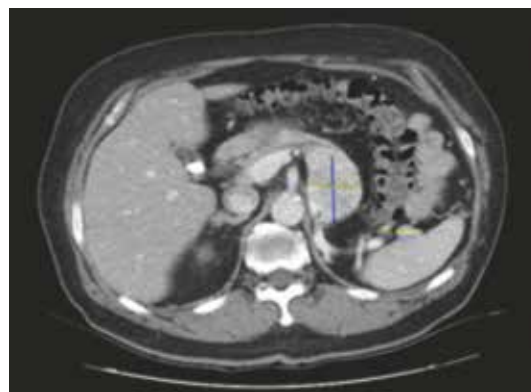


Fig. 3: Métastases pancréatiques

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-

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.



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

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.

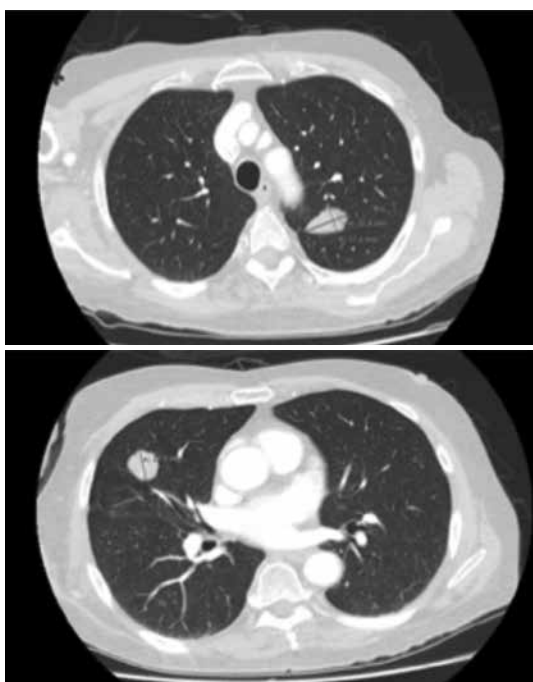


Fig. 5: régression des métastases pulmonaires

* 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

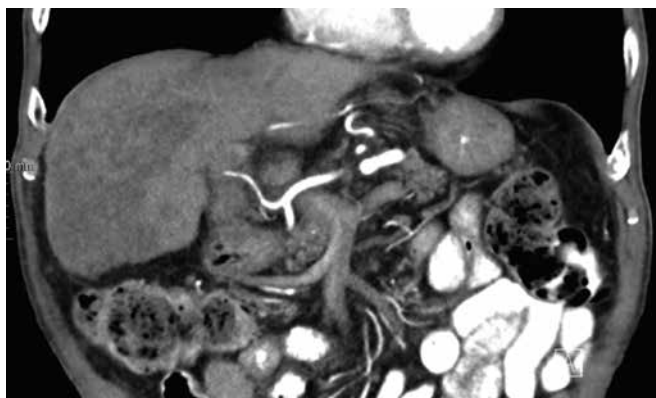
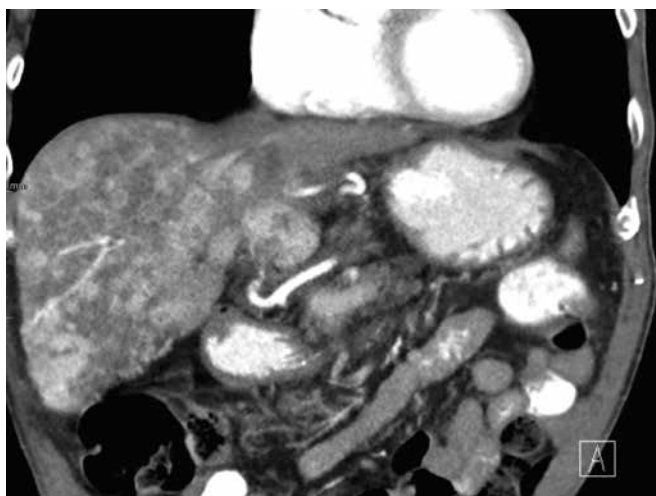


Fig. 1: Augmentation de l'hypodensité du conglomérat métastatique confluent dans le lobe hépatique droit avec diminution de l'hypervascularisation (avril 2018 et août 2018, respectivement)

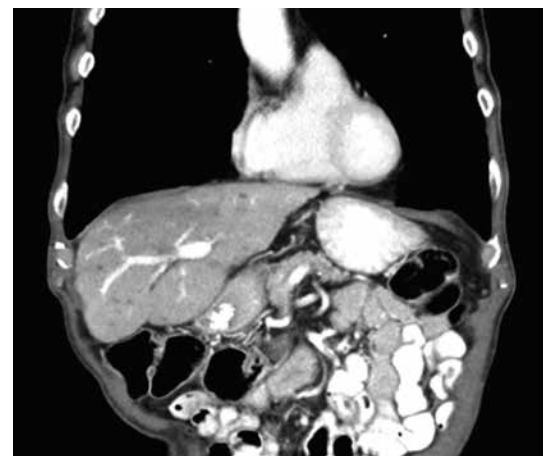


Fig. 2: Métastases hépatiques stationnaires, nouvelle diminution du volume du lobe hépatique droit (à partir de juillet 2019)

Photos: Reding

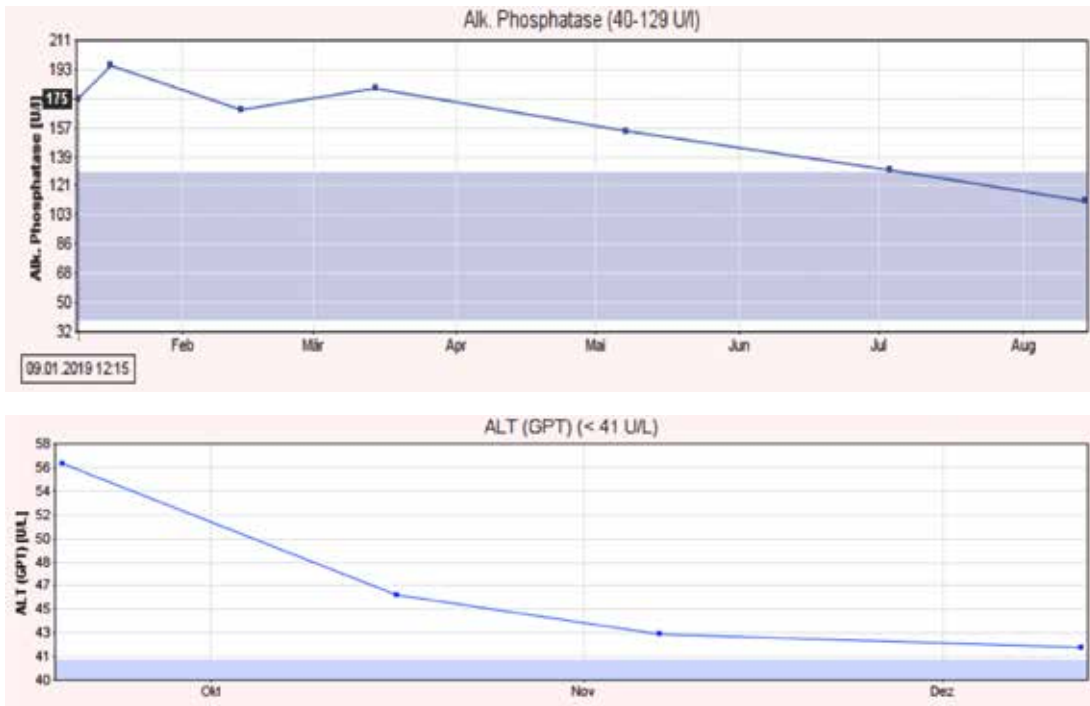


Fig. 3: Evolution des valeurs hépatiques (AP et ALAT) sous traitement

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

Cabometryx[®]

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



Médiane 21,4 mois
vs 17,1 mois²



Médiane 7,4 mois
vs 3,9 mois¹



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 Cabometryx[®], 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.