

# Nouveaux traitements ciblés en oncologie et l'exemple du cancer du rein métastatique

Nathalie Chenel, B. Pharm, M. Sc.  
André Blais, hémato-oncologue

Journée scientifique en oncologie  
CSSS de Rimouski-Neigette  
18 septembre 2009

# Plan de la présentation

- De la chimiothérapie conventionnelle vers les nouveaux traitements ciblés ...
- Nouveaux traitements ciblés pour le cancer du rein métastatique : aspect « moléculaire »
- Cancer du rein : généralités et traitement
- Cancer du rein métastatique : nouveaux traitements ciblés; études cliniques pivots et recommandations de traitements
- Sunitinib, sorafenib, temsirolimus : aspects pratiques et gestion des effets secondaires

# De la chimiothérapie conventionnelle vers les nouveaux traitements ciblés ...

- ~ 1943 (seconde guerre mondiale) exposition des marins us navy au gaz moutarde ≈ hypoplasie médullaire et ganglionnaire (nitrogen mustard / premier agent alkylant découvert)
- 70 ans plus tard : > 50 agents de chimiothérapie (15 ~ couramment utilisés) pour traiter cancers
- Chimiothérapie (conventionnelle) = traitement non spécifique ... (cela « tue » les bonnes cellules aussi...)
- On cherche traitement + sélectif ...

# De la chimiothérapie conventionnelle vers les nouveaux traitements ciblés ...

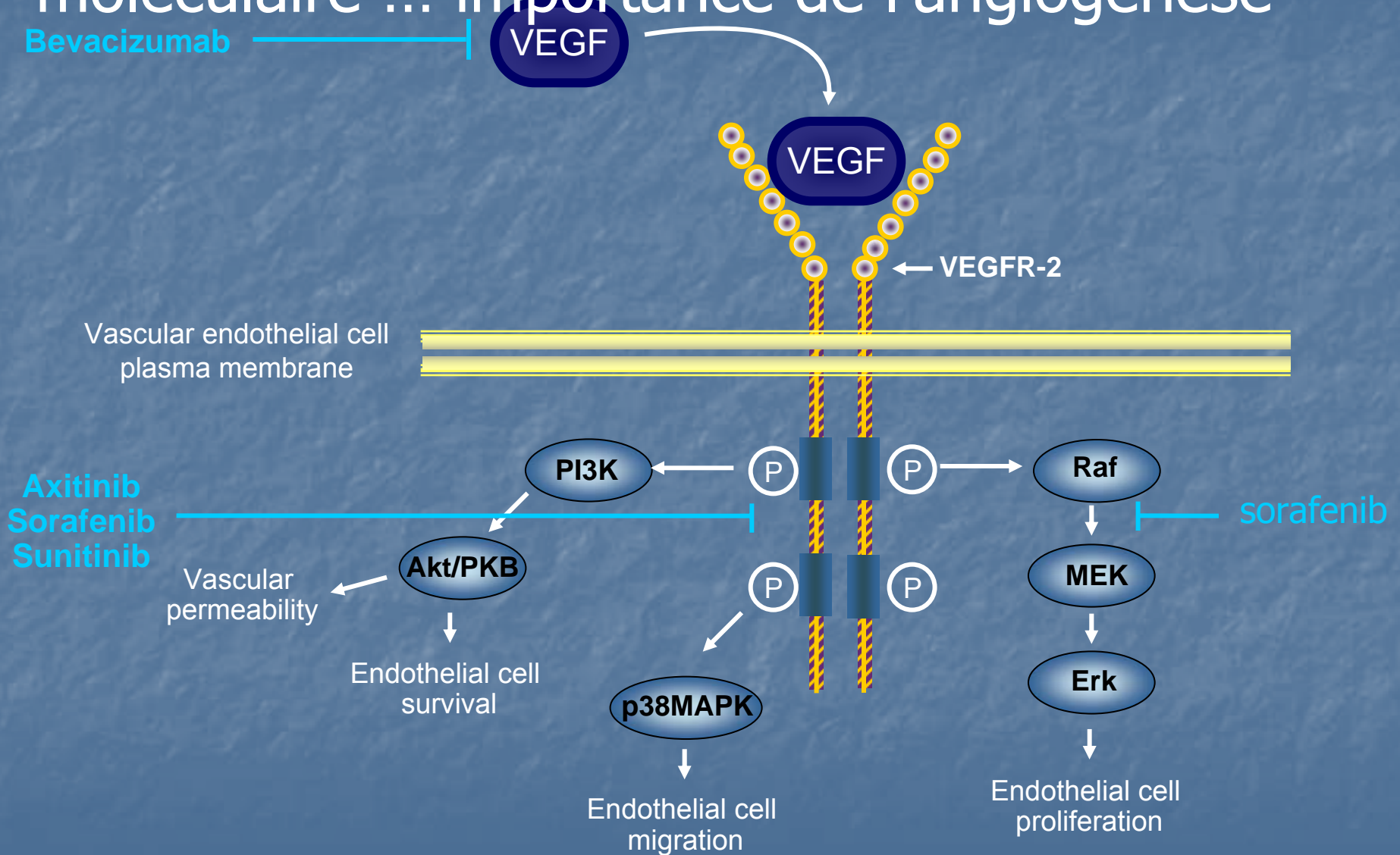
- La cellule tumorale se comporte ≠ différemment de sa contrepartie normale pcq constituée ≠ au niveau moléculaire, avantage prolifératif ...
- Avancement explosif de la biologie et génétique tumorale de même que de la chimie de synthèse permet d'identifier des cibles moléculaires avec importance biologique pour la cellule tumorale de façon à trouver des agents (agent/traitement ciblé) qui vont interagir avec ces cibles pour les inhiber ou modifier leurs fonctions
- Visant un traitement du cancer + spécifique et avec moins d'effets secondaires

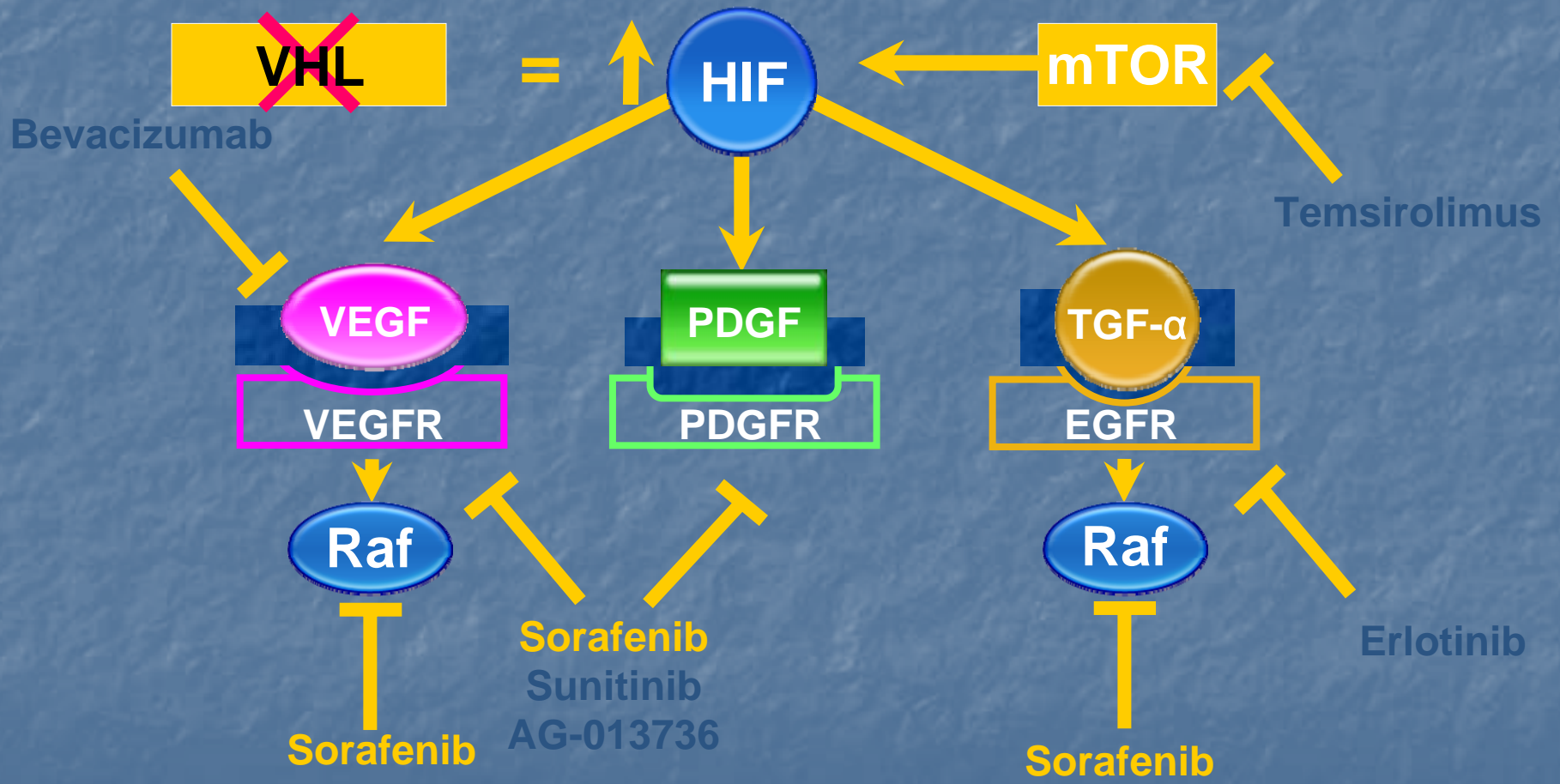
# De la chimiothérapie conventionnelle vers les nouveaux traitements ciblés ...

- Exemples de traitements ciblés en usage courant
  - Anticorps monoclonaux (rituximab/Rituxan®; lymphome)
  - Agent anti-angiogénèse (bevacizumab/Avastin®; cancer colorectal)
  - Inhibiteurs des tyrosines kinases
    - Imatinib/Gleevec®; leucémie myéloïde chronique
    - Erlotinib/Tarceva®; cancer poumon
    - Sunitinib/Sutent®
    - Sorafenib/Nexavar®
  - Inhibiteurs mTOR; (temsirolimus/Torisel®)
  - Inhibiteurs des protéasomes;(bortézomib/Velcade®)
  - Autres ...

Cancer du rein

# Cancer du rein avancé; traitement ciblé : aspect moléculaire ... importance de l'angiogénèse





# Cancer du rein

## Généralités et traitement

- ~ 4 600 nouveaux cas au Canada/an
- 3 % des cancers; incidence max. entre 60-80 ans
- Ratio hommes/femmes = 3/2
- Au diagnostic : maladie localisée dans 60-70 % des cas, régionale dans 15-25 %, métastatique dans 20-25 %
- 25-50 % des patients traités pour maladie localisée vont rechuter
- Histopathologie : la grande majorité (80 %) sont des adénocarcinomes à cellules claires



# Cancer du rein

## Généralités et traitement

- Symptômes fréquents
  - Hématurie (50 %)
  - Asthénie (28 %)
  - Perte de poids (28 %)
  - Anémie (21 %)
  - Fièvre (7 %)
  - Syndromes paranéoplasiques (ad 25 %)
  - \*\* actuellement, souvent découverte fortuite

# Cancer du rein

## Généralités et traitement

- Traitement de la maladie localisée : chirurgie (néphrectomie)
- Pas de traitement adjuvant prouvé efficace, études en cours

# Cancer du rein

## Généralités et traitement

(de la maladie avancée/métastatique)

- Néphrectomie : souvent ...
- Chimiothérapie : inefficace
- Cytokines/immunothérapie
  - Interferon (IFN); RR de 10-15 %, + 3,8 mois de survie, toxicité++
  - IL-2; ~10 % RR (parfois soutenue), patients sélectionnés++, toxicité+++, accès +/-

Cancer du rein métastatique;  
nouveaux traitements ciblés;  
études pivots et recommandations de  
traitement ...

# Plan de l'étude comparant le sunitinib à l'IFN- $\alpha$ comme traitement de 1<sup>re</sup> intention de l'adénocarcinome rénal métastatique

## Critères de sélection

- Adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires
- Lésion mesurable (RECIST)
- Pas de traitement général préalable
- Bon indice ECOG (0 ou 1)
- Taux sériques et sanguins adéquats

n = 750

**RANDOMISATION**

**Groupe A : sunitinib (n = 375)**  
**50 mg/jour p.o. pendant 4 sem.**  
**suivies de 2 sem. sans Rx**

**Groupe B : IFN- $\alpha$  (n = 375)**  
**3 MU 3 f.p.s. la 1<sup>re</sup> semaine**  
**6 MU 3 f.p.s. la 2<sup>e</sup> semaine**  
**9 MU 3 f.p.s. la 3<sup>e</sup> semaine**  
**et par la suite, en injection s.c.**

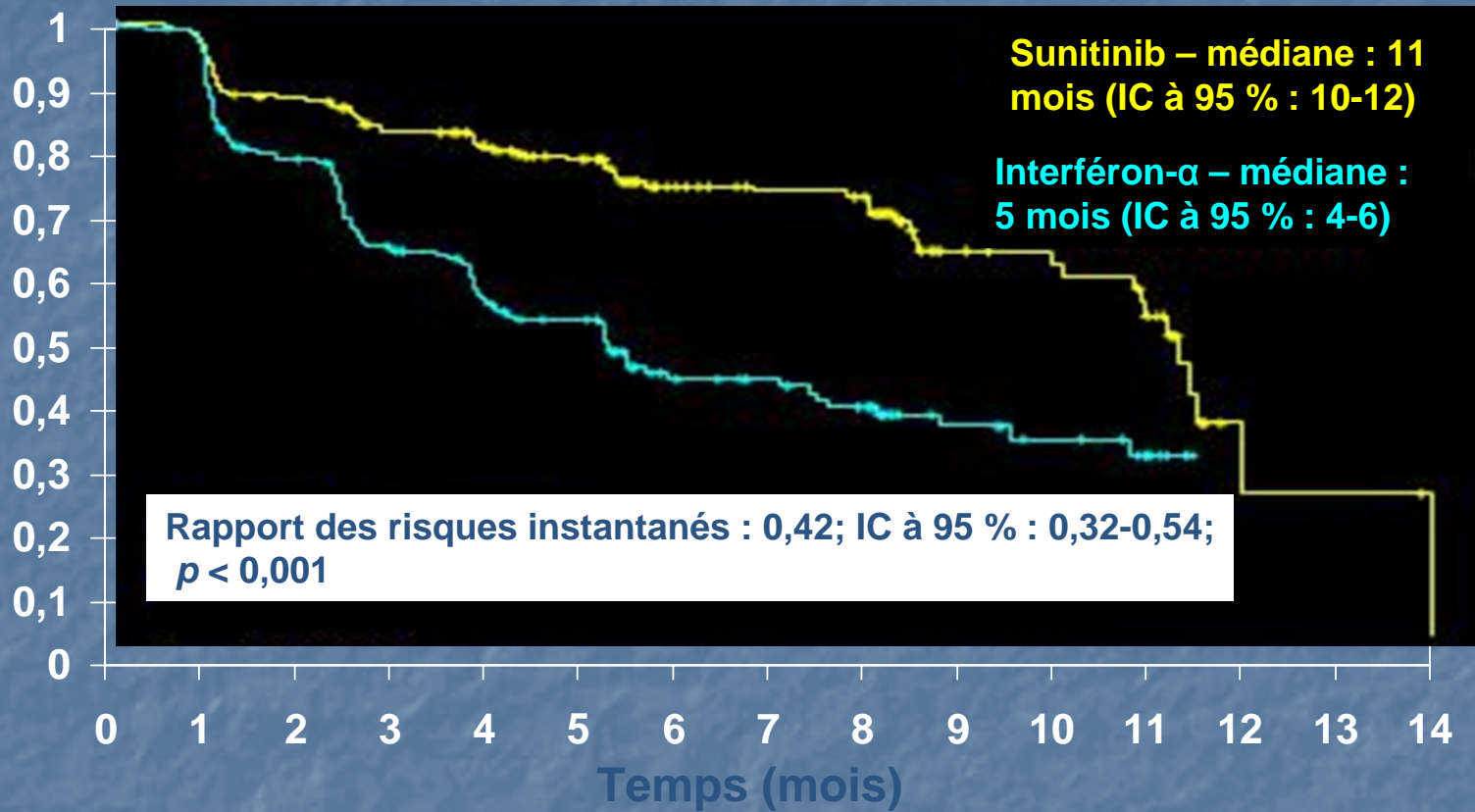
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

IFN- $\alpha$  = interféron-alpha

RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

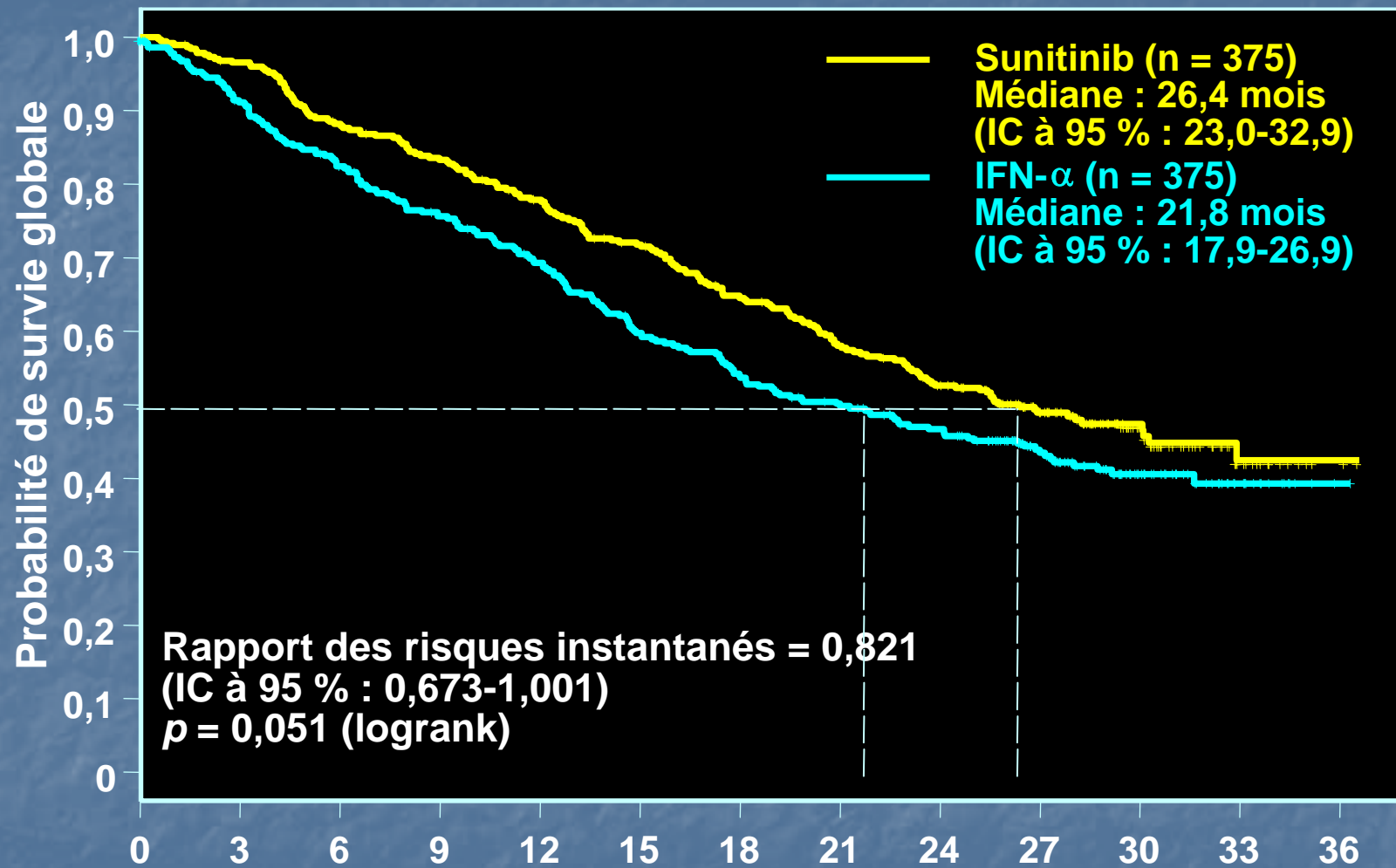
Motzer R J... NEJM ; 2007:356:115-124

Probabilité de survie sans progression



Nombre à risque

Sunitinib	375	235	90	32	2
IFN- $\alpha$	375	152	42	18	0



n de décès/n à risque  
 Sunitinib 375

44 / 326

38 / 283

48 / 229

42 / 180

14 / 61

4 / 2

# Plan de l'essai de phase 3 sur le sorafenib (étude TARGET)

## Critères de sélection

- Cancer confirmé par l'histologie, non réséquable ou métastatique
- Cancer à cellules claires
- Lésion mesurable
- Échec d'un traitement général dans les 8 derniers mois
- Indice ECOG de 0 ou 1
- Bon fonctionnement des organes
- Pas de métastases cérébrales
- Exclusion des patients au mauvais pronostic selon les critères de Motzer

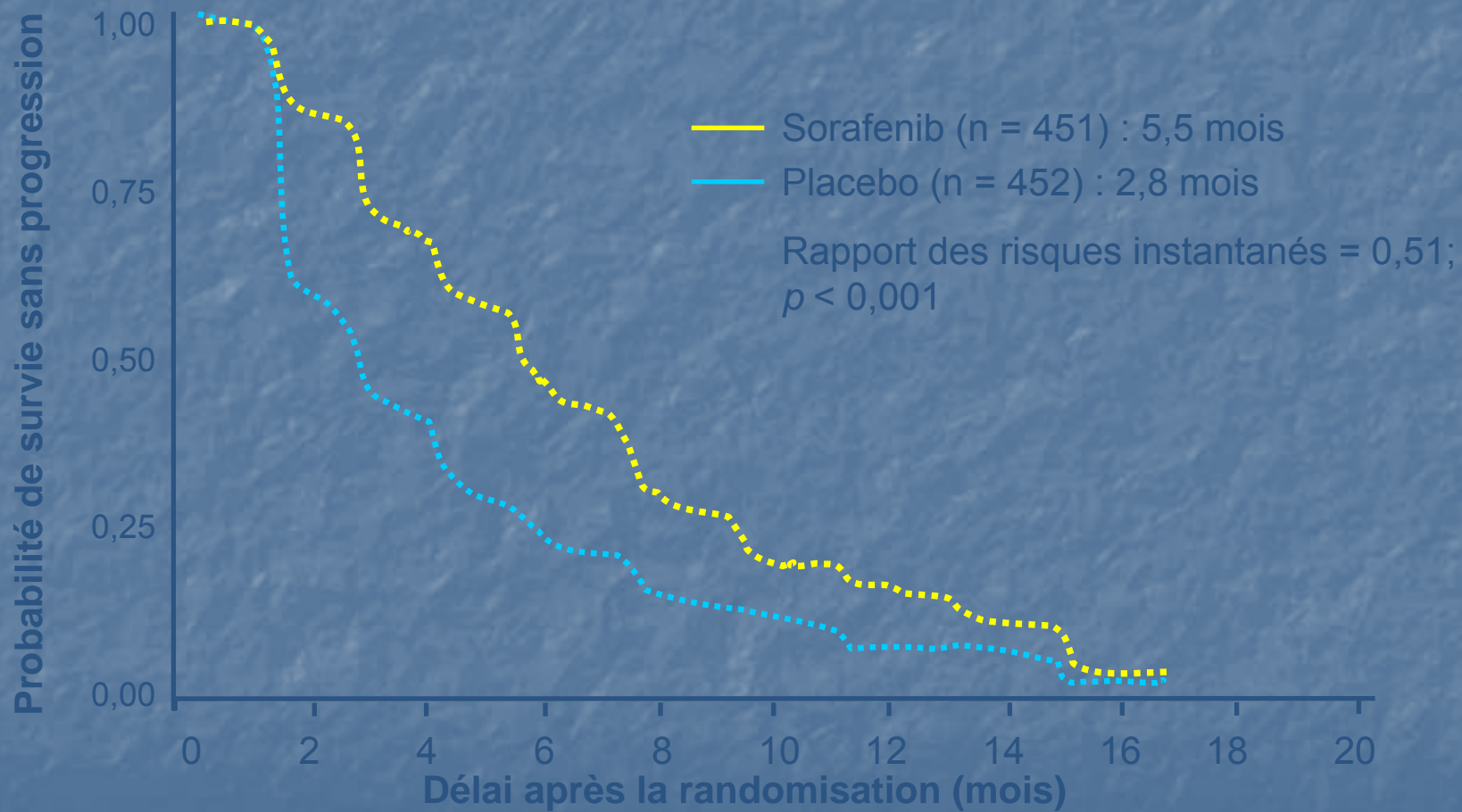
n = 903

**RANDOMISATION**

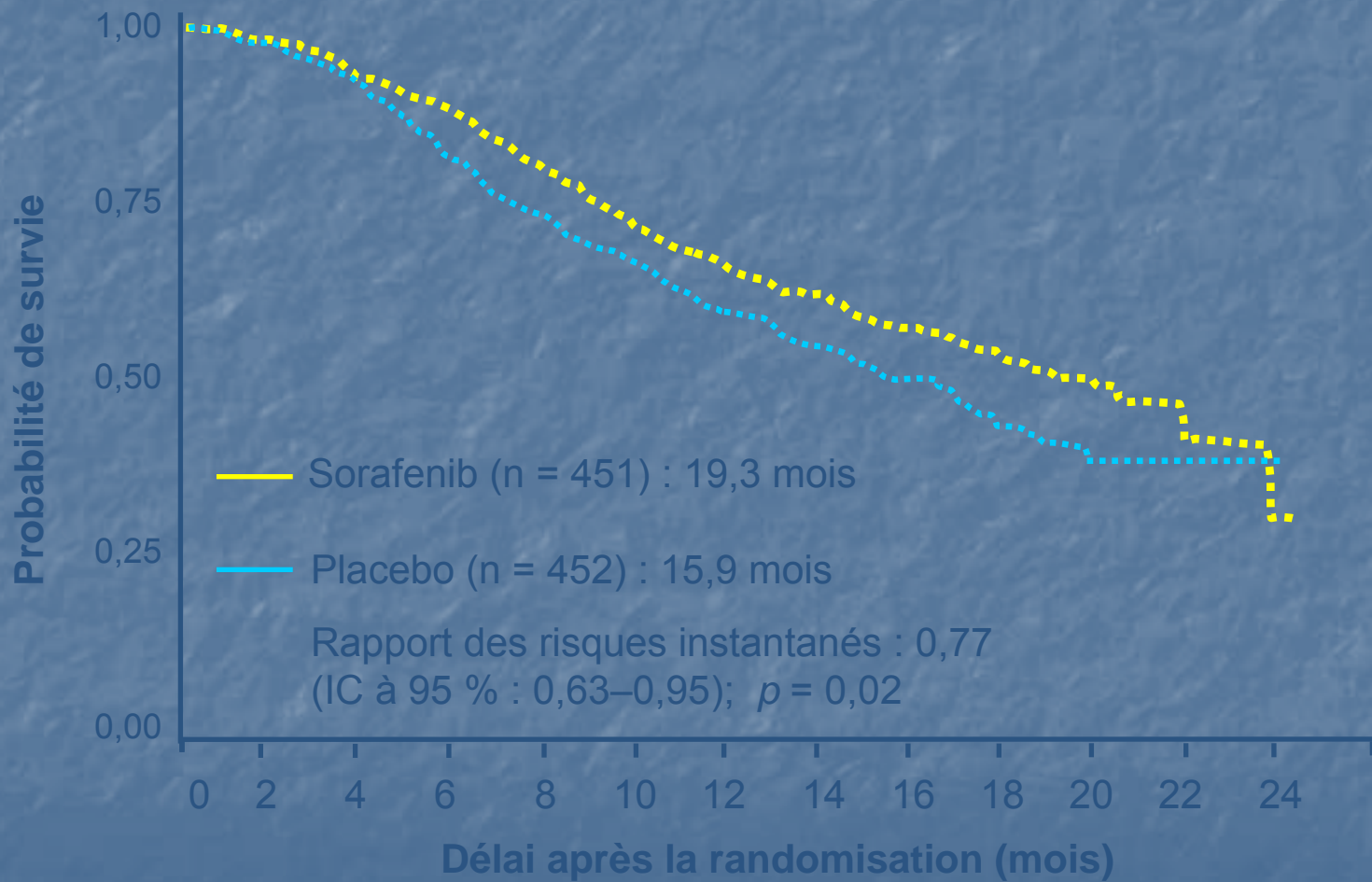
**Sorafenib**  
**400 mg *b.i.d.***  
**n = 451**

**Placebo**  
**n = 452**





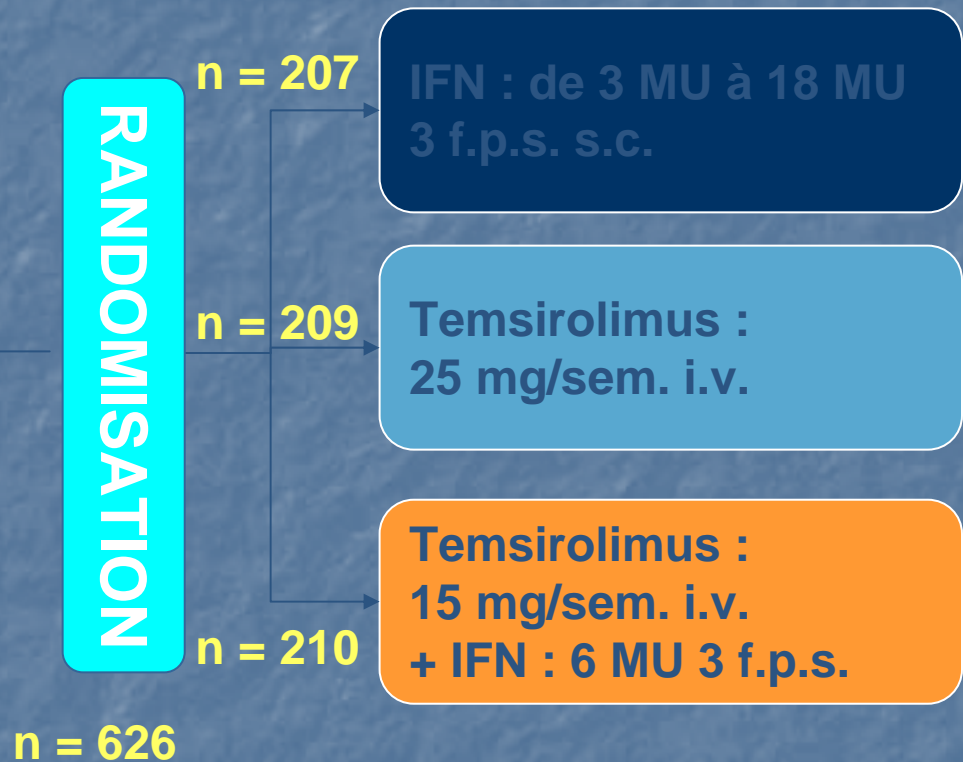
\* D'après l'évaluation de l'investigateur.



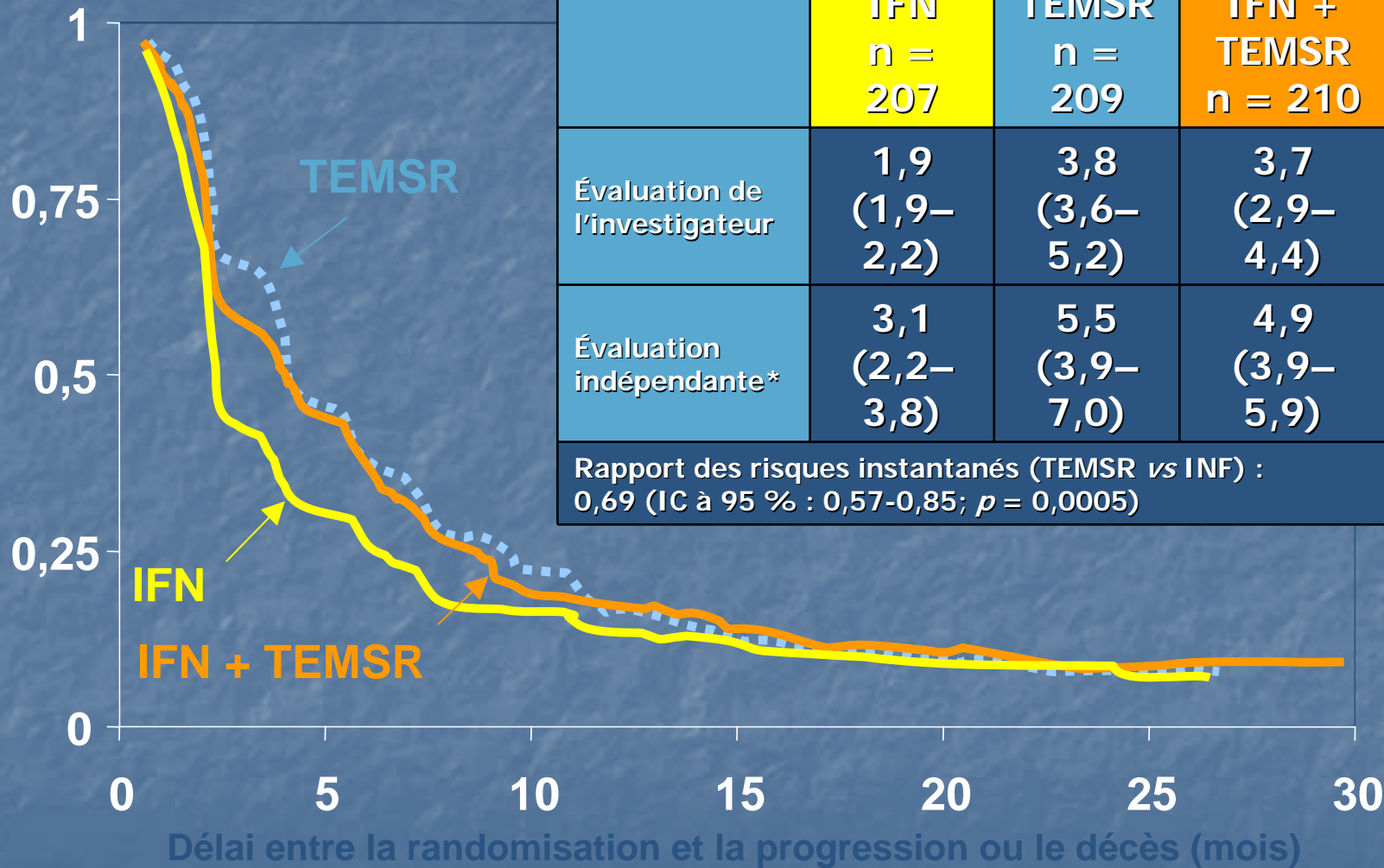
# Étude de phase 3 sur le temsirolimus et l'IFN dans l'adénocarcinome rénal avancé (essai ARCC)

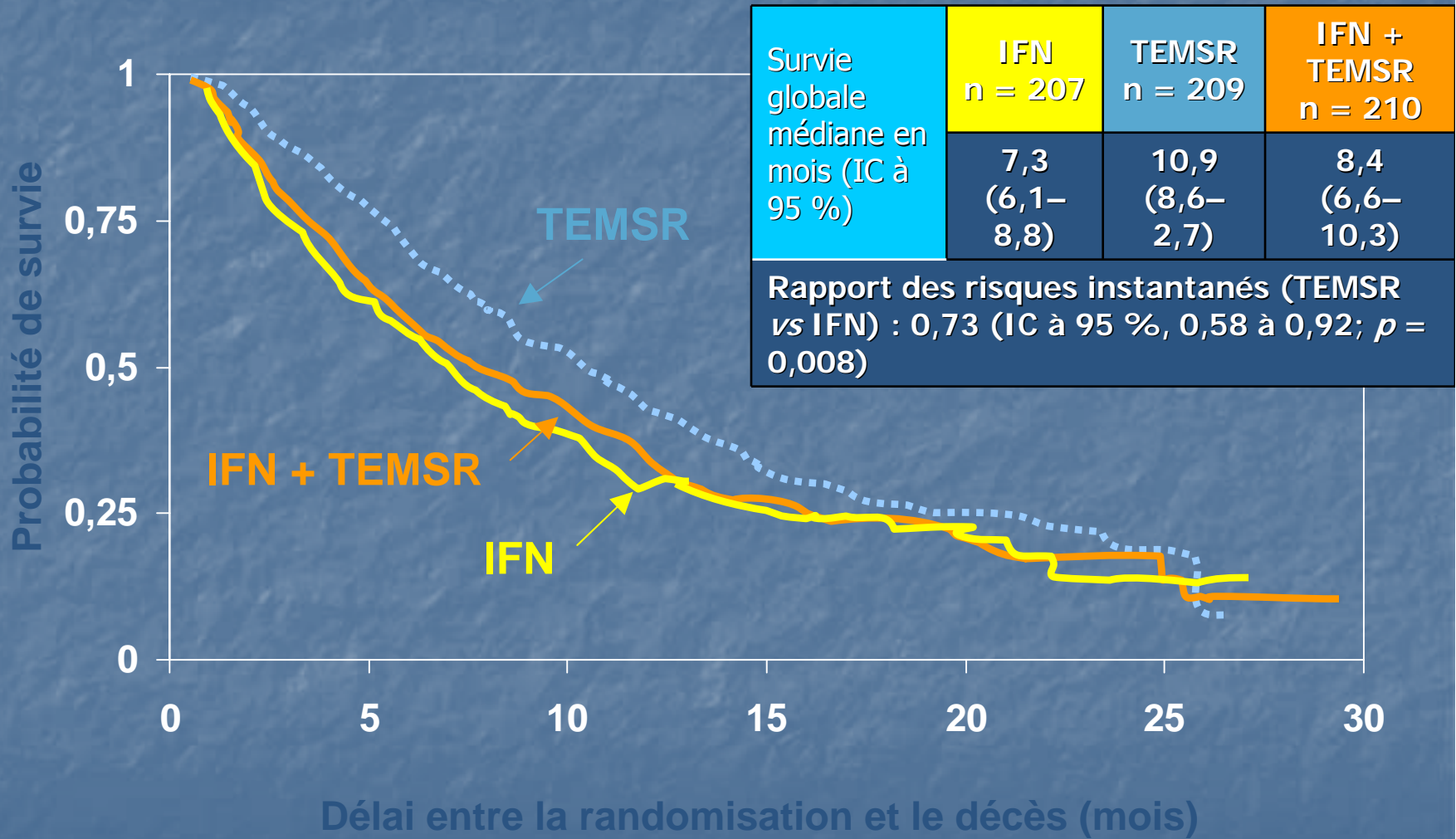
## Critères de sélection

- Adénocarcinome rénal confirmé par l'histologie
- Cancer à cellules claires ou non
- Pas de traitement général préalable
- Indice de Karnofsky  $\geq 60$
- Lésion mesurable (RECIST)
- Triglycérides  $\leq 400$  mg/dl, cholestérol  $\leq 350$  mg/dl à jeun
- Au moins 3 facteurs de mauvais pronostic sur 6

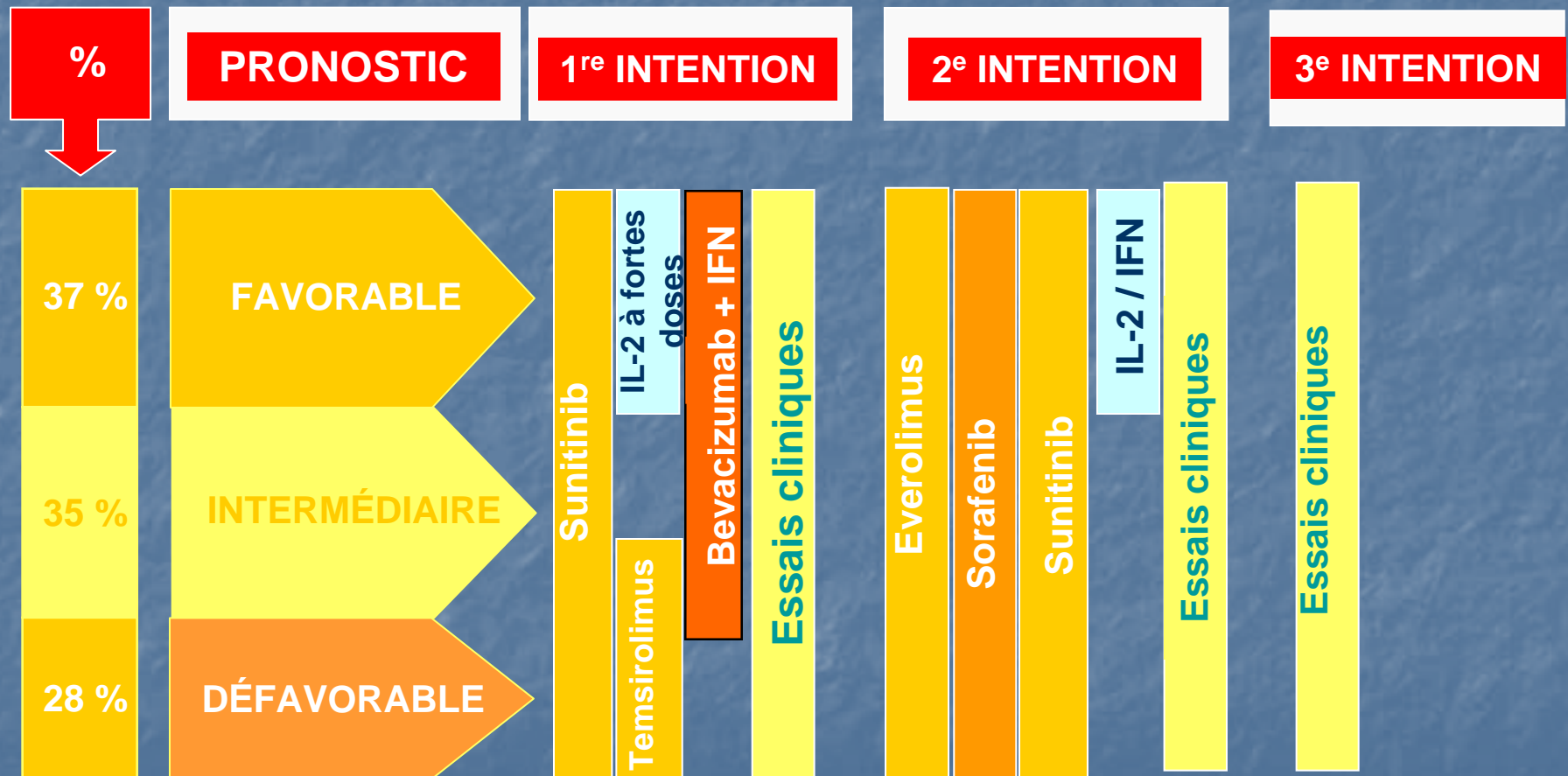


Probabilité de survie sans progression





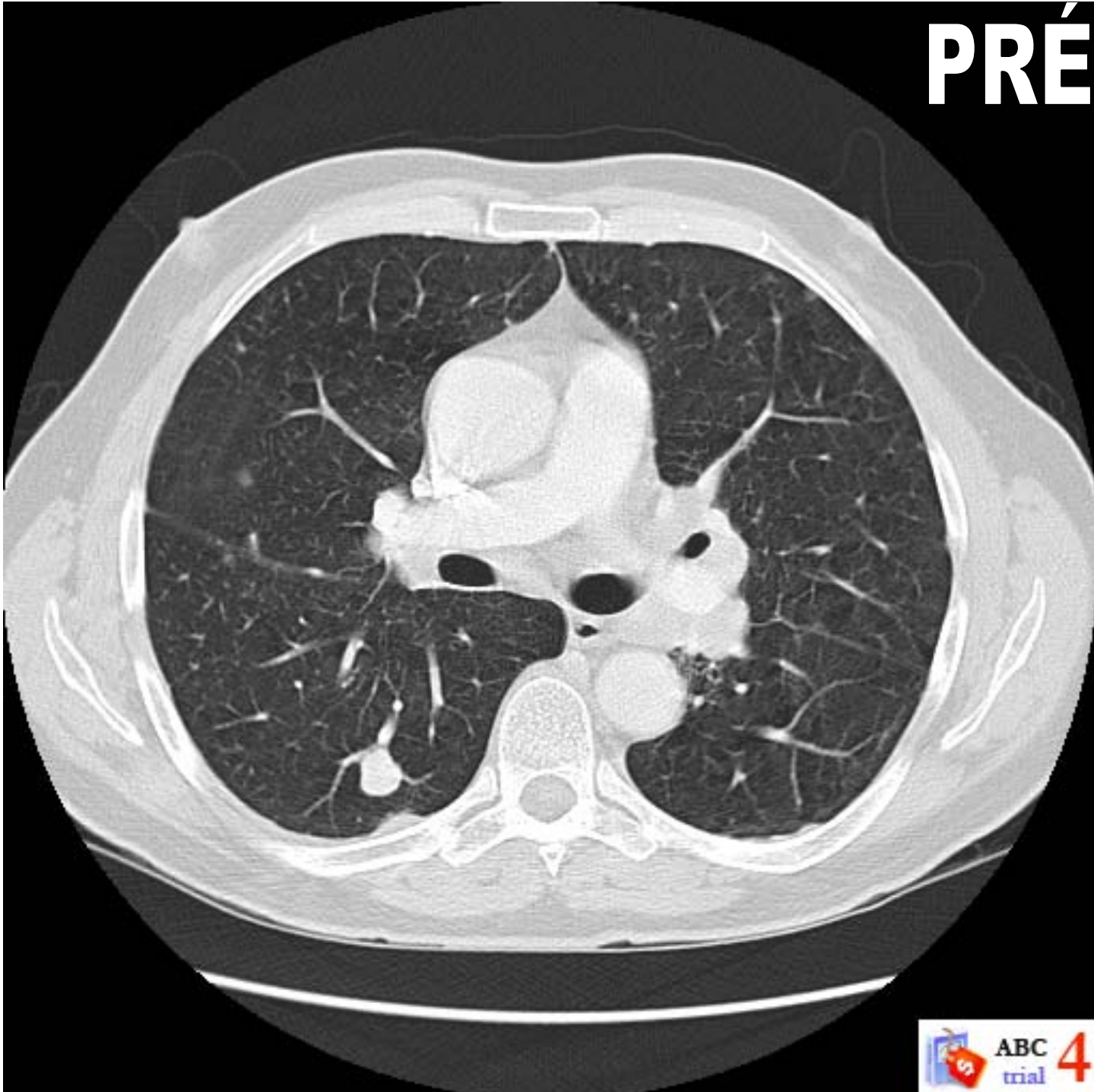
# Traitements cancer rein métastatique; recommandations



# Traitements ciblés pour cancer rein métastatique; c'est bien beau mais...

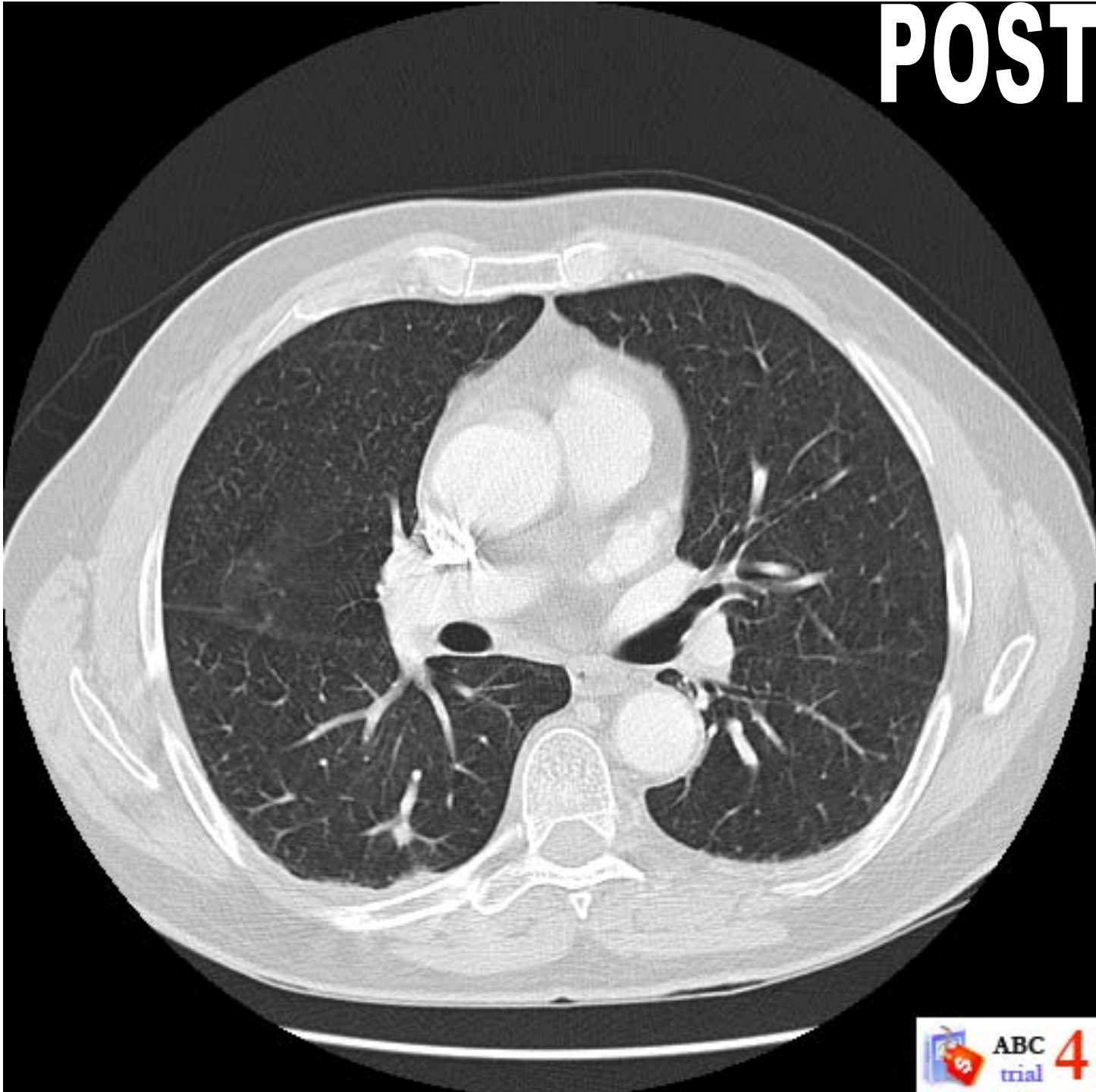
- Efficacité certaine mais limitée ... but palliatif
- ≠ de LMC et Gleevec®; pathogénèse + complexe avec plusieurs cibles interreliées
- Coût très élevé, coût/priorité de société ?
- Principe de traitement ciblé est excellent mais effets secondaires possibles; **oui**

PRÉ





**POST**



# Traitements du cancer du rein métastatique

- Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>)
- Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>)
- Temsirolimus (Torisel<sup>®</sup>)

# Sunitinib

- Mécanisme d'action : inhibiteurs de multiples récepteurs de tyrosines kinases (PDGFR, VEGFR, KIT-R, FLT3-R, CSF-1R, RETR)
- Indications :
  - GIST inopérable, récidivant ou métastatique chez un patient n'ayant pas répondu à l'imatinib ou intolérant
  - Traitement de 1<sup>re</sup> intention de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires (ECOG 0 ou 1)
- Médicament d'exception



# Sunitinib



- Posologie : 50 mg po id x 4 semaines puis arrêt de 2 semaines, pris avec ou sans nourriture
  - Modifier la dose par palier de 12,5 mg selon tolérance ou présence d'inducteur ou d'inhibiteur du CYP 3A4
  - Disponible en capsules : 12,5 mg, 25 mg, 50 mg
  - Coût approximatif : 7 000 \$/6 semaines

# Sunitinib

- Effets indésirables :
  - Fatigue (58 %)
  - Diarrhée (53 %)
  - Stomatite (45 %)
  - Nausées (44 %)
  - Hypertension (24 %)
  - Syndrome mains-pieds (20 %)
  - Rash (19 %)
  - Décoloration des cheveux et de la peau (16 %)
  - Diminution FEVG (10 %)
- Anomalies de laboratoire :
  - Hypothyroïdie (71 %)
  - Neutropénie (72 %)
  - Anémie (71 %)
  - Élévation lipase (52 %)
  - Thrombocytopénie (65 %)
  - Hypophosphatémie (36 %)
  - Hyperglycémie (18 %)

# Sorafenib

- Mécanisme d'action : inhibe l'activité de cibles présentes dans certains types de cellules tumorales (CRAF, BRAF, KIT, FLT-3) et dans les vaisseaux sanguins tumoraux (VEGFR, PDGFR)
- Indications :
  - Adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires quand un traitement général a échoué ou ne convient pas
  - Carcinome hépato-cellulaire
- Non couvert par la RAMQ :
  - Programme ABC Nexavar<sup>®</sup>

# Sorafenib

- Posologie : 400 mg po BID, sans nourriture
- Disponible en comprimé de 200 mg
- Pas d'interaction significative
- Coût approximatif : 5 000 \$/4 semaines

# Sorafenib

- Effets indésirables :
  - Diarrhée (43 %)
  - Rash (40 %)
  - Fatigue (37 %)
  - Hypertension (17 %)
  - Syndrome mains-pieds (30 %)
  - Alopécie (27 %)
  - Nausée (23 %)
- Anomalies de laboratoire :
  - Hypophosphatémie (45 %)
  - Anémie (44 %)
  - Élévation lipase (41 %)
  - Neutropénie (18 %)
  - Lymphopénie (13 %)
  - Thrombocytopénie (12 %)



# Temsirolimus

- Mécanisme d'action : inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*), diminue aussi les taux de facteur induits par l'hypoxie (HIF) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)
- Indication : adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires pour les patients à mauvais pronostic
- Non inscrit sur la liste des médicaments – établissement
  - Avis de refus pour aspect économique et pharmaco-économique

# Temsirolimus

- Posologie : 25 mg IV en 30 minutes 1 fois par semaine ad progression ou intolérance
- Pré-médication nécessaire
- Éviter les inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4
- Coût : 1 250 \$/fiOLE de 25 mg

# Temsirolimus

- Effets indésirables :
  - Fatigue (51 %)
  - Rash (47 %)
  - Mucosite (41 %)
  - Nausées (37 %)
  - Œdème (35 %)
  - Dyspnée (28 %)
  - Diarrhée (27 %)
  - Réactions d'hypersensibilité (9 %)
  - Hypertension (7 %)
- Anomalies de laboratoire :
  - Anémie (45 %)
  - Hypertriglycéridémie (27 %)
  - Hyperglycémie (26 %)
  - Hyperlipidémie (24 %)
  - Augmentation de la créatinine (14 %)
  - Thrombocytopénie (14 %)
  - Hypophosphatémie (8 %)
  - Neutropénie ( 7%)

# Effets indésirables des médicaments dans le cancer du rein Grade 3/4

	Sunitinib <sup>1,6,7</sup>	Sorafenib <sup>2,4,7</sup>	Temsirolimus <sup>3,5</sup>
Event	%	%	%
Diarrhée	5	2	1
Fatigue	7	5	N/R
Dyspnée	4	4	9
Nausée	3	1	2
Stomatite/Mucosite	3	6	3
Vomissements	4	1	2
Hypertension	8	4	N/R
Syndrome mains-pieds	5	6	N/R
Rash	3	1	4
Asthénie	4	N/R	11
Leucopénie	5	13	1
Neutropénie	12	5	3
Anémie	4	3	20
Thrombocytopénie	8	1	1
Lymphopénie	12	13	16
↑ Lipase	16	12	N/R
↑ Triglycérides	N/R	N/R	4
Hyperglycémie	3	3	11 or 16
Hypophosphatémie	5	13	5

**Pas de comparaison directe!**

N/R = not reported

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.

2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134.

3. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.

4. NEXAVAR® Product Monograph. February 2008

5. TORISEL™ Product Monograph. October 2008

6. SUTENT® Product Monograph. August 2008

# Gestion des effets indésirables cutanés

- Rash-érythème
  - Grade 1 : crème hydratante
  - Grade 1-2 : hydrocortisone 1 %
  - Grade 3 : prednisone 25 mg po ID x 2 jrs puis 10 mg po ID x 7-14 jrs
  - Grade 4 : consultation en dermato

# Gestion des effets indésirables cutanés



- Syndrome mains-pieds
  - Survient après 3-4 semaines de traitement
  - Dose-dépendant
  - Diffère de la présentation usuelle observée avec la chimiothérapie



# Gestion des effets indésirables cutanés – Syndrome mains-pieds

- Grade 1 : crème hydratante
- Grade 2-3 : interrompre ad grade 0-1 et réduire la dose
- Les corticostéroïdes n'ont aucune efficacité prouvée
- Il est préférable de différer le traitement (ex. : 2/4 sem.) plutôt que de diminuer la dose

# Gestion des effets indésirables cardiaques

## ■ Hypertension

- Mécanismes proposés :
  - Diminution de la quantité d'artéioles et capillaires
  - Altération de la microvasculature
  - Diminution de l'oxyde nitrique
- Survient environ 3 sem. après début
- TA q 1 sem.
- Suspendre temporairement si TA(s) > 200 mm Hg ou TA(d) > 110 mmHg
- Traitement selon les recommandations canadiennes d'hypertension
- Éviter diltiazem et verapamil



# Gestion des effets indésirables cardiaques

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche
  - Insuffisance cardiaque peut se développer en début de traitement (moyenne = 22 jours)
  - Irréversible à l'arrêt du médicament
  - HTA souvent associée
  - Cesser sunitinib si FE < 50 % ou ↓ 20 %

# Gestion des effets indésirables endocriniens – hypoT<sub>4</sub>

- Incidence :
  - études rétrospectives-Sutent : 53-85 %
  - études prospectives-Sutent : 36-71 %
  - Sorafenib : 18 %
- Effets secondaires :
  - fatigue, anorexie, rétention liquidienne, intolérance au froid
- Mécanismes proposés :
  - Atrophie de la glande thyroïde secondaire aux anti-angiogénèses
  - Thyroïdite induite par les médicaments
  - Diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes
  - Déplétion progressive de la réserve fonctionnelle de la thyroïde
  - Inhibition de la recapture de l'iode
- Monitoring :
  - TSH de contrôle et q 2-3 mois

# Médicaments à l'étude mais non approuvés pour le cancer du rein métastatique

- **Bevacizumab**
  - Anticorps monoclonal humanisé, qui cible le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), médiateur clé de l'angiogénèse tumorale.
- **Erlotinib**
  - Inhibition ciblée de l'activité tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, *epidermal growth factor receptor*).
- **RAD001 (évérolimus)**
  - Il inhibe l'activité de la mTOR.
  - Il régule les facteurs de traduction protéique 4E-BP1 et S6K, tous deux en aval de la mTOR dans la voie P13K-AKT.
- **Axitinib**
  - Il inhibe les récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3.
- **Pazopanib**
  - Inhibiteur de tyrosine kinases qui cible les récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha/\beta$  et c-kit.

## Combinaisons à l'étude

- Sunitinib + bevacizumab
- Sorafenib + temsirolimus
- Temsirolimus + bevacizumab
- Sorafenib + bevacizumab
- Sunitinib + erlotinib
- Sorafenib + IFN
- Temsirolimus + IFN
- Bevacizumab + IFN

# Thérapie séquentielle

- ITK → inhibiteur de la mTOR
- ITK → anti-VEGF
- ITK → ITK
- Inhibiteur de la mTOR → ITK
- Inhibiteur de la mTOR → anti-VEGF

# Conclusion

- Les nouveaux traitements ciblés représentent un avancement majeur pour la compréhension de la biologie des cancers du rein et le traitement des patients atteints de cancer du rein métastatique
- La connaissance et la gestion précoce des effets secondaires associés à ces agents ciblés permettent de maximiser les bénéfices cliniques pour nos patients

Questions ???

# Références

- Motzer R J, sunitinib vs interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. NEJM 2007; 356:115
- Escudier B, sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. NEJM 2007;356:125
- Hudes G, temsirolimus, interferon alpha or both for renal-cell carcinoma. NEJM 2007; 356:2271
- Les traitements ciblés : pour améliorer l'état des patients atteints d'un adénocarcinome rénal. Programme présidé par docteur George Bjarnason, reconnu par université McGill
- Traitement de l'adénocarcinome rénal : des preuves actuelles à la pratique clinique. Formation/cd rom planification présidée par docteur Anil Kapoor et reconnue par Association canadienne d'urologie