

Révolution des traitements des cancers du rein métastatiques : Comment je m'adapte

Laurent GUY

PLAN

1. Les Mécanismes d'Action

2. Le Choix du Traitement

1. La nécessité de s'adapter

Les mécanismes d'action

- **Les thérapies ciblées**

Action sur **l'angiogénèse**

Action sur **la voie de signalisation MET**

Action sur la **voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR**

Les thérapies ciblées agissent spécifiquement au niveau de **cibles cellulaires** impliquées dans la **croissance tumorale**

- **L'immunothérapie**

Action **bloquant le récepteur PD-1**

Action sur l'angiogénèse

Inhibition de l'angiogénèse

Utilisation d'un **anticorps monoclonal anti-VEGF**

Inhibition des **tyrosines kinases** du récepteur du **VEGF**

VEGF :

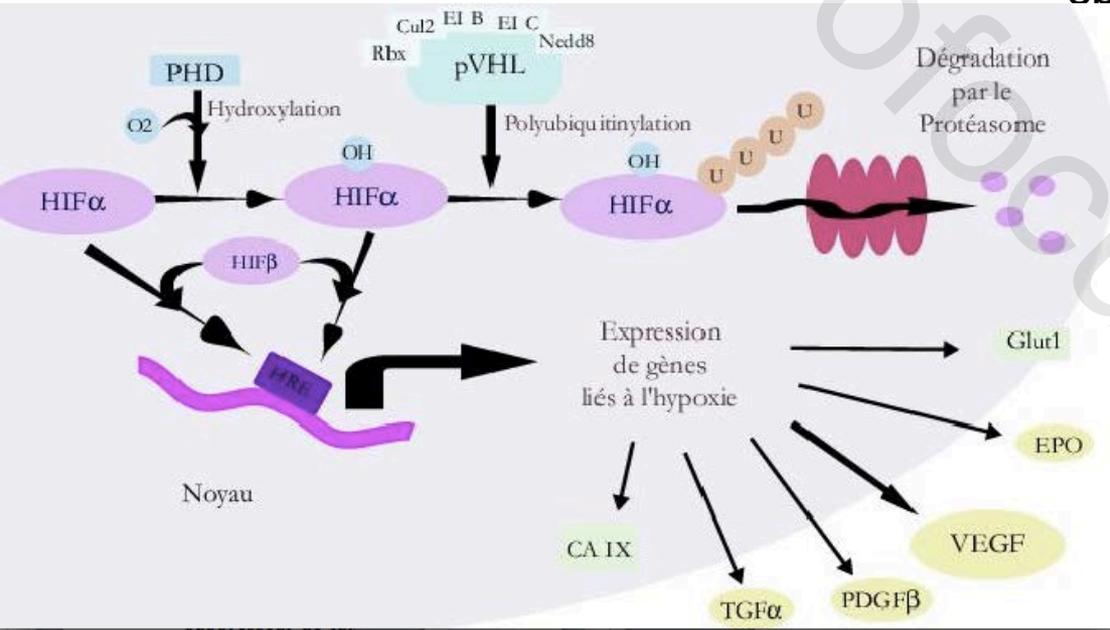
- Principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogénèse
- Majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire
- Fortement exprimé dans les tumeurs hypervascularisées telles que les tumeurs rénales

Action sur l'angiogénèse

VEGF fortement exprimé dans les tumeurs rénales

Phénomène d'**hypoxie** qui entraîne l'activation de la transcription de son gène par l'« Hypoxia Inducible Factor »

Fréquence élevée d'altérations du gène suppresseur de tumeur VHL dans les cancers du rein d'origine sporadique



Action sur l'angiogénèse

Anticorps anti-VEGF



VEGF fixé au niveau de ses récepteurs



Modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation



Conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP



Autophosphorylation du récepteur et potentialisation des activités tyrosine-kinases



Inhibiteurs des Tyrosines Kinases

Action sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

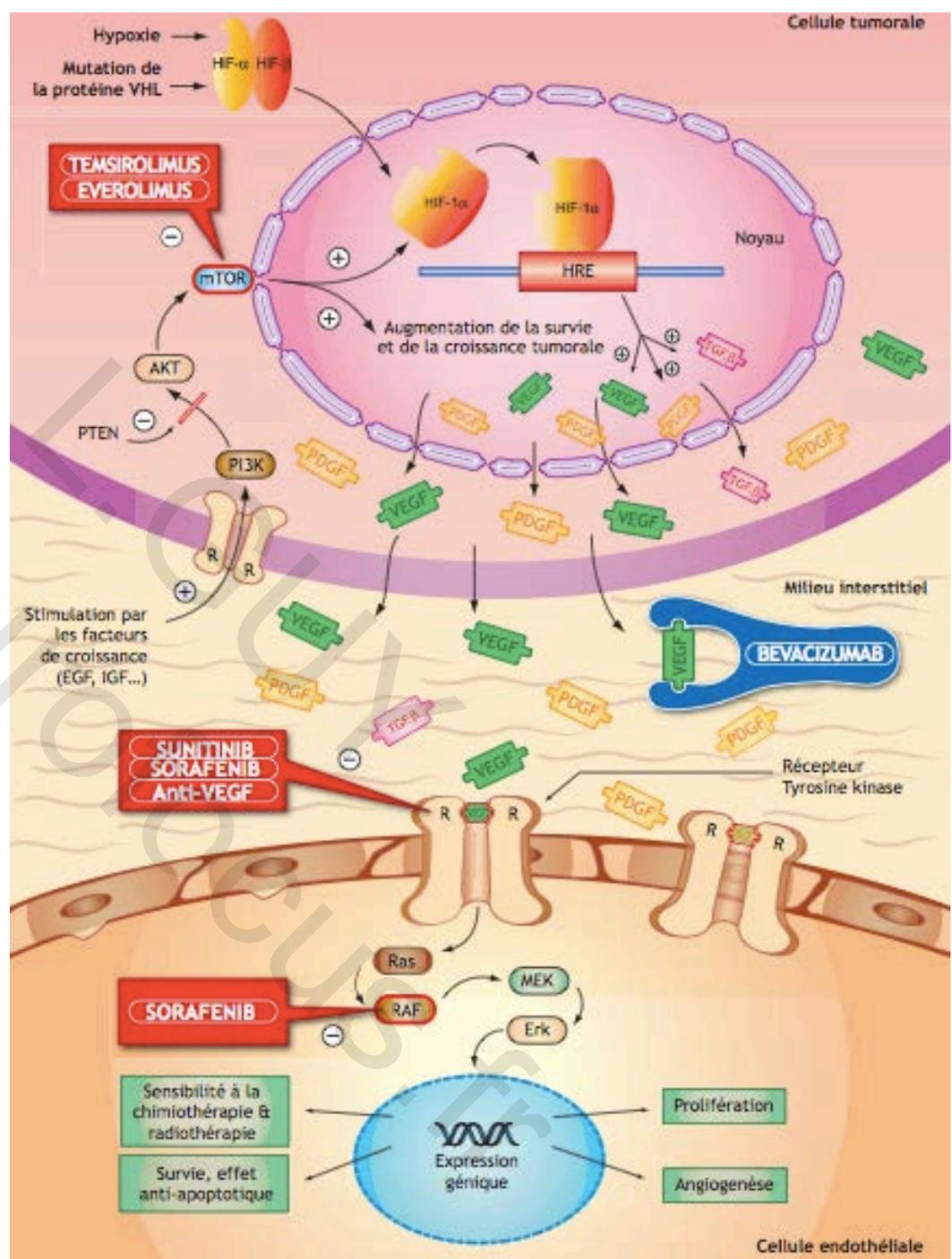
- Agissent sur la **protéine mTOR** : rôle clé dans la régulation du métabolisme, la croissance, la progression du cycle et la survie cellulaire
- **Inhibiteurs de mTOR**
 - Dérivent d'un antibiotique, la **rapamycine**, également appelée sirolimus
 - **Sirolimus**
 - Molécule de la famille des **macrolides**, découverte en 1975
 - Utilisée pour ses propriétés antifongiques puis immunosuppressives et antiprolifératives
 - Famille des **inhibiteurs de mTOR** est composée de trois molécules (rapalogues) :
 - le ridaforolimus
 - l'évérolimus
 - le temsirolimus.

Action sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

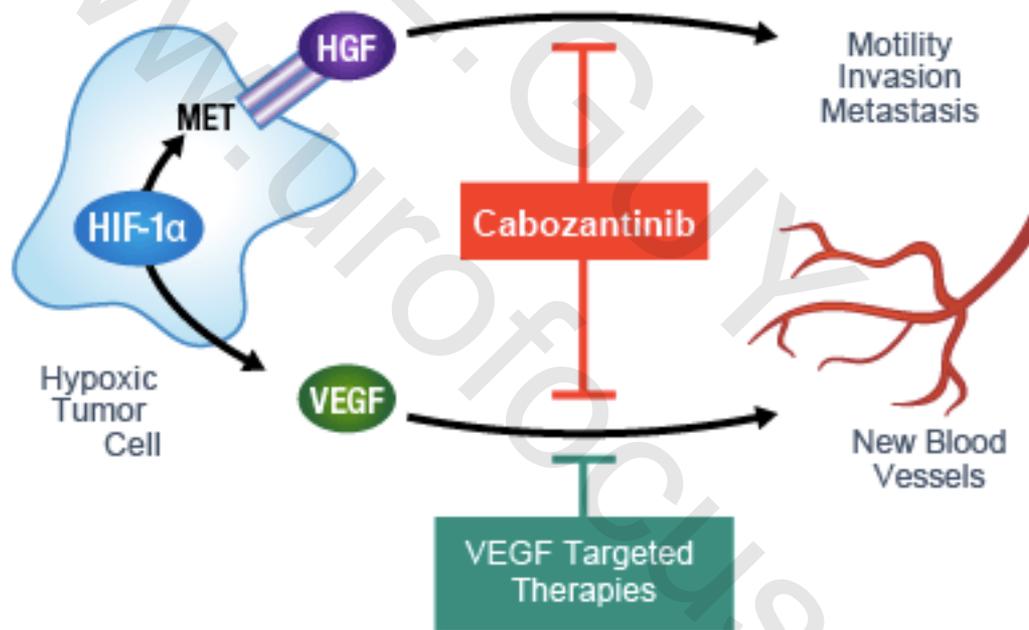
- **L'inhibition de la voie de signalisation** PI3K/AKT/mTOR a plusieurs conséquences :
- **Inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire.** Empêche la traduction de cycline D1, ce qui se traduit par un blocage de la croissance tumorale (celle-ci contribuant normalement au passage de la cellule de la phase G1 à S).
- **Diminution de la glycolyse** des cellules tumorales.
- **Effet anti-angiogénique indirect.** Les inhibiteurs de mTOR diminuent l'expression d'HIF et la sécrétion des facteurs de croissance VEGF et PDGF

Mécanismes d'action

Résumé

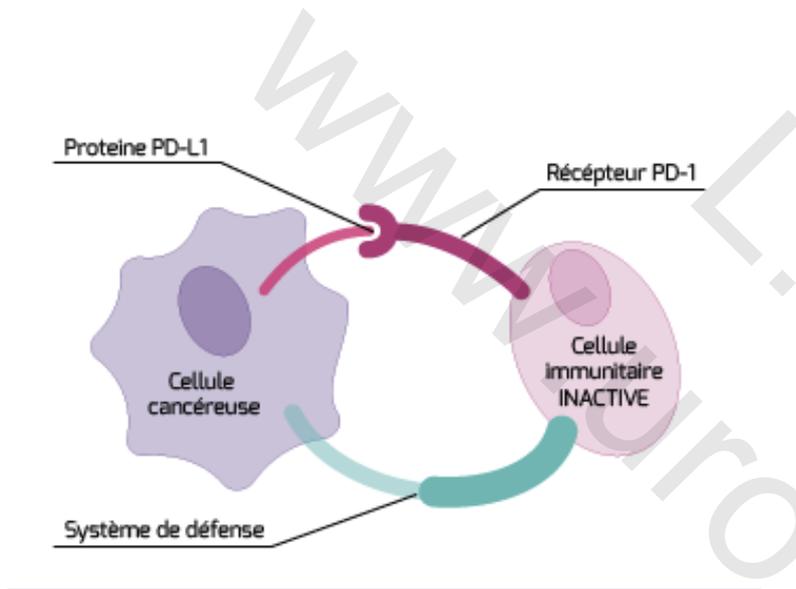


Action sur l'angiogénèse et sur la voie de signalisation MET

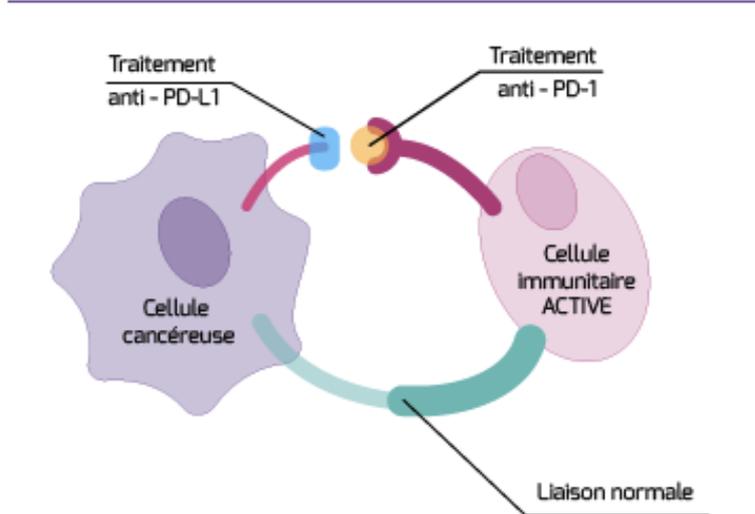


HGF : Hepatocyte Growth Factor : action sur les récepteurs du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique

Action bloquant le récepteur PD-1



- Cellules tumorales capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire
- Liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne leur l'inactivation
- En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée
 - ➔ cellules immunitaires attaquent les cellules tumorales.



Thérapies ciblées et cancer du rein

11 médicaments disponibles en France :

- Proleukin[®] (interleukine-2)
- Roféron-A[®], IntronA[®] (interferon)
- Nexavar[®] (sorafenib)
- Sutent[®] (sunitinib)
- Avastin[®] (bevacizumab)
- Afinitor[®] (everolimus)
- Torisel[®] (temsirolimus)
- Inlyta[®] (axitinib)
- Votrient[®] (pazopanib)
- Opdivo[®] (nivolumab)
- Cabometyx[®] (cabozantinib)

PLAN

1. Les Mécanismes d'Action

2. Le Choix du Traitement

3. Les Effets Secondaires

4. Comment faire pour débiter

Le Choix du traitement

Le choix est **fonction** :

- **Du groupe Pronostique** du patient
- **Des traitements déjà reçus** (ligne de traitement)

Le Groupe Pronostique de MOTZER (MSKCC)

1. **Index de Karnofsky** (performance status) inférieur à 80 %
2. **Hémoglobiniémie** inférieure à la normale
3. **Intervalle libre** entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an
4. **Calcémie corrigée** supérieure à la normale
5. **LDH** > 1,5x la norme supérieure

0 = Bon Pronostique

1-2 = Pronostique Intermédiaire

3 et plus = Mauvais Pronostique

Le Groupe Pronostique de HENG

1. **Index de Karnofsky** (performance status) inférieur à 80 %
2. **Hémoglobinémie** inférieure à la normale
3. **Intervalle libre** entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an
4. **Calcémie corrigée** supérieure à la normale
5. **Thombocytémie** supérieure à la normale
6. **Neutrophilie** supérieure à la normale.

0 = Bon Pronostique

1-2 = Pronostique Intermédiaire

3 et plus = Mauvais Pronostique

1^{ère} Ligne de traitement

Histologie	Groupes Pronostiques	Traitements
Cellules Claires	Bon et Intermédiaire	Sunitinib (Sutent®) Pazopanib (Votrient®) Bevacizumab (Avastin®) + IFN
	Mauvais	Temsirolimus (Torisel®)
Non Cellules Claires	Tous	Sunitinib (Sutent®) Évérolimus (Afinitor®) Temsirolimus (Torisel®) Sorafenib (Nexavar®) Pazopanib (Votrient®)

2^{ème} Ligne de traitement

Histologie		Traitements	Options
Cellules Claires	Après VEGFR	Nivolumab* Cabozantinib**	Axitinib (Inlyta®) Everolimus (Afinitor®) Sorafenib (Nexavar®)
	Après Cytokines	Sorafenib (Nexavar®) Axitinib (Inlyta®) Pazopanib (Votrient®)	Sunitinib (Sutent®)
Non Cellules Claires		Tous les traitements possibles	

3^{ème} Ligne de traitement

Histologie	Groupes Pronostiques	Traitements	Option
Cellules Claires	Post deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus (Afinitor®)
	Post TKI anti VEGFR et mTOR	Sorafenib (Nexavar®) Nivolumab Cabozantinib	Autre TKI anti VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
	Post TKI VEGFR / Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib (Inlyta®) Everolimus (Afinitor®)
	Post TKI anti VEGFR/ Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus (Afinitor®) Axitinib (Inlyta®)

En pratique, pour tous les cancers du rein métastatiques :

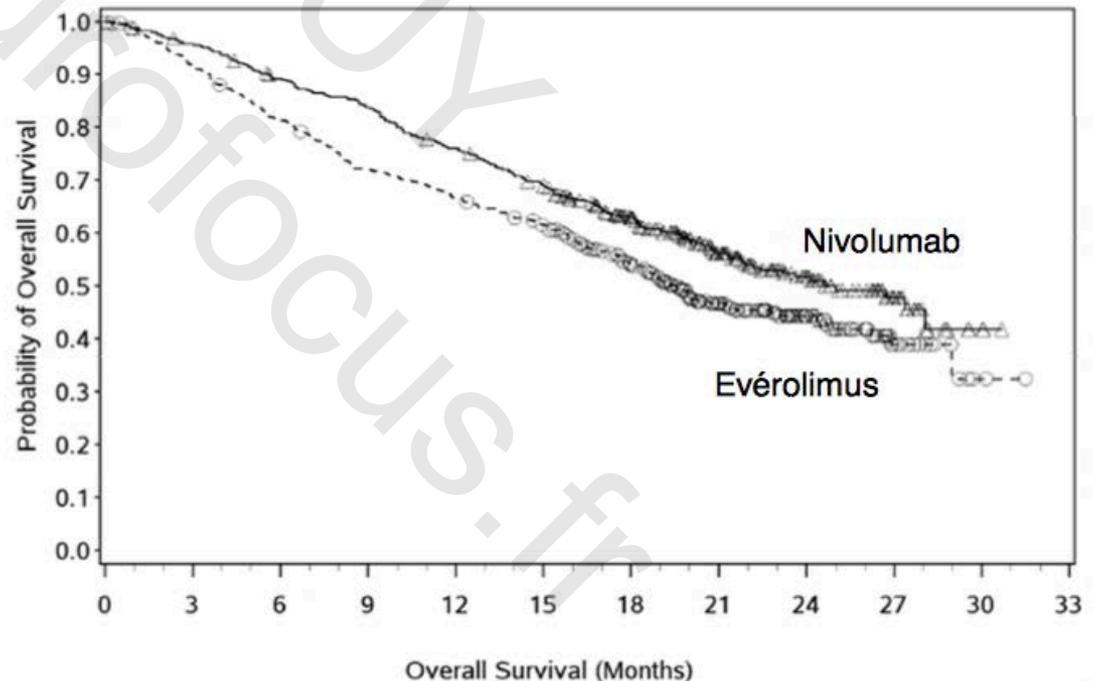
1^{ère} ligne : Inhibiteur des TK (Sunitinib ou Pazopanib)

2^{ème} ligne : Nivolumab ou Cabozantinib

3^{ème} ligne : Inhibiteur des TK ou Nivolumab

Le Nivolumab

- Anticorps monoclona ciblant le récepteur de PD-1
- A démontré une supériorité en terme de survie globale à l'Everolimus en deuxième ligne



Nivolumab versus Everolimus in
Advanced Renal-Cell Carcinoma.
Motzer RJ et coll. N Engl J Med. 2015,
5;373 : 1803-13.

Le Nivolumab

- Taux de réponse objectives :
 - 25% pour le nivolumab
 - 5,4% pour l'everolimus
- Taux de réponses partielles :
 - 24,1% pour le nivolumab
 - 4,9% pour l'everolimus
- le taux de réponses complètes:
 - 1% pour le nivolumab
 - 0,5% pour l'everolimus

Nivolumab versus Everolimus in
Advanced Renal-Cell Carcinoma.
Motzer RJ et coll. N Engl J Med. 2015,
5;373 : 1803-13.

Nivolumab

- Effets indésirables moindres avec le Nivolumab qu'avec l'Everolimus (19% versus 37%)
- Principaux EI d'intérêt particulier notés dans le groupe Nivolumab :
 - Hypothyroïdie (5,9%)
 - Gastro intestinaux (diarrhée : 12,3% ; colite : 1,7%).

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. Motzer RJ et coll. N Engl J Med. 2015, 5;373 : 1803-13.

Le Nivolumab

- La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg
- Perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines



Le cabozantinib

- Le taux de réponses objectives a été plus élevé dans le groupe cabozantinib que dans le groupe évérolimus : 17 % versus 3 %
- Aucune différence en termes de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les deux groupes quel que soit le questionnaire utilisé
- Plus de patients du groupe cabozantinib que du groupe évérolimus ont eu au moins un EI de grade 3 ou 4 (68 % versus 58 %)

Le cabozantinib

- Posologie du CABOMETYX[®] de 60 mg une fois par jour
- Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- La prise en charge des effets indésirables :
 - Interruption temporaire du traitement
 - Réduction de la dose



Nécessité de s'adapter sur le plan organisationnelle

- Retour d'une thérapie par voie injectable
- Création de lits d'hôpital de jour pour prendre en charge les patients sous immunothérapie

Et ce n'est probablement que le début de la révolution ...

- Etude checkmate 214 (phase III) : Nivolumab + ipilimumab versus sunitinib démontre un risque de réduction de 37% des patients dans le groupe Nivolumab + ipilimumab (ESMO 2017)
 - Efficacité fonction de l'expression de PD-L1
 - Immunothérapie plus efficace sur cancer de pronostic intermédiaire et mauvais
- Etude Cabosun * (phase II) est également positive en première ligne - cabozantinib versus Sunitinib

* : J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591-597

Merci de votre attention

