Axitinib dans le cancer du rein métastatique : actualisation des connaissances sur la prise en charge des effets secondaires

Axitinib in metastatic renal carcinomas: update of knowledge about side effects

Laurence Albiges¹, Hassan Izzedine², Stéphane Ederhy³, Caroline Robert⁴, Gwenaëlle Gravis⁵, Helen Boyle⁶, Florian Scotté⁷, Dana Hartl⁸, Bernard Escudier¹

¹ Institut Gustave-Roussy, Département d'oncologie médicale, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France <escudier@gustaveroussy.fr>

² CHU Pitié-Salpêtrière, Service de néphrologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

³ CHU Saint-Antoine, Service de cardiologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

⁴ Institut Gustave-Roussy, Service de dermatologie, 94805 Villejuif, France

⁵ Institut Paoli-Calmettes, Département d'oncologie médicale, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France

⁶ Centre Léon-Bérard, Département d'oncologie médicale, 28, rue Laennec, 69373 Lyon, France

⁷ Hôpital européen Georges-Pompidou, Service d'oncologie médicale, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

⁸ Institut Gustave-Roussy, Département d'oto-rhino-laryngologie, 94805 Villejuif, France

Article reçu le 12 juin 2014,
accepté le 16 septembre 2014

Tirés à part : B. Escudier

Pour citer cet article : Albiges L, Izzedine H, Ederhy S, Robert C, Gravis G, Boyle H, Scotté F, Hartl D, Escudier B. Axitinib dans le cancer du rein métastatique : actualisation des connaissances sur la prise en charge des effets secondaires. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 976-88.
doi : 10.1684/bdc.2014.2042.

Résumé. Objectifs. L'objectif de cet article est de faire un point des connaissances quant aux effets secondaires liés à axitinib en termes d'incidence, d'étiologie et de symptomatologie clinique pour les effets nécessitant une prise en charge spécifique. **Méthodologie.** Cet article fait suite aux recommandations pour la pratique clinique publiées en 2011 qui détaillaient les modalités de prise en charge des toxicités spécifiques secondaires aux thérapies ciblées prescrites dans le cancer du rein métastatique avec un focus sur axitinib. **Synthèse.** Axitinib présente un profil de tolérance globalement meilleur que les autres inhibiteurs de tyrosine kinase. Les effets secondaires ORL et la polycythémie, qui n'avaient pas été décrits initialement avec les autres molécules, semblent plus fréquents. Concernant la prise en charge et le suivi des effets secondaires sous axitinib, tout comme ceux des autres thérapies ciblées utilisées dans le cancer du rein métastatique, il n'y a pas d'évolution notable depuis les recommandations de 2011. **Conclusion.** La prise en charge des effets secondaires reste similaire à ce qui avait été préconisé en 2011. Seules les précautions et la gestion des effets secondaires ORL et la polyglobulie doivent être intégrées dans les nouveaux thésaurus. ▲

Mots clés : axitinib, cancer du rein métastatique, effets secondaires, inhibiteurs de tyrosine kinase, recommandations

Abstract. Purpose. The objective of this article is to summarize the knowledge as for the side effects related to axitinib in terms of incidence, etiology and symptoms for the effects requiring a specific management. **Methods.** This article follows upon the recommendations for the clinical practice, published in 2011, which detailed the management of secondary specific toxicities related to targeted therapies prescribed for the treatment of metastatic renal cell carcinoma with a focus on axitinib. **Synthesis.** Overall, the toxicity profile of axitinib is better the other tyrosine kinase inhibitors. The ENT side effects and polycythemia, which had not been initially described with other molecules, seem more frequent. Regarding management and follow-up of side effects with axitinib, as for the other targeted therapies used in metastatic renal carcinoma, there are no crucial changes since the recommendations of 2011. **Conclusion.** The management of side effects remains similar to the recommendations published in 2011. Only preventive measures and management of ENT side effects and polycythemia must be integrated in new thesaurus. ▲

Key words: axitinib, metastatic renal cell carcinoma, side effects, tyrosine kinase inhibitors, recommendations

Préambule

En 2011, nous avons publié une revue exhaustive sur la gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein métastatique. Depuis cette date, l'axitinib est devenu disponible dans le cancer du rein, et il nous a paru intéressant de faire le point sur la gestion des effets secondaires de cette nouvelle molécule dans le cancer du rein.

L'utilisation des thérapies ciblées est devenue 'banale' dans de nombreuses tumeurs, mais la gestion des effets secondaires de ces traitements chroniques reste encore souvent mal connue.

Nous étions habitués à surveiller et contrôler les effets secondaires 'classiques' de la chimiothérapie et à vivre avec. Les thérapies ciblées nous ont obligés à changer de paradigme. Intervenir au plus profond de la cellule génère des effets en cascade sur l'ensemble du métabolisme, certains du fait du mécanisme d'action lui-même, d'autres par des effets 'collatéraux' sur des voies moléculaires parallèles, parfois non connues. Au fil des années, nous commençons à mieux appréhender cette cascade moléculaire même si chaque nouvelle molécule n'est 'ni tout à fait la même, ni tout à fait une autre', et nous apporte son lot d'effets imprévisibles.

L'axitinib, inhibiteur puissant des récepteurs du VEGF, apporte sa pierre à l'édifice du progrès dans le cancer du rein métastatique avec ses similitudes et ses différences. L'article présenté ici permet de compléter le remarquable numéro de 2011, et devrait être lu par tous ceux qui prennent en charge des cancers du rein métastatiques.

Bonne lecture... .

Bernard Escudier

Introduction

L'incidence du cancer du rein en France est estimée à 10 125 cas en 2009, représentant environ 3 % des tumeurs malignes de l'adulte [1]. Le nombre de décès estimés en 2009 est de 3 830. Au moment du diagnostic, plus de 10 % des cancers du rein sont au stade métastatique [2]. Pendant longtemps, le cancer du rein métastatique a été considéré comme résistant à la plupart des traitements avec un pronostic sombre. Jusqu'en 2006, seules les cytokines avaient permis d'améliorer faiblement le pronostic. Depuis, une meilleure connaissance des mécanismes biologiques a conduit au développement de nouvelles molécules ciblant les voies du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Ces nouvelles molécules sont soit

des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant le récepteur au VEGF (axitinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib), soit des anticorps monoclonaux dirigés directement contre le VEGF (bévacizumab), ou des inhibiteurs de la voie mTOR (évérolimus, temsirolimus). Ces molécules sont utilisées à différents stades d'évolution du cancer du rein métastatique et en fonction des critères pronostiques du MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) ou de l'IMDC (*International Metastatic Database Consortium*) [3, 4]. L'algorithme thérapeutique proposé par l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*) en 2012 est présenté dans le tableau 1 [5].

Axitinib : un nouvel ITK pour le traitement du cancer du rein

Si l'on s'intéresse à axitinib, molécule la plus récemment enregistrée aux États-Unis et en Europe, celle-ci est indiquée dans le cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine. Axitinib est un ITK de deuxième génération ciblant les protéines impliquées dans la prolifération tumorale et l'angiogenèse. Axitinib est l'un des ITK les plus sélectifs puisqu'il cible principalement les VEGF-R1, -R2 et -R3 (*vascular endothelial growth factor receptors*) avec une forte affinité. Axitinib possède une activité *in vitro* supérieure à celle des ITK de première génération (sorafénib, sunitinib) [6, 7].

Axitinib a fait la preuve de son efficacité chez les patients ayant un cancer du rein métastatique après échec d'un traitement de première ligne [6]. Comparé au sorafénib, axitinib permet d'obtenir une survie sans progression (SSP) significativement plus longue (6,7 *versus* 4,7 mois ; *hazard ratio* [HR] = 0,665 ; $p < 0,0001$). Chez les patients préalablement traités par cytokines, la SSP médiane est de 12,1 mois sous axitinib *versus* 6,5 mois avec le sorafénib (HR = 0,464 ; $p < 0,0001$). Chez les patients ayant préalablement reçu du sunitinib, la SSP médiane est de 4,8 mois sous axitinib *versus* 3,4 mois avec le sorafénib (HR = 0,741 ; $p = 0,0107$). Le taux de réponse objective (RO) est de 19 % sous axitinib et de 9 % sous sorafénib ($p = 0,001$) avec des durées de réponse de 11 et 10,6 mois, respectivement. La survie globale (SG) ne diffère pas entre les deux bras de traitement (20,1 *versus* 19,2 mois ; $p = 0,3744$). Parallèlement, dans des études de phase II, axitinib a montré une activité antitumorale chez les patients ayant un cancer du rein métastatique réfractaires aux cytokines et au sorafénib [8, 9]. Respectivement, les taux de RO sont de 44 et 22 %, les SSP médianes sont de 15,7 mois et

Tableau 1. Algorithme thérapeutique du cancer du rein métastatique en 2012 [5].

Pronostic MSKCC	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
Bon et intermédiaire	Immunothérapie Sunitinib Bévacizumab + IFN Pazopanib	Sorafénib (après cytokines) Évérolimus (après 1 ou 2 ITKs) Axitinib (après ITK ou cytokines) Pazopanib (après cytokines)	Cf. Recommandations ESMO 2012 [5] Évérolimus
Mauvais	Temsirolimus	Peu de données	Peu de données

MSKCC : *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ; IFN : interféron ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978438>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978438>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)