

UNIVERSITÉ PARIS XIII –SORBONNE PARIS NORD
École doctorale Sciences, Technologies, Santé Galilée

Physiopathologie des toxicités hématologiques et vasculaires des inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase anti-angiogénique dans le traitement du cancer

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée par

Van Tai NGUYEN

Laboratoire INSERM UMRS_942

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCE

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé

Soutenue le 05 Mars 2025 devant le jury d'examen constitué de :

Pr. Sylvie NEGRIER, PUPH, Centre Léon Bérard, Université de Lyon - Présidente du jury

Pr. Camille TLEMSANI, PUPH, Hôpital Cochin, Université Paris Cité - rapportrice

Pr. Laurence ALBIGES, PUPH, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay - rapportrice

Pr. Guilhem BOUSQUET, Université Sorbonne Paris Nord, Directeur de Thèse

Pr. LE Van Quang, Université de Médecine de Ha Noi et l'Hôpital K, Co-directeur de Thèse

Pr. Associé. DO Hung Kien, Université de Médecine de Ha Noi et l'Hôpital K, Co-directeur de Thèse au Vietnam

Résumé

Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques (ITK) sont devenus des médicaments majeurs pour le traitement de divers types de cancer, mais leur utilisation est associée à une incidence élevée de toxicités sévères, notamment des toxicités hématologiques, telles que l'anémie sévère. Des différences considérables ont été observées entre les différents ITKs.

Dans cette thèse, nous avons réalisé une méta-analyse afin d'évaluer plus efficacement la prévalence des toxicités des différents ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer, ainsi que dans des sous-populations spécifiques, y compris les patients atteints de carcinome rénal. En utilisant des modèles murins précliniques, nous avons démontré que les ITK anti-angiogéniques induisaient une large gamme d'effets toxiques sur les tissus normaux par un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales normales. Les toxicités hématologiques étaient particulièrement marquées avec le sunitinib. Nous avons montré que l'hypoxie induite par le sunitinib, à travers la destruction des vaisseaux normaux dans la moelle osseuse, affectait principalement les lignées érythrocytaires et myéloïdes, et cela était associé à un blocage dans la maturation des érythrocytes. Bien que l'anémie induite par le sunitinib soit associée à une réponse adaptative à l'hypoxie systémique, nous avons démontré que les concentrations d'érythropoïétine (EPO) dans la moelle osseuse totale des souris traitées par sunitinib étaient significativement plus faibles que chez les souris non traitées. Cela est cohérent avec la destruction des microvaisseaux dans la moelle osseuse sous traitement par sunitinib, empêchant l'EPO circulante d'atteindre la moelle osseuse à des concentrations adéquates. Nous avons également démontré un effet supplémentaire spécifique au sunitinib, qui inhibe le flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes, bloquant ainsi la maturation des érythrocytes et conduisant à une anémie plus sévère.

Dans notre étude, nous avons décrypté la physiopathologie de l'anémie induite par les ITK anti-angiogéniques, que nous avons principalement liée à un effet direct sur les vaisseaux normaux de la moelle osseuse, ainsi qu'à l'inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes sous sunitinib. Notre étude présente des applications translationnelles potentielles pour le choix des ITK anti-angiogéniques et la gestion de l'anémie induite par le traitement.

Summary

Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have become major drugs for the treatment of various cancer types, but with an overall high incidence of severe toxicities, particularly haematological toxicities including severe anemia. Considerable differences have been observed across TKIs.

In this thesis, we performed a meta-analysis to more efficiently assess the toxicity prevalence of the different anti-angiogenic TKIs among cancer patients, and in sub-populations of interest including patients with renal cell carcinoma. Using preclinical murine models, we demonstrated that anti-angiogenic TKIs induced a broad range of toxic effects on normal tissues through a cytotoxic effect on normal endothelial cells. Haematological toxicities were particularly marked with sunitinib. We showed that sunitinib-induced hypoxia through the destruction of normal vessels in the bone marrow mainly affected erythrocyte and myeloid lineages, and this was associated with a blockage in erythrocyte maturation. Although sunitinib-induced anemia was associated with an adaptive response to systemic hypoxia, we demonstrated that erythropoietin (EPO) concentrations in the total bone marrow of sunitinib-treated mice were significantly lower than in untreated mice. This is coherent with the destruction of microvessels in the bone marrow under sunitinib treatment, preventing circulating EPO from reaching the bone marrow at relevant concentrations. We demonstrated an additional effect specific to sunitinib that induced autophagy flux inhibition in erythroid progenitors, with a blockage of erythrocyte maturation, leading to more severe anemia.

In our study, we deciphered the pathophysiology of anti-angiogenic TKI-induced anemia, which we found to be mainly linked to a direct effect on bone-marrow normal vessels and also to autophagy flux inhibition in erythroid progenitors under sunitinib. Our study has potential translational applications for the choice of anti-angiogenic TKIs and the management of treatment-induced anemia.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement le Professeur Guilhem Bousquet, mon directeur de thèse, qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je voudrais aussi remercier pour sa gentillesse, sa bienveillance, sa disponibilité et son accompagnement. C'est un grand plaisir d'apprendre et de travailler à vos côtés.

Je remercie le Professeur LE Van Quang, mon directeur de thèse au Viet Nam, pour son accompagnement et son soutien.

Je remercie le Professeur associé DO Hung Kien, mon co-directeur de thèse au Viet Nam, pour son accompagnement et son soutien.

Je remercie également Monsieur DAO Van Tu, directeur du département de recherche translationnelle à l'hôpital national du cancer du Viet Nam, qui a fait une collaboration plus de cinq ans avec l'unité de recherche UMR-S942, dans la cadre de la thèse en cotutelle internationale, qui m'a aidé et m'a soutenue durant ma thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Je tiens à remercier le Professeur Sylvie NEGRIER, qui me fait l'honneur d'être la Présidente du Jury de cette thèse.

Je remercie chaleureusement Pr. Camille TLEMSANI et Pr. Laurence ALBIGES qui ont accepté d'être les rapportrices de cette thèse.

Je remercie bien entendu l'ensemble des membres de l'unité UMR_S942 pour leur gentillesse et leur accueil toutes ces années.

Enfin, un immense merci à ma famille qui ont supporté mes absences répétées pour me permettre de mener à bien ce projet.

Table des matières

I. INTRODUCTION	11
1. L’histoire systemic traitement du renal cancer	11
1.1. Epidémiologie du cancer du rein	11
1.2. Classification anatomopathologique	13
1.3. Traitement du cancer du rein metastatique	14
Cabozantinib avec Nivolumab	18
Lenvatinib avec Pembrolizumab.....	19
Ipilimumab avec Nivolumab.....	19
2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques	29
2.1. Les mécanismes d'action.....	29
2.2. Efficacement dans le traitement du cancer du rein	35
2.3. La toxicité	42
2.3.1. Critères terminologiques communs pour les événements indésirables.....	42
2.3.2. L’anémia induite par la chimiothérapie	46
II. DOMAINE DE RECHERCHE.....	53
1. Y a-t-il une différence dans la prévalence de la toxicité des différents inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer, ainsi que dans des sous-populations d'intérêt?	53
1.1. Matériel et méthode	54
1.2. Résultats.....	59
1.2.1. Caractéristiques des études et évaluation de la qualité	60
1.2.2. La prévalence des toxicités sévères est très élevée, mais le pazopanib a le profil le plus sûr.....	98
1.2.3. La prévalence des toxicités sévères est fréquente parmi les patients asiatiques, et les toxicités sont spécifiques aux ITKs et au type de cancer	112
3.4. La prévalence des toxicités sévères peut ne pas toujours être dépendante de la dose	118

3.5. Le profil de toxicité des patients traités par ITK pour un RCC présente certaines spécificités par rapport à d'autres types de cancer.....	126
1.3. Discussion et conclusion	133
2. Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques et pathophysiologie de leurs effets toxiques: réévaluation du traitement de l'anémie dans les cancers métastatiques	145
2.1. Matériel et méthode	147
2.2. Résultats.....	152
2.3. Discussion.....	173
2.4. Conclusion et perspective	175
III. BIBLIOGRAPHIE.....	178
IV. ANNEXE.....	178

Table des figures

Figure 1: Recommandations cliniques de l'ESMO pour le traitement systémique du carcinome à cellules claires avancé et métastatique.....	17
Figure 2: Traitement systémique du ccRCC avancé et métastatique lorsque les ICI sont contre-indiqués ou non disponibles.....	26
Figure 3: Les mécanismes de la cancérogénèse.....	30
Figure 4: Des récepteurs spécifiques de la tyrosine kinase sont inhibés par le sunitinib.	36
Figure 5: Gestion de l'anémie induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs solides ou de malignités hématologiques.....	48
Figure 6: Diagramme de flux de la stratégie de recherche.	57
Figure 7: Représentation schématique des ITK anti-angiogéniques selon les sous-groupes: ethnicité (A), âge (B), type d'ITK (C), et schémas posologiques du sunitinib (D).....	118
Figure 8: Représentation schématique des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques pour le traitement du carcinome rénal selon les sous-groupes: Ethnicité (A); Âge (B); Type d'ITK (C); Schémas posologiques de sunitinib (D).....	133
Figure 9: Représentation diagrammatique des ITK anti-angiogéniques pour le traitement des cancers selon les toxicités hématologiques.....	146
Figure 10: Les toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques sont liées à un effet cytotoxique direct sur les cellules endothéliales normales.	154
Figure 11: Les toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques sur les cellules endothéliales normales de la moelle osseuse.	156
Figure 12: Numérations globulaires complètes avec leucocytes (A) et thrombocytes (B).....	157
Figure 13: Représentation schématique des cellules souches hématopoïétiques et des proportions des différentes lignées hématopoïétiques mesurées par cytométrie	159
Figure 14: Caractérisation des différentes lignées hématopoïétiques sous traitement par ITKs anti-angiogéniques à l'aide de la cytométrie en flux sur la moelle osseuse.	160
Figure 15: L'effet du sunitinib est associé à un blocage de la maturation des érythrocytes.	162
Figure 16: Le comptage des réticulocytes.	163
Figure 17: L'anémie induite par le sunitinib était associée à une réponse adaptative à l'hypoxie systémique.....	164

Figure 18: La microdissection au laser de deux cellules péri-tubulaires rénales exprimant CD73 sur une coupe rénale d'une souris traitée par sunitinib.	165
Figure 19: Concentrations d'EPO dans la moelle osseuse des souris traitées par sunitinib et des souris non traitées.	166
Figure 20: Cultures de cellules de moelle osseuse provenant de souris traitées et non traitées à l'aide de milieux supplémentés en EPO.	167
Figure 21: Autofluorescence du sunitinib dans les cellules	168
Figure 22: L'anémie induite par le sunitinib était liée à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes.....	169
Figure 23: L'anémie induite par le sunitinib était liée à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes.....	171
Figure 24: Représentation schématique de la physiopathologie de l'anémie induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques.	176

Tableaux

Tableau 1: Codification CIM-O des tumeurs des cellules rénales.....	13
Tableau 2: Études clés sur la thérapie de première ligne pour les patients atteints de carcinome rénal à cellules claires.	21
Tableau 3: Critères terminologiques communs pour les événements indésirables (CTCAE).....	43
Tableau 4: Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées.....	49
Tableau 5: Critères d'éligibilité des publications selon les critères PICOS.....	56
Tableau 6: Résumé des caractéristiques des patients et des études.....	61
Tableau 7: Caractéristiques des patients et de l'étude.....	64
Tableau 8: Prévalence des toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer.....	99
Tableau 9: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITK anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes.....	102
Tableau 10: Prévalence des cinq toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes associées aux ITK anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes.....	107
Tableau 11: Régression méta-multivariée pour les facteurs influençant de manière significative la prévalence des toxicités de grade 3/4 chez les patients atteints de cancer.....	111
Tableau 12: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes.....	114
Tableau 13: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées au lenvatinib selon les analyses de sous-groupes.....	120
Tableau 14: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées au sunitinib selon les analyses de sous-groupes.....	123
Tableau 15: Prévalence des toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer du rein.....	127
Tableau 16: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes chez les patients atteints de carcinome rénal.....	130
Tableau 17: Prévalence de l'anémie de grade 3/4 liée aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes.....	135
Tableau 18: Prévalence de l'hypothyroïdie de grade 3/4 liée aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes.....	139

Liste des abréviations (dans l'ordre alphabétique)

ccRCC	:	Clear-cell renal cell carcinoma
CIM-O	:	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie
EI	:	Effets indésirables
ESMO	:	European Society for Medical Oncology
FDA	:	Food and Drug Administration
FDGFR	:	Platelet-derived growth factor receptor
HR	:	Hazard ratio
IC	:	Intervalle de confiance
ICI	:	Immune Checkpoint Inhibitors
IFN	:	Interféron
IMDC	:	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ITK	:	Inhibiteur de tyrosine kinase
ITK	:	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
MSKCC	:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCI	:	National Cancer Institute
NOS	:	Not otherwise specified
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
ORR	:	Objective response rate
pRCC	:	Papillary renal cell carcinoma
RCC	:	Renal cell carcinoma
RR	:	Risque relatif
SDH	:	Déficient en succinate déshydrogénase
SEER	:	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SG	:	Survie globale
SSP	:	Survie sans progression
VEGFR	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	:	von Hippel-Lindau

I. INTRODUCTION

1. Cancer du rein

1.1. Epidémiologie du cancer du rein, facteurs de risque, pronostic

Incidence

Le cancer du rein est le 14^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde. Il est le 10^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes et le 13^{ème} chez les femmes. En 2022, il y a eu 434840 nouveaux cas et 155702 décès annuels dûs au cancer du rein.¹ À l'échelle mondiale, l'incidence du carcinome à cellules rénales (RCC) varie considérablement selon les régions,² avec les taux les plus élevés observés en République tchèque et en Amérique du Nord.³ Aux États-Unis, on recense environ 82000 nouveaux cas et près de 15000 décès dus au RCC chaque année.⁴

Sexe et âge, ethnicité

Le RCC est environ deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.⁴ Il survient principalement entre la sixième et la huitième décennie de vie, avec un âge médian au diagnostic d'environ 64 ans. Il est rare chez les patients de moins de 40 ans et exceptionnel chez les enfants.⁵⁻

7

Aux États-Unis, les patients d'origine asiatique ou insulaire du Pacifique présentent l'incidence la plus faible des cancers rénaux, comparativement aux patients d'autres origines ethniques. Le taux de survie à cinq ans des patients afro-américains est similaire à celui des patients blancs (supérieur à 75 %).⁴

Autres facteurs de risque classiques

Le tabagisme, l'obésité et l'hypertension sont des facteurs de risque établis pour le développement du RCC. Plusieurs formes héréditaires de RCC existent également, la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) étant la plus courante. La maladie de VHL est causée par une mutation constitutionnelle autosomique dominante du gène *VHL*, prédisposant les individus à des kystes et tumeurs bénins et malins.⁸⁻¹⁰ D'autres types héréditaires incluent le RCC déficient en fumarate

hydratase (FH) et le RCC déficient en succinate déshydrogénase (SDH), associés à des mutations génétiques constitutionnelles.

Extension de la maladie au diagnostic

Les données du registre Surveillance, Épidémiologie et Résultats Finaux (SEER) de l'Institut national du cancer (NCI) couvrant la période de 2009 à 2015 donnent une indication sur le stade de la maladie au moment du diagnostic pour les patients atteints de RCC:¹¹

- Maladie localisée (c'est-à-dire confinée au rein) : 65 pour cent
- Maladie régionale (c'est-à-dire propagation aux ganglions lymphatiques régionaux) : 17 pour cent
- Maladie métastatique : 16 pour cent
- Non classé : 3 pour cent

Une analyse de plus de 29000 cas provenant du registre SEER montre une diminution progressive de la taille des tumeurs à la présentation.¹² Cela est probablement dû à un plus grand nombre de tumeurs détectées de manière fortuite lors d'imageries abdominales. Par exemple, la base de données nationale sur le cancer montre que la taille des tumeurs de stade I est passée d'une moyenne de 4,1 cm en 1993 à 3,6 cm en 2003.¹² Il n'est cependant pas certain que tous les RCCs asymptomatiques diagnostiqués grâce aux progrès de l'imagerie soient cliniquement pertinents.¹³

Mortalité

Le taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer du rein a augmenté à plus de 75 pour cent.¹¹ L'incidence du RCC a également augmenté plus rapidement que le taux de mortalité.⁴ Ces taux améliorés de survie et de mortalité sont principalement dus à une détection plus précoce de ces tumeurs de plus petite taille (c'est-à-dire <4 cm) et à des traitements chirurgicaux précoces curatifs.¹³

L'analyse de la base de données SEER indique que l'incidence du RCC a augmenté en moyenne de 0,6 % par an, tandis que les taux de mortalité ont diminué en moyenne de 1,6 % par an entre 2010 et 2019.¹¹ Le taux de survie à cinq ans pour les RCC localisés est passé de 88,4 % (entre

1992 et 1995) à 93,0 % (entre 2012 et 2018), et pour les maladies avancées de 7,3 % (entre 1992 et 1995) à 15 % (entre 2012 et 2018).¹⁴ Les déterminants pronostiques les plus importants de la survie à cinq ans sont le stade de la tumeur, le grade, l'étendue locale de la tumeur, la présence de métastases ganglionnaires régionales et l'existence d'une maladie métastatique à distance lors du diagnostic initial.¹⁵⁻²⁴ Les localisations métastatiques concernent tous les organes, et notamment les poumons, les os, le foie, les ganglions lymphatiques, la glande surrénale et le cerveau.^{9,25,26}

1.2. Classification anatomopathologique

Les carcinomes à cellules claires du rein (ccRCC) représentent environ 80 % des tumeurs rénales malignes chez l'adulte. Les 20 % restants se composent de plusieurs sous-types avec des profils histologiques, moléculaires et cytogénétiques différents. Le carcinome papillaire du rein (pRCC) est le plus courant parmi ceux-ci.²⁷

La cinquième édition de la classification des tumeurs urogénitales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) contient des révisions significatives (Tableau 1).²⁸ Avec l'utilisation croissante du séquençage parallèle massif pour identifier les altérations moléculaires dans les tumeurs rénales, l'OMS a introduit une classification des tumeurs rénales basée sur des critères moléculaires avec 11 sous-groupes.²⁸ Les tumeurs incluent des sous-types moléculaires déjà décrits (comme les carcinomes à translocation de la famille du facteur de transcription microphthalmia et le RCC déficient en SDH), ainsi que de nouvelles entités telles que le RCC médullaire déficient en SMARCB1 ou le RCC avec translocation TFE3.²⁸

Tableau 1: Codification CIM-O des tumeurs rénales.

<i>Clear cell renal tumours</i>	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1
<i>Papillary renal tumours</i>	
Papillary adenoma	8260/0
Papillary renal cell carcinoma	8260/3
<i>Oncocytic and chromophobe renal tumours</i>	
Oncocytoma	8290/0
Chromophobe cell renal carcinoma	8317/3

Collecting duct tumours	
Collecting duct carcinoma	8319/3
<i>Other renal tumours</i>	
Clear cell papillary renal cell tumour	8323/1
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3
Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma	8311/3
Renal cell carcinoma, NOS	8312/3
<i>Molecularly defined renal carcinomas</i>	
TFE3-rearranged renal cell carcinomas	8311/3
TFEB-altered renal cell carcinomas	8311/3
ELOC (formerly TCEB1)-mutated renal cell carcinoma	8311/3
Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma	8311/3
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma	8311/3
ALK-rearranged renal cell carcinomas	8311/3
Medullary carcinoma, NOS	8510/3
SMARCB1-deficient medullary-like renal cell carcinoma	8510/3
SMARCB1-deficient undifferentiated renal cell carcinoma, NOS	8510/3
SMARCB1-deficient dedifferentiated renal cell carcinomas of other specific subtypes	8510/3

1.3. Traitement du cancer du rein métastatique

1.3.1. Modèles pronostiques pour la maladie métastatique

Des classifications pronostiques ont été mises au point afin d'identifier des groupes à risque en combinant des facteurs pronostiques indépendants de la survie chez les patients souffrant de carcinome rénal métastatique.^{29,30}

Le premier modèle largement appliqué a été développé par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Ce modèle a été dérivé de l'examen des facteurs pronostiques chez des patients (n = 463) atteints de RCC métastatique et inclus dans des essais cliniques avec traitement par

interféron (IFN).²⁹ Les facteurs pronostiques comprenaient cinq variables : durée entre le diagnostic initial et le début du traitement inférieure à un an.; indice de performance de Karnofsky <80 % ; LDH sérique >1,5 fois la limite supérieure de la normale ; calcium sérique corrigé supérieur à la limite supérieure de la normale; et hémoglobine sérique inférieure à la limite inférieure de la normale. Les patients sans aucun de ces facteurs sont considérés comme à faible risque ou avec un bon pronostic, ceux avec un ou deux facteurs sont considérés comme à risque intermédiaire, et les patients avec trois facteurs ou plus sont considérés comme à haut risque. Les critères du MSKCC ont été validés par un groupe indépendant de la Cleveland Clinic.³¹

Un modèle pronostique dérivé d'une population de patients atteints de RCCs métastatiques et traités par une thérapie ciblant le VEGF suit le modèle de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).³⁰ Ce modèle a été dérivé d'une étude rétrospective sur 645 patients atteints de RCC métastatique traités avec du sunitinib, du sorafénib ou du bevacizumab plus IFN. Les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure (c'est-à-dire ayant reçu leur thérapie ciblée en tant que traitement de deuxième ligne) ont également été inclus dans l'analyse. L'analyse a identifié six paramètres cliniques et biologiques permettant de stratifier les patients en groupes de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable. Quatre des cinq facteurs pronostiques défavorables sont ceux précédemment identifiés par le MSKCC comme prédicteurs indépendants de survie plus courte : hémoglobine inférieure à la normale, calcium sérique corrigé supérieur à la normale, indice de performance de Karnofsky <80 %, et délai entre le diagnostic initial et le début du traitement <1 an. Des facteurs pronostiques indépendants supplémentaires, validés dans ce modèle, sont le nombre absolu de neutrophiles et les plaquettes supérieurs à la normale.³⁰

Les patients sans aucun des six facteurs défavorables identifiés étaient dans la catégorie de risque favorable (n = 133 ; 22,7 %) avec une médiane de survie globale (SG) non atteinte et un taux de survie à 2 ans de 75 % (IC à 95 %, 65 %–82 %). Les patients avec un ou deux facteurs défavorables étaient dans la catégorie de risque intermédiaire (n = 301 ; 51,4 %) avec une SG médiane de 27 mois et un taux de survie à 2 ans de 53 % (IC à 95 %, 46 %–59 %). Enfin, les patients avec trois à six facteurs défavorables étaient dans la catégorie de risque élevé (n = 152 ; 25,9 %) avec une SG médiane de 8,8 mois et un taux de survie à 2 ans de 7 % (IC à 95 %, 2 %–16 %).³⁰ Ce modèle a été validé dans un ensemble de données indépendantes.³²

1.3.2. Prise en charge de la maladie avancée et métastatique

****Rôle de la chirurgie et des thérapies locales dans le ccRCC avancé et métastatique***

Les patients atteints de maladie de stade IV peuvent également bénéficier d'une chirurgie. La néphrectomie cytoréductrice avant la thérapie systémique peut être envisagée chez certains patients ayant une masse tumorale primaire potentiellement résecable chirurgicalement. Une analyse rétrospective réalisée à l'époque des cytokines a montré que les patients les plus susceptibles de bénéficier de la néphrectomie cytoréductrice avant la thérapie systémique étaient ceux ayant uniquement des métastases pulmonaires, de bons facteurs pronostiques et un bon état général. Les données rétrospectives de l'IMDC suggèrent que la néphrectomie cytoréductrice continue de jouer un rôle chez les patients traités avec des agents ciblant le VEGF. Les résultats de l'essai CARMENA de phase III chez les patients atteints de RCC métastatique éligibles à la néphrectomie cytoréductrice n'ont pas montré de bénéfice de la chirurgie : la SG médiane était de 18,4 mois dans le groupe traité uniquement avec le sunitinib et de 13,9 mois dans le groupe traité avec le sunitinib après néphrectomie (HR, 0,89 ; IC à 95 %, 0,71–1,10). Cependant, de nombreux patients dans cet essai présentaient des caractéristiques de risque élevé, soulignant l'importance de la sélection des patients pour obtenir le plus grand bénéfice de la néphrectomie ou de la thérapie ciblée. Une analyse a posteriori de l'essai CARMENA a rapporté que pour les patients ayant uniquement un facteur de risque IMDC, la SG était plus longue après néphrectomie (31,4 mois contre 25,2 mois).³³

La métastasectomie, l'ablation thermique, la radiochirurgie stéréotaxique, la radiothérapie stéréotaxique, la radiothérapie CyberKnife et la radiothérapie hypofractionnée peuvent être envisagées pour certains patients avec une faible charge métastatique, bien que des données randomisées ou prospectives solides pour soutenir leur utilisation fassent défaut.³⁴ En général, ces traitements se concentrent sur un seul site métastatique de la maladie, pour une maladie lentement évolutive ou durablement contrôlée avec les traitements systémiques.

****Traitement systémique du ccRCC avancé et métastatique***

Un algorithme pour le traitement systémique du ccRCC avancé et métastatique est présenté à la figure 1.

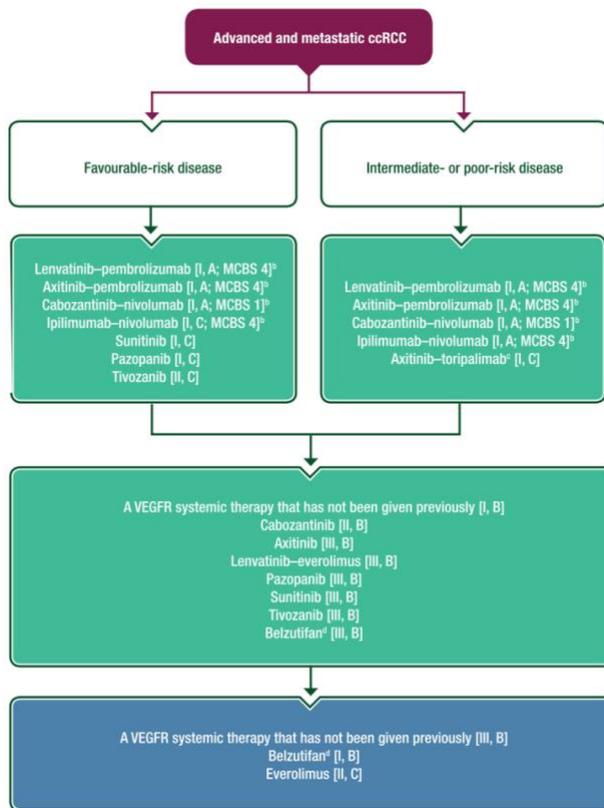


Figure 1: Recommandations cliniques de l'ESMO pour le traitement systémique du carcinome à cellules claires avancé et métastatique. (T. Powles et al. Ann Oncol. 2024)

Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne avec une immunothérapie par anticorps anti-PD-1 en combinaison avec une thérapie ciblant le VEGFR ou une seconde immunothérapie par anticorps anti-CTLA-4 a amélioré la SG chez les patients atteints de ccRCC avancé.³⁵⁻³⁷ La médiane de SG pour les patients non sélectionnés recevant des combinaisons ciblant le PD-1 est >4 ans. Les associations lenvatinib-pembrolizumab, axitinib-pembrolizumab ou cabozantinib-nivolumab sont recommandées pour le traitement de première ligne du ccRCC avancé, quel que soit le groupe de risque IMDC. Des données récentes soutiennent également l'utilisation de la combinaison axitinib-toripalimab dans les maladies à risque intermédiaire et élevé, bien que les données sur la SG soient encore immatures.³⁸ L'association axitinib et avelumab n'a pas montré d'amélioration de la SG en comparaison avec le sunitinib.³⁹

Pembrolizumab associé à l'axitinib

Le pembrolizumab associé à l'axitinib est une option privilégiée pour les patients qui sont candidats à une thérapie combinée d'immunothérapie et d'antagonistes de l'angiogenèse. En avril 2019, la FDA a approuvé l'axitinib en combinaison avec le pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome rénal avancé. Les données de l'essai de phase III randomisé KEYNOTE-426, qui comprenait des patients avec un RCC à risque favorable, intermédiaire ou élevé, ont soutenu l'approbation de cette thérapie combinée pour cette indication. Les patients ont reçu soit l'axitinib/pembrolizumab, soit le sunitinib ; ceux recevant la combinaison ont montré un taux de réponse globale (ORR) significativement plus élevé et une SSP plus longue que ceux recevant le sunitinib.⁴⁰ Les effets indésirables fréquents de grade 3 ou plus dans le groupe axitinib/pembrolizumab comprenaient l'hypertension, la diarrhée et l'élévation des taux d'alanine aminotransférase.

Cabozantinib avec Nivolumab

Le cabozantinib est un inhibiteur multicible des récepteurs VEGF, MET et AXL, tandis que le nivolumab est un anticorps anti-PD-1. En janvier 2021, la FDA a approuvé la combinaison cabozantinib/nivolumab pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome rénal avancé. Les données de l'essai randomisé de phase III CheckMate 9ER, qui incluait des patients avec un RCC à risque favorable, intermédiaire ou élevé, ont soutenu l'approbation de cette thérapie combinée pour cette indication. Les patients ont reçu soit le cabozantinib/nivolumab, soit le sunitinib ; ceux recevant le cabozantinib/nivolumab ont montré un taux de réponse globale et une SSP significativement plus longs que ceux recevant le sunitinib. La SG médiane n'a pas été atteinte pour les deux groupes, favorisant toutefois l'association cabozantinib/nivolumab. Dans une analyse de sous-groupe, la combinaison cabozantinib/nivolumab a montré une amélioration de la SSP, de la SG et de l'ORR chez les patients atteints d'un RCC avancé avec des caractéristiques sarcomatoïdes (un sous-type histologique agressif associé à un mauvais pronostic) par rapport au sunitinib. Les effets indésirables (EIs) fréquents de grade 3 ou 4 comprenaient l'hypertension, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire et la diarrhée. Lors d'une analyse mise à jour à 55 mois de suivi médian, la combinaison cabozantinib/nivolumab a continué de montrer un bénéfice clinique significatif par rapport au sunitinib, avec une SG plus longue et une durée de réponse (DOR) de 22 mois contre 15,2 mois.⁴¹

Lenvatinib avec Pembrolizumab

Le lenvatinib est un inhibiteur multicible des récepteurs VEGF-1, -2, et -3 ; des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR)-1, -2, -3, et 4 ; du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α) ; c-KIT ; et RET. En août 2021, la FDA a approuvé le lenvatinib en combinaison avec le pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un RCC avancé. Les données de l'essai randomisé de phase III CLEAR, qui incluait des patients avec un RCC à risque favorable, intermédiaire ou élevé, ont soutenu l'approbation de cette thérapie combinée. Les patients ont reçu soit le lenvatinib/pembrolizumab, le lenvatinib/everolimus, ou le sunitinib. Ceux recevant la combinaison lenvatinib/pembrolizumab ont montré une SSP plus longue et un ORR plus élevé que ceux recevant le sunitinib, résultats qui ont été maintenus dans des analyses de suivi. Lors du suivi médian de 49 mois, la SG était favorable pour le lenvatinib/pembrolizumab par rapport au sunitinib. En revanche, la SG n'était pas significativement différent entre les groupes lenvatinib/everolimus et sunitinib. L'analyse finale a noté que 85 % des patients traités avec le lenvatinib plus pembrolizumab présentaient des EIs graves liés au traitement (grade 3 ou plus), qui comprenaient l'hypertension et la diarrhée, contre 75 % des patients ayant reçu le sunitinib.⁴²⁻⁴⁴

Ipilimumab avec Nivolumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui bloque sélectivement l'interaction entre le régulateur négatif CTLA-4 (antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques) et ses ligands CD80/CD86 (exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes). En avril 2018, la FDA a approuvé l'ipilimumab en combinaison avec le nivolumab pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé. Les données de l'essai randomisé de phase III CheckMate 214 ont comparé la combinaison ipilimumab/nivolumab suivie d'une monothérapie par nivolumab à une monothérapie par sunitinib chez des patients atteints d'un RCC avancé.⁴⁵ Les critères d'évaluation étaient l'ORR, la SG et la SSP chez les patients atteints de RCC à risque intermédiaire et élevé uniquement ; les analyses exploratoires des données des patients à faible risque ont été rapportées séparément. Chez les patients à risque intermédiaire/élevé, la combinaison ipilimumab/nivolumab a entraîné un taux de réponse globale et un taux de réponse complète (CR) plus élevés que la monothérapie par sunitinib. Le suivi médian de 67,7 mois a

montré que l'ORR et la SG pour tous les groupes de risque favorisaient l'ipilimumab plus nivolumab par rapport au sunitinib. Pour les patients à risque intermédiaire/élevé, la SG et la SSP étaient significativement plus longues avec l'ipilimumab/nivolumab par rapport au sunitinib.⁴⁶

Un résumé des essais établissant le bénéfice de la survie avec les thérapies est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2: Études clés sur la thérapie de première ligne pour les patients atteints de carcinome rénal à cellules claires.

Essai/Auteur	Régime	Nombre de Patients	Caractéristiques des Patients	Suivi (mois)	ORR (%)	SSP Médiane (mois)	SG Médiane (mois)
Thérapie combinée							
JAVELIN Renal 101 Choueiri et al 2020 ⁴⁷ Motzer et al 2019 ⁴⁸ Haanen et al ⁴⁹ 202309/03/2025 1:48:00 CH	Axitinib + avelumab	442	Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, ccRCC avancé non traité ; ECOG PS 0-1 270 patients dans le groupe axitinib/avelumab et 290 patients dans le groupe sunitinib étaient PD-L1-positif Lors du suivi prolongé, les données pour les patients PD-L1-positif ont été rapportées pour la SSP et la SG	34	ORR : Population globale Axi/Ave : 59,3 (IC à 95 %, 54,5-63,9) Sunitinib : 31,8 (IC à 95 %, 27,4-36,3)	Population globale Axi/Ave : 13,9 (IC à 95 %, 11,1-16,6) Sunitinib : 8,5 (IC à 95 %, 6,7-9,8)	Population globale Axi/Ave : NR (IC à 95 %, 42,2–NE) Sunitinib : 37,8 (IC à 95 %, 31,4–NE)
	Sunitinib	444			CR (%) : Population globale Axi/Ave : 4,8 Sunitinib : 3,2	PD-L1-positif Axi/Ave : 13,9 (IC à 95 %, 11,0-17,8) Sunitinib : 8,2 (IC à 95 %, 6,9-9,4)	PD-L1–positif Axi/Ave : NR (IC à 95 %, 40–NE) Sunitinib : 36,2 (IC à 95 %, 30–NE)
						HR, 0,67 (IC à 95 %, 0,568-0,785) P < ,0001	HR, 0,79 (IC à 95 %, 0,643–0,969) P = ,0116
						HR, 0,58 (IC à 95 %, 0,473-0,715) P < ,0001	HR, 0,81 (IC à 95 %, 0,623–1,042) P = ,0498

KEYNOTE-426 Rini et al 2019 ⁵⁰ Powles et al 2020 ³⁶ Plimack et al ⁵¹ 2023	Axitinib + Pembrolizumab	432	Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, naïf de traitement systémique, ccRCC avancé ; Karnofsky PS \geq 70%	43	Axi/Pem : 60 (IC à 95 %, 56–65) Sunitinib : 40 (IC à 95 %, 35–44)	Axi/Pem : 16 (IC à 95 %, 14–20) Sunitinib : 11 (IC à 95 %, 8,9–13) HR, 0,68 (IC à 95 %, 0,58– 0,80)	Axi/Pem : 46 Sunitinib : 40 HR, 0,73 (IC à 95 %, 0,60–0,88)
	Sunitinib	429					
CheckMate 9ER Choueiri et al 2021 ³⁵ Motzer et al 2022 ⁵² Bourlon et al ⁴¹ 2024 (Conference Abstract)	Cabozantinib + nivolumab	323	Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, naïf de traitement systémique, ccRCC avancé ; Karnofsky PS \geq 70%	55,6	Cabo/Nivo : 55,7 (IC à 95 %, 50,1–61,2) Sunitinib : 27,7 (IC à 95 %, 23–32,9)	Cabo/Nivo : 16,4 Sunitinib : 8,4 HR, 0,58 (IC à 95 %, 0,49– 0,70)	Cabo/Nivo : 46,5 Sunitinib : 36 HR, 0,77 (IC à 95 %, 0,63–0,95)
	Sunitinib	328					

<p>CheckMate 214 Motzer et al 2018⁴⁵ Motzer et al⁴⁶ 202209/03/2025 13:48:00</p>	<p>Ipilimumab + nivolumab</p>	550	<p>L'étude a inclus 425 patients à risque intermédiaire, 422 patients à risque défavorable et 249 patients à risque favorable, tous naïfs de traitement systémique, avec un ccRCC avancé ; Karnofsky PS \geq70 %</p>	67,7	<p>Ipi/Nivo : 39,3 Sunitinib : 32,4</p> <p><u>Risque intermédiaire/défavorable</u> Ipi/Nivo : 42 (IC à 95 %, 37–47) Sunitinib : 27 (IC à 95 %, 23–31) P < ,0001</p> <p>CR (%) Ipi/Nivo : 11 Sunitinib : 2 P < ,001</p> <p>Risque favorable Ipi/Nivo : 30 (IC à 95 %, 22–38) Sunitinib : 52 (IC à 95 %, 43–61) P < ,001</p> <p>CR (%) Ipi/Nivo : 13 Sunitinib : 6</p>	<p>Ipi/Nivo : 12,3 Sunitinib : 12,3</p> <p>HR, 0,86 (IC à 95 %, 0,73–1,01) P = ,0628</p> <p>Risque intermédiaire/défavorable Ipi/Nivo : 11,6 (IC à 95 %, 8,4–16,5) Sunitinib : 8,3 (IC à 95 %, 7,0–10,4)</p> <p>HR, 0,73 (IC à 95 %, 0,61–0,87) P < ,001</p> <p>Risque favorable Ipi/Nivo : 12,4 (IC à 95 %, 9,7–18) Sunitinib : 28,9 (IC à 95 %, 22,1–38,4)</p> <p>HR, 1,60 (IC à 95 %, 1,13–2,26) P < ,01</p>	<p>Ipi/Nivo : 55,7 Sunitinib : 38,4</p> <p>HR, 0,72 (IC à 95 %, 0,62–0,85) P < ,0001</p> <p>Risque intermédiaire/défavorable Ipi/Nivo : 47,0 (IC à 95 %, 35,4–57,4) Sunitinib : 26,6 (IC à 95 %, 22,1–33,5)</p> <p>HR, 0,68 (IC à 95 %, 0,58–0,81) P < ,001</p> <p>Risque favorable Ipi/Nivo : 74,1 (IC à 95 %, 64,6–74,1) Sunitinib : 68,4 (IC à 95 %, 56,7–NE)</p> <p>HR, 0,94 (IC à 95 %, 0,65–1,37) P = ,7673</p>
	<p>Sunitinib</p>	546					

<p>CLEAR Motzer et al 2021⁴² Choueiri et al 2023⁴³ Motzer et al⁴⁴ 2024</p>	Lenvatinib + pembrolizumab	355	<p>Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, naïf de traitement systémique, ccRCC avancé ; Karnofsky PS $\geq 70\%$</p>	49	<p>Lenvatinib : 71,3 (IC à 95 %, 66,6–76) Lenv/Ev : 54 Sunitinib : 36,7 (IC à 95 %, 31,7–41,7) Lenv/Pem vs, Sunitinib RR : 1,94 (IC à 95 %, 1,67–2,26) P < ,0001 Lenv/Ev vs, Sunitinib RR : 1,48 (IC à 95 %, 1,26–1,74) CR Lenv/Pem : 16 Lenv/Ev : 10 Sunitinib : 4</p>	<p>Lenv/Pem : 23,9 (IC à 95 %, 20,8–27,7) Lenv/Ev : 14,7 (IC à 95 %, 11,1–16,7) Sunitinib : 9,2 (IC à 95 %, 6,0–11,0) Lenv/Pem vs, Sunitinib HR, 0,39 (IC à 95 %, 0,32–0,49) P < ,0001 Lenv/Ev vs, Sunitinib HR, 0,65 (IC à 95 %, 0,53–0,80) P < ,001</p>	<p>Lenv/Pem : 53,7 (IC à 95 %, 48,7–NE) Lenv/Ev : NR Sunitinib : 54,3 (IC à 95 %, 40,9–NE) Lenv/Pem vs, Sunitinib HR, 0,79 (IC à 95 %, 0,63–0,99) P = ,0424 Lenv/Ev vs, Sunitinib HR, 1,15 (IC à 95 %, 0,88–1,50) P = ,30</p>
	Lenvatinib + Everolimus	357					
	Sunitinib	357					
Monothérapie							
<p>VEG105192 Sternberg et al 2013⁵³ (Données sur la SG) Sternberg et al 2010⁵⁴ (Données sur la SSP et l'ORR)</p>	Pazopanib	290	<p>Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, ccRCC localement avancé/métastatique ; ECOG PS 0–1 Parmi les 435 patients inclus, 202 ont reçu un traitement par cytokines antérieur et 233 étaient naïfs de traitement systémique.</p>	NR	<p>Pazopanib : 32 (IC à 95 %, 24–39) Placebo : 4 (IC à 95 %, 0–8)</p>	<p>Pazopanib : 11,1 Placebo : 2,8 HR, 0,40 (IC à 95 %, 0,27–0,60) P < ,0001</p>	<p>Pazopanib : 23 Placebo : 24 HR, 1,01 (IC à 95 %, 0,72–1,42) P value NR</p>
	Placebo	145					

COMPARZ Motzer et al 2013 ⁵⁵	Pazopanib	557	Risque favorable ou intermédiaire, naïf de traitement systémique, ccRCC avancé ou métastatique ; Karnofsky PS \geq 70%	NR	Pazopanib : 31 Sunitinib : 25 P = ,03	Pazopanib : 8,4 (IC à 95 %, 8,3–10,9) Sunitinib : 9,5 (IC à 95 %, 8,3–11,1) HR, 1,05 (IC à 95 %, 0,90–1,22) noninferior	Pazopanib : 28 (IC à 95 %, 26–36) Sunitinib : 29 (IC à 95 %, 25–33) HR, 0,92 (IC à 95 %, 0,79–1,06) P = ,24
	Placebo	553					
Phase III trial Motzer et al 2007 ⁵⁶	Sunitinib	375	Risque favorable, intermédiaire ou défavorable, naïf de traitement systémique, ccRCC métastatique ; ECOG PS 0–1	NR	Sunitinib : 31 (IC à 95 %, 26–36) Interferon : 6 (IC à 95 %, 4–9) P < ,001	Sunitinib : 11 (IC à 95 %, 10–12) Interferon : 5 (IC à 95 %, 4–6) HR, 0,42 (IC à 95 %, 0,32–0,54) P < ,001	Sunitinib : NR Interferon : NR HR, 0,65 (IC à 95 %, 0,45–0,94) P = ,02
	INF alfa	375					
CABOSUN Choueiri et al 2017 ⁵⁷	Cabozantinib	79	Risque intermédiaire ou défavorable, naïf de traitement systémique, ccRCC avancé ou métastatique, ECOG PS 0–2	21,4	Cabo : 33 (IC à 95 %, 23–44) Sunitinib : 12 (IC à 95 %, 5,4–21)	Cabo : 33 (IC à 95 %, 23–44) Sunitinib : 12 (IC à 95 %, 5,4–21)	Cabo : 30,3 (IC à 95 %, 14,6–35) Sunitinib : 21,8 (IC à 95 %, 16,3–27) HR, 0,80 (IC à 95 %, 0,50–1,26)
	Sunitinib	78					

Chez les patients présentant une contre-indication aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI), ou lorsque les ICI ne sont pas disponibles, le sunitinib, le pazopanib ou le tivozanib peuvent être utilisés.^{55,56,58} Un algorithme pour le traitement systémique du ccRCC avancé et métastatique lorsque les ICI ne sont pas appropriés est présenté dans la figure 2. Le cabozantinib est une alternative dans les maladies à risque intermédiaire et élevé selon l'IMDC pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de traitement de première ligne ciblant le PD-1.⁵⁹ La surveillance peut être appropriée pour certains patients atteints de maladies à risque favorable selon l'IMDC avec une faible charge tumorale.⁶⁰

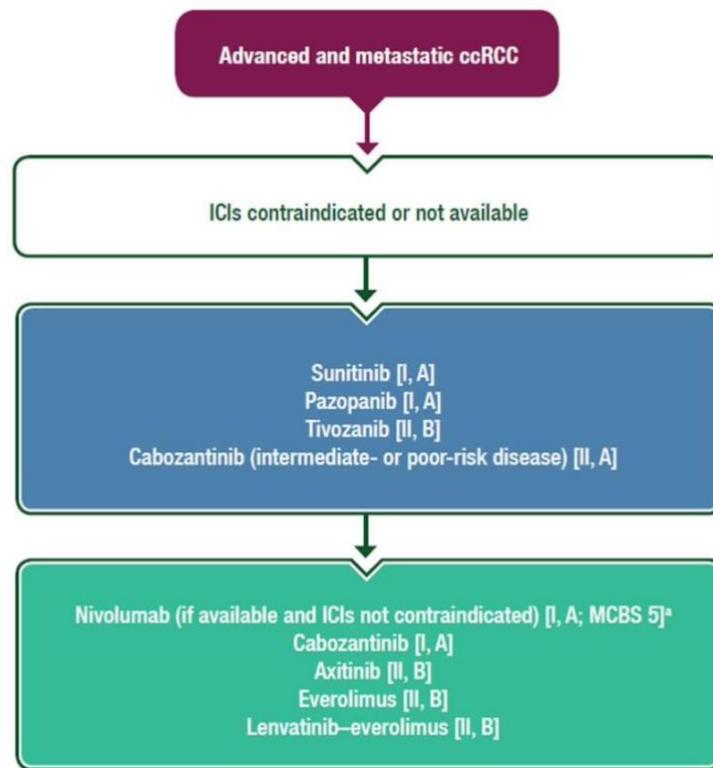


Figure 2: Traitement systémique du ccRCC avancé et métastatique lorsque les ICI sont contre-indiqués ou non disponibles. ^a: L'ESMO-MCBS v1.1 a été utilisé pour calculer les scores des thérapies/indications approuvées par l'EMA ou la FDA. Les scores ont été calculés et validés par le groupe de travail ESMO-MCBS.⁶¹ (T. Powles et al. Ann Oncol. 2024)

Les données de SG pour les patients atteints de maladies à risque favorable selon l'IMDC traités par des combinaisons ciblant VEGFR-PD-1 restent immatures, mais ces régimes ne semblent pas clairement supérieurs au sunitinib. Néanmoins, de meilleures données sur les réponses et la SSP

soutiennent l'utilisation de ces combinaisons dans ce sous-groupe.³⁶⁻³⁸ Le sunitinib, le pazopanib et le tivozanib doivent être envisagés comme des alternatives aux combinaisons ciblant VEGFR-PD-1 dans les maladies à risque favorable selon l'IMDC, avec des niveaux de preuve plus faibles.

Traitement de deuxième ligne

Les thérapies de deuxième ligne pour le carcinome rénal à cellules claires basées sur le traitement antérieur par immunothérapie. Les options recommandées sont désormais classées en « non traités par immunothérapie » et « ayant reçu un traitement par immunothérapie ».

Cabozantinib

Dans l'essai clinique de phase III METEOR, les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu un traitement par ITK ont été traités par cabozantinib ou everolimus. La SSP et l'ORR étaient significativement plus élevés chez les patients traités par cabozantinib que par everolimus.⁶² L'analyse finale de l'essai METEOR a montré une amélioration statistiquement significative de la SG dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe everolimus.^{63,64} Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus courantes avec le cabozantinib par rapport à l'everolimus comprenaient l'hypertension, la diarrhée, la fatigue, l'hypomagnésémie et le syndrome main-pied. De plus, une méta-analyse comparant l'efficacité des options de traitement de deuxième ligne pour les ccRCC avancés et métastatiques a montré que le cabozantinib offrait des avantages en termes de SSP, de SG et d'ORR par rapport à l'everolimus, au lenvatinib en monothérapie, au nivolumab, au pazopanib, à l'axitinib, au sorafénib, au temsirolimus et au tivozanib, mais pas par rapport à l'association lenvatinib/everolimus. Le taux de toxicité sévère était plus faible dans le groupe cabozantinib par rapport à lenvatinib/everolimus et à la monothérapie par lenvatinib.⁶⁵

Lenvatinib avec Everolimus

En mai 2016, la FDA a approuvé le lenvatinib en combinaison avec l'everolimus pour le traitement du ccRCC avancé après un traitement antiangiogénique antérieur. Dans un essai de phase II randomisé, les patients atteints de ccRCC métastatique ou inopérable, qui avaient déjà reçu un traitement antiangiogénique, ont été répartis en trois groupes : traitement combiné lenvatinib/everolimus, lenvatinib en monothérapie ou everolimus en monothérapie. Les résultats ont montré que la SSP et la SG médianes étaient significativement plus longues chez les patients

traités par lenvatinib/everolimus que ceux traités par everolimus seul.^{66,67} La diarrhée était l'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent dans le groupe lenvatinib/everolimus. Une étude prospective sur 55 patients atteints de ccRCC métastatique, ayant reçu des traitements antérieurs par immunothérapie et inhibiteurs d'ITK, a montré une SSP médiane de 6,2 mois et une SG médiane de 12,2 mois chez les patients traités par lenvatinib/everolimus.⁶⁸

Nivolumab

Dans l'essai clinique randomisé de phase III CheckMate 025, les patients atteints de ccRCC avancé ayant reçu un ou plusieurs traitements antiangiogéniques (à l'exception des inhibiteurs de mTOR) ont été traités par nivolumab ou everolimus. Les résultats ont montré que le nivolumab augmentait de manière significative la SG et le taux de réponse par rapport à l'everolimus.⁶⁹ Une analyse indépendante a déterminé l'efficacité du nivolumab en fonction des facteurs de base tels que le nombre et l'emplacement des métastases, le groupe de risque, le nombre de traitements antérieurs et les traitements spécifiques antérieurs (par exemple : sunitinib, pazopanib, IL-2); des avantages constants en termes de SG et d'ORR ont été observés dans tous ces sous-groupes.⁷⁰ L'analyse finale de Checkmate 025 a montré des avantages en termes de SG, de SSP et d'ORR dans le groupe nivolumab par rapport au groupe everolimus. Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus courantes avec le nivolumab étaient la fatigue, l'anémie et l'élévation des transaminases.⁷¹

Axitinib

Dans l'essai randomisé de phase III AXIS, l'axitinib a été comparé au sorafénib comme traitement de deuxième ligne. La SSP médiane et le taux de réponse étaient significativement plus longs chez les patients traités par axitinib par rapport à ceux traités par sorafénib.⁷² Les résultats mis à jour de l'essai AXIS ont montré que, bien que la SG ne différait pas de manière significative entre les deux groupes, les patients traités par axitinib avaient toujours une amélioration de la SSP. Les toxicités les plus courantes de grade 3 ou plus dans le groupe axitinib comprenaient l'hypertension, la diarrhée et la fatigue.⁷³

Axitinib avec Pembrolizumab

Bien que le duo axitinib/pembrolizumab ait été approuvé par la FDA en traitement de première ligne, il est envisagé pour un traitement de deuxième ligne. Bien qu'il n'existe pas de données

publiées solides soutenant l'utilisation de cette combinaison en deuxième ligne, elle peut être envisagée chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement initial par sunitinib. Une étude rétrospective menée sur 38 patients ayant eu une progression de la maladie après un traitement par ICI ou VEGFR-ITK a étudié l'axitinib/pembrolizumab. Les résultats ont montré une SSP médiane de 9,7 mois et un ORR de 25 %. Parmi les 17 patients ayant reçu ipilimumab/nivolumab avant l'axitinib/pembrolizumab, la SSP médiane était de 11,1 mois et l'ORR était de 31,4 %. Environ 87 % des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement, l'hypertension, la fatigue et la diarrhée étant les plus fréquents.⁷⁴

D'autres options de traitement de deuxième ligne comprennent le cabozantinib avec nivolumab, ipilimumab, pazopanib et sunitinib.

2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques

2.1. Les mécanismes d'action

L'angiogenèse a toujours été un sujet de grand intérêt scientifique dans le domaine des tumeurs malignes. Aujourd'hui, le ciblage de l'angiogenèse a connu un succès dans divers types de carcinomes grâce à plusieurs mécanismes, notamment l'utilisation de petites molécules inhibant les récepteurs à activité tyrosine kinase. Le développement des inhibiteurs ciblant les récepteurs pro-angiogéniques à activité la tyrosine kinase, principalement la famille des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR), a significativement amélioré le pronostic de certains types de cancers, en particulier le carcinome rénal comme on l'a vu dans le chapitre précédent.

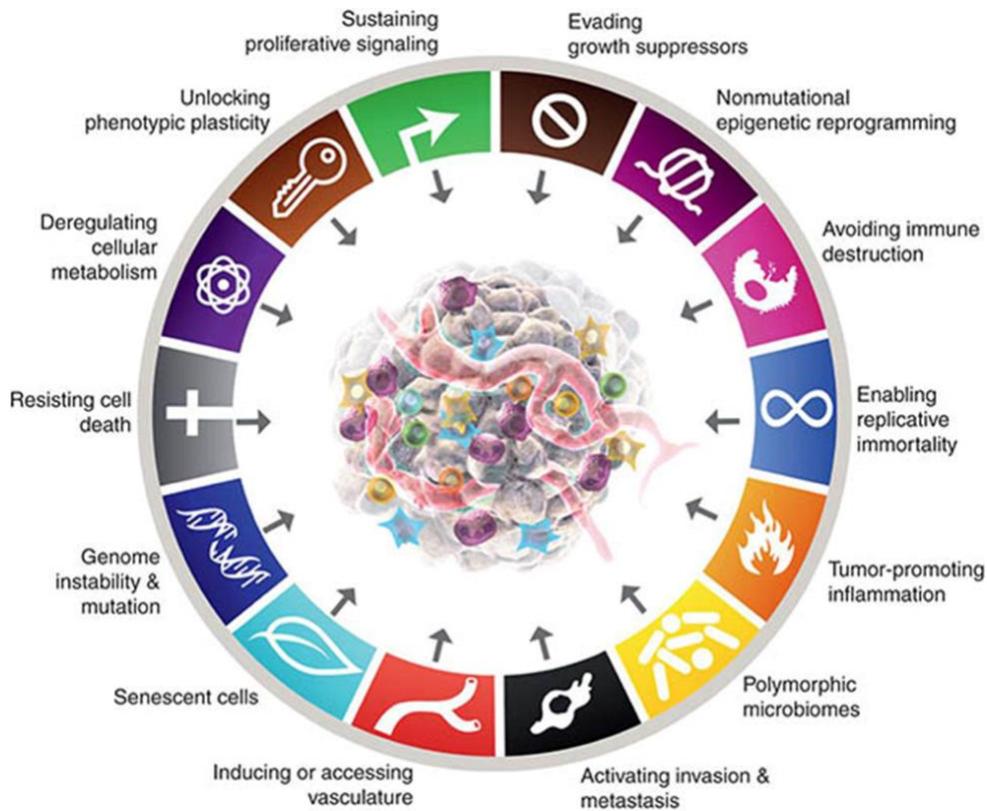


Figure 3: Les mécanismes de la cancérogénèse (Hanahan, *Cancer Discov* 2022).

Comme l'ont décrit Hanahan et Weinberg, l'angiogenèse tumorale est considérée comme l'une des dix marques biologiques caractéristiques des cancers (Figure 3).⁷⁵ La néovascularisation fournit aux tumeurs les nutriments essentiels et l'oxygène, tout en éliminant les déchets, notamment pour celles dont la taille dépasse 1 à 2 mm.⁷⁶ En se basant sur la théorie selon laquelle la croissance, la progression et la métastase des tumeurs dépendent de l'angiogenèse, le ciblage des vaisseaux sanguins tumoraux a été introduit comme une approche logique pour le traitement de diverses maladies malignes.⁷⁷ Par conséquent, de nombreux agents anti-angiogéniques innovants ont été développés et testés dans des essais cliniques.

Dans des circonstances physiologiques, l'angiogenèse est soumise à une homéostasie relativement dynamique, régulée strictement par des facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques. Cependant, dans le cancer, l'équilibre entre ces deux régulateurs est perturbé, ce qui conduit à un "switch" vers l'angiogenèse.⁷⁸ L'angiogenèse tumorale est un mécanisme complexe régulé par plusieurs voies de signalisation. Parmi les facteurs pro-angiogéniques bien connus, on trouve le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF),⁷⁹ l'angiopoïétine (ANGPT),⁸⁰ le facteur de

croissance fibroblastique basique (bFGF),⁸¹ et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF),⁸² tandis que les facteurs anti-angiogéniques endogènes comprennent l'endostatine,⁸³ l'angiostatine,⁸⁴ entre autres. Au cours des dernières décennies, les efforts pour développer des traitements anti-angiogéniques se sont principalement concentrés sur l'inhibition de la voie de signalisation VEGF/VEGFR, comme l'anticorps anti-VEGF bevacizumab⁸⁵ et l'anticorps anti-VEGFR2 ramucirumab.⁸⁶ Les médicaments ciblant exclusivement la voie VEGF/VEGFR entraînent souvent des réponses transitoires; cependant, la progression tumorale survient lorsque d'autres voies, telles que PDGF/PDGFR, FGF/FGFR, et ANGPT/Tie-2, fournissent des mécanismes d'échappement potentiels.⁸⁷ Les agents anti-angiogéniques inhibant plusieurs voies de signalisation semblent plus prometteurs ; ainsi, plusieurs agents à cibles multiples ont été développés.⁸⁷

La liaison du ligand à son récepteur, par exemple le VEGF avec un VEGFR, initie l'activité tyrosine kinase du récepteur et active le système de signalisation en aval. Ces kinases sont souvent régulées à la hausse dans le cancer et sont considérées comme des cibles thérapeutiques attractives. Le sunitinib et le pazopanib sont en effet des inhibiteurs bien connus, approuvés pour leurs propriétés anti-angiogéniques. Ils sont principalement utilisés dans le traitement de plusieurs types de cancers, comme le carcinome rénal, grâce à leur capacité à cibler les récepteurs pro-angiogéniques comme VEGFR, empêchant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs. Plusieurs nouveaux ITK anti-angiogéniques, avec des résultats prometteurs en phase préclinique, sont en cours d'étude dans des essais cliniques de phase III. De plus, la récente avancée de la combinaison entre l'immunothérapie et les ITKs suscite de l'intérêt pour une efficacité supérieure.

Diverses biomolécules qui favorisent ou inhibent l'angiogenèse constituent un système angiogénique complexe et dynamique, comprenant des facteurs de croissance (tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le facteur de croissance des fibroblastes, le facteur de croissance transformant, le facteur de croissance des hépatocytes), des facteurs d'adhésion (intégrine, cadhérine), des protéases (telles que les métalloprotéinases matricielles), des protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, collagène), des facteurs de transcription (facteur inductible par l'hypoxie, facteur nucléaire), des molécules de signalisation comme mTOR, la

protéine kinase B (AKT), les kinases mitogènes activées par les protéines p38 (p38 MAPK), l'oxyde nitrique (NO), l'angiopoïétine, la thrombospondine-1, l'angiostatine, et l'endostatine.⁸⁸

VEGF/VEGFRs

La famille VEGF se compose de sept membres, comprenant VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, le facteur de croissance placentaire (PLGF), ainsi que le VEGF-E et le svVEGF, non codés dans le génome humain.⁸⁵ Le VEGF-A (connu sous le nom de VEGF) est un facteur sécrétoire crucial qui maintient la fonction endothéliale humaine et favorise la mitose cellulaire ainsi que la perméabilité vasculaire.⁸⁹ Par ailleurs, il intervient dans l'homéostasie cellulaire, la survie des cellules souches hématopoïétiques, ainsi que dans la survie et l'invasion des cellules tumorales via des mécanismes autocrines ou paracrines.^{90,91} De plus, le VEGF-A est le régulateur le plus important de l'angiogenèse, jouant un rôle irremplaçable dans la croissance tumorale, la prolifération, l'invasion, la métastase, l'angiogenèse et la résistance aux traitements.^{92,93} Dans certaines parties spécifiques du corps, telles que le cœur, le VEGF-B favorise la survie neuronale et la croissance cardiovasculaire via l'angiogenèse.⁹⁴ Le VEGF-C et le VEGF-D favorisent la croissance tumorale par la lymphangiogenèse et la diffusion métastatique lymphatique, médiée par le VEGFR-3. Le blocage de cette voie entraîne l'apoptose des cellules endothéliales lymphatiques et la perturbation du réseau lymphatique.^{95,96} Le PLGF (isoformes 1-4) est un membre d'une superfamille des facteurs de croissance,^{97,98} largement exprimé dans diverses cellules tumorales ou non tumorales, telles que les cellules endothéliales,^{99,100} les cellules musculaires lisses vasculaires,⁹⁹ les neurones,¹⁰¹ les cellules inflammatoires, les cellules de la moelle osseuse, les cellules du cancer du cerveau,¹⁰² et les cellules du mélanome.¹⁰³ Médié par la liaison au VEGFR-1, le PLGF pro-angiogénique contribue à l'activation et à la prolifération des cellules stromales, y compris les fibroblastes, les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales.¹⁰⁴ Avec des effets à la fois pro- et anti-angiogéniques, le rôle du PLGF reste de plus en plus débattu.¹⁰⁵

Les récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFRs se composent d'un domaine transmembranaire, d'un domaine extracellulaire de liaison au ligand avec un domaine de type Ig, et d'une tyrosine kinase avec un domaine intracellulaire.⁹¹ VEGFR-1 (connu sous le nom de FLT-1) est le premier récepteur VEGF à double fonction identifié, une glycoprotéine de 180–185 kDa, agissant comme un co-récepteur pour VEGF-A, VEGF-B et PLGF. VEGFR-1 est principalement actif dans

diverses cellules endothéliales et non endothéliales (monocytes, macrophages, cellules souches hématopoïétiques, cellules musculaires lisses et leucocytes), et régule la migration des monocytes, le recrutement des cellules progénitrices endothéliales, la survie des cellules souches hématopoïétiques et la croissance des cellules épithéliales du foie. En tant que régulateur négatif, le VEGFR-1 inhibe de manière compétitive l'activation redondante du VEGF-A/VEGFR-2, régule les niveaux de VEGF-A dans le sérum et contrôle la formation vasculaire excessive. Cependant, la surexpression de VEGFR-1 facilite le développement et le processus métastatique de divers cancers, notamment le cancer du sein, la leucémie, le cancer de la prostate, le cancer de l'ovaire et le mélanome.

Le VEGFR-2 (connu sous le nom de KDR ou FLK-1) est une glycoprotéine transmembranaire de 210–230 kDa, généralement exprimée par les cellules endothéliales vasculaires, les cellules endothéliales lymphatiques, les cellules progénitrices endothéliales, les mégacaryocytes et les cellules souches hématopoïétiques.¹⁰⁶ Sous la médiation du VEGF-A, le VEGFR-2 subit une autophosphorylation et une transduction du signal, activant puissamment les voies de signalisation en aval, telles que PI3K/AKT/mTOR, p38 MAPK, Ras/Raf/MEK/ERK, qui sont liées à la croissance et à la survie des cellules endothéliales et à l'angiogenèse.^{91,107} La voie de signalisation VEGF-A/VEGFR-2 est la plus cruciale dans l'angiogenèse physiologique et pathologique, stimulant la mitose, la chimiotaxie et la morphogenèse des cellules endothéliales, et induisant la prolifération, la migration, l'invasion et l'angiogenèse dans les tumeurs solides.⁷⁹ Des études ont montré que le VEGFR-2 surexprimé a été détecté dans des mélanomes, cancers de l'ovaire, cancers de la thyroïde et autres tumeurs solides.^{108–112} Le VEGF-A/VEGFR-2 est une cible thérapeutique classique, occupant une place importante dans la recherche sur les inhibiteurs de l'angiogenèse.

Le VEGFR-3 (FLT-4) est une protéine précurseur avec un poids moléculaire de 195 kDa, principalement exprimée dans les cellules endothéliales lymphatiques. Elle médie l'activation du VEGF-C et du VEGF-D, entraînant la prolifération lymphatique et la métastase tumorale.⁹¹ Le VEGFR-3 est fréquemment surexprimé dans les cancers colorectaux métastatiques, les cancers du sein, du poumon, de l'estomac, du col de l'utérus et d'autres tumeurs malignes. L'angiogenèse et la lymphangiogenèse sont toutes deux essentielles aux tumeurs métastatiques.^{113–118} La voie de signalisation VEGF-C,-D/VEGFR-3 est la principale voie médiant la lymphangiogenèse.¹¹⁹ Le blocage de la voie VEGF-C,-D/VEGFR-3 présente un potentiel dans la prévention des métastases tumorales.

PDGF/PDGFRs

Le facteur dérivé des plaquettes (PDGF), sécrété par les plaquettes et certaines cellules stromales, participe à la coagulation ou à l'angiogenèse. En tant que principal mitogène des cellules mésenchymateuses telles que les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules gliales, le PDGF est impliqué dans la croissance et la différenciation cellulaires, la cicatrisation des plaies, l'angiogenèse, ainsi que dans le recrutement et la différenciation des péricytes et des cellules musculaires lisses par action paracrine ou autocrine.¹²⁰⁻¹²²

Les PDGF comprennent quatre chaînes polypeptidiques solubles inactives, à savoir PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C et PDGF-D, qui exercent des fonctions biologiques après leur transformation en homodimères ou hétérodimères actifs, comme PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC et PDGF-DD.^{122,123} Parmi eux, PDGF-AA stimule la prolifération, la différenciation, la métastase, l'invasion et l'angiogenèse cellulaires, jouant un rôle de promoteur du cancer médié par PDGFR- α . Les effets tumorigènes du PDGF-AB, PDGF-CC et PDGF-DD se manifestent sous différentes formes : le PDGF-AB favorise la mitose et la chimiotaxie;¹²⁴ le PDGF-CC induit la croissance tumorale et l'angiogenèse par le biais des fibroblastes associés au cancer (CAFs), et le complexe PDGF-DD/PDGFR- β peut stimuler la prolifération et la métastase des carcinomes.^{125,126} Le PDGF-BB est l'un des facteurs les plus étudiés de la famille des PDGF, avec une grande efficacité dans la promotion du cancer à travers diverses voies de signalisation en aval (telles que MAPK/ERK, PI3K/AKT et la voie JNK),^{127,128} régulant la prolifération et la migration des cellules dépendantes du PDGF.^{129,130} Des signaux PDGF surexprimés non seulement renforcent la fibrose tissulaire, mais excitent également l'angiogenèse et la résistance aux médicaments dans la progression tumorale et les thérapies anti-VEGF.

Les PDGFR (y compris PDGFR- α et PDGFR- β) sont des protéines membranaires composées d'un domaine transmembranaire, d'un domaine juxtamembranaire, d'un domaine d'insertion de la kinase, d'un domaine intracellulaire et de cinq domaines extracellulaires de type Ig.¹³¹ La voie de signalisation PDGF/PDGFR- β joue un rôle crucial dans le recrutement des péricytes, ce qui peut initier la revascularisation et l'activation des cellules stromales nécessaires à la cicatrisation des plaies.^{132,133} En outre, elle participe à la croissance et à la reproduction des cellules endothéliales, à l'angiogenèse et à la maturation vasculaire.^{134,135}

Des études ont montré que les PDGF et les PDGFR- α/β sont souvent suractivés dans de nombreuses tumeurs malignes et tissus, y compris le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du sein, l'ovaire, le carcinome hépatocellulaire et les GIST.¹³⁶⁻¹⁴¹ La prolifération, la métastase, l'invasion et l'angiogenèse des carcinomes peuvent être bloquées par l'inhibition ou la neutralisation des PDGFR.¹³⁰ Plusieurs inhibiteurs des PDGFR, ainsi que des inhibiteurs à double cible VEGFR/PDGFR, sont actuellement en développement.

D'autres voies liées à l'anti-angiogenèse sont intéressantes telles que EGF/EGFRs, FGF/FGFRs, HGF/c-Met, IGF/IGFRs, TGF- β , Hypoxia-inducible factor-1, NF- κ B, Angiopoietins/Tie, Notch-Delta/Jagged, Ephrins/EphR, Integrins, MMPs.

2.2. ITK anti-angiogéniques approuvés

Sept ITK anti-angiogéniques sont actuellement approuvés dans le traitement de différents types de cancers, en particulier le cancer du rein : sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, sorafenib, et regorafenib.

Le carcinome à cellules rénales claires est en effet un modèle de ciblage de l'angiogenèse car sa carcinogénèse est caractérisée par l'inactivation du gène *VHL* (mutation, méthylation du promoteur) qui conduit à l'angiogenèse via la transcription de puissants facteurs pro-angiogéniques régulés par HIF, tels que le VEGF.¹⁴² Le gène *VHL* code pour la protéine VHL, qui interfère avec la sous-unité HIF-1 α . En cas d'altération du gène *VHL*, une accumulation de HIF-1 α se produit qui n'est plus dégradé par la voie du protéasome. L'augmentation des niveaux de HIF-1 α induit la réponse hypoxique des cellules, provoquant la transcription de plusieurs gènes oncogéniques responsables de la production de facteurs pro-angiogéniques et de la prolifération cellulaire. Ces processus biologiques peuvent finalement induire le développement de tumeurs hautement vascularisées.^{143,144}

Les récepteurs sont les protéines transmembranaires décrites précédemment et activées par un ligand physiologique.¹⁴⁵ La liaison du ligand induit la dimérisation des récepteurs TK et la phosphorylation consécutive des domaines cytoplasmiques.^{145,146} Le résultat final est l'activation de voies intracellulaires cruciales responsables de la duplication cellulaire. L'auto-phosphorylation des récepteurs est un événement fréquent dans les cellules cancéreuses, avec l'activation des voies de la néo-angiogenèse.¹⁴⁶

L'angiogenèse est l'une des cibles les plus importantes de la thérapie par les ITKs, et le carcinome à cellules rénales claires métastatique représente un exemple remarquable de l'efficacité significative de cette thérapie, mais pas le seul. Ce qui est d'ailleurs logique, s'agissant d'un processus commun à la plupart des cancers, en tous cas nécessaire à la croissance tumorale, l'invasion et au processus métastatique. De sorte que le ciblage de l'angiogenèse est approuvé dans de nombreux cancers.

2.2.1. Sunitinib

Le sunitinib (SU11248) a été la première molécule à modifier radicalement le paysage thérapeutique du ccRCC métastatique. C'est une petite molécule qui exerce une activité antiangiogénique en interférant avec plusieurs cibles : VEGFR1, 2 et 3 ; c-kit ; PDGFR ; le récepteur tyrosine kinase lié à FMS 3 (FLT3) ; le récepteur du facteur de stimulation des colonies 1 (CSFR1) ; et le facteur neurotrophique (RET) (Figure 4).

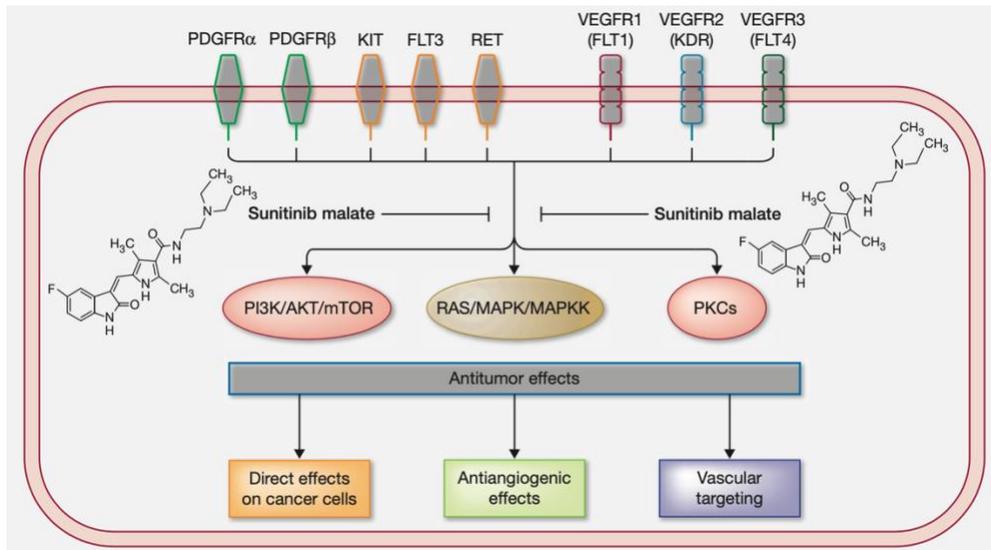


Figure 4: Des récepteurs spécifiques de la tyrosine kinase sont inhibés par le sunitinib. (Aparicio-Gallego et al., *Mol Cancer Ther*; 2011)

L'essai pivot de phase III a randomisé 750 patients non traités atteints de ccRCC métastatique pour recevoir soit du sunitinib (50 mg/jour, 4 semaines de traitement suivies de 2 semaines d'arrêt) soit de l'IFNα à une dose de 9 MU trois fois par semaine. La SSP médiane était significativement plus longue chez les patients assignés au traitement par sunitinib (11 mois contre 5 mois) (HR 0,42

(95% CI, 0,32–0,54 ; p < 0,001)). La réponse objective dans le bras sunitinib était de 31 %. Une activité claire en termes de SG n'a pas été observée (26,4 contre 21,8 mois ; HR 0,821 ; 95 % CI, 0,673–1,001 ; p = 0,051), probablement en raison du passage au bras expérimental des patients avec une maladie progressive. Les principaux effets secondaires observés dans le groupe sunitinib étaient l'hypertension, les vomissements, la diarrhée, le syndrome main-pied et la neutropénie.¹⁴⁷

Sur la base de ces résultats, le sunitinib a été approuvé par la FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2006 pour le traitement de première ligne du carcinome rénal à cellules claires métastatique. La dose standard est de 50 mg/jour, 4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de pause. De nombreuses études ultérieures ont principalement comparé les nouveaux traitements au sunitinib. Il a ensuite été approuvé dans le traitement des tumeurs neuroendocrines de bas grade et les GIST.

2.2.2. Pazopanib

Le pazopanib est un inhibiteur oral multicible de récepteurs à activité tyrosine kinases, ciblant les VEGFRs, PDGFR- α et - β , le récepteur du facteur de cellules souches (c-KIT), la kinase T-cell inductible par le récepteur de l'interleukine-2, la tyrosine kinase spécifique des lymphocytes (LCK), et le récepteur tyrosine kinase transmembranaire c-FMS. Dans une étude de phase III incluant 435 patients atteints de carcinome rénal à cellules claires métastatique, qu'ils soient prétraités ou naïfs de traitement, le pazopanib a montré une activité significative par rapport au placebo. La SSP était significativement plus longue, et l'ORR était significativement plus élevé avec le pazopanib par rapport au placebo dans la sous-population naïve de traitement. Les résultats ont révélé une SSP de 11,1 mois contre 2,8 mois chez les patients naïfs de traitement, et de 7,4 mois contre 4,2 mois chez les patients réfractaires aux cytokines, respectivement, pour le pazopanib par rapport au placebo. De plus, un ORR de 30% contre 3% a été observé dans le bras pazopanib par rapport au placebo.⁵⁴ Toutefois, aucune différence de SG n'a été observée entre les deux groupes.⁵³ Les effets secondaires courants du pazopanib comprenaient la diarrhée (52%), l'hypertension (40%), les changements de couleur des cheveux (38%) et les nausées (26%). Les toxicités notables de grade 3 étaient l'hépatotoxicité, indiquée par une élévation des niveaux d'alanine (30%) et d'aspartate (21%) transaminases.⁵⁴

En outre, l'essai de phase III COMPARZ a comparé le pazopanib et le sunitinib en tant qu'agents de première ligne. Les deux molécules ont montré des performances similaires. Le critère de non-infériorité concernant la SSP a été atteint (8,4 mois contre 9,5 mois dans les bras pazopanib et sunitinib, respectivement ; HR = 1,05 [IC à 95 %, 0,90–1,22]) et une SG similaire a été observée dans tous les groupes de risque IMCD. Une étude similaire, PISCES, a rapporté les résultats perçus par les patients concernant la tolérabilité et les préférences pour le pazopanib et le sunitinib. L'étude a démontré une activité équivalente, mais des profils de toxicité différents (hépatotoxicité et diarrhée pour le pazopanib ; fatigue et syndrome main-pied pour le sunitinib) ainsi qu'une meilleure qualité de vie (QoL) pour le traitement au pazopanib.^{55,148}

Le pazopanib est désormais également approuvé dans le traitement de 2^{ème} ligne des sarcomes des tissus mous avancés ou métastatiques.

2.2.3. Axitinib

L'axitinib est un ITK de deuxième génération, actif contre les récepteurs VEGFR 1, 2, et 3.¹⁴⁹ Ces récepteurs jouent un rôle clé dans la néo-angiogenèse, la croissance tumorale et la progression métastatique. Dans deux études de phase II, l'axitinib a montré une activité significative en tant que traitement de seconde ligne après INF α , interleukine 2 et sorafénib chez des patients atteints de ccRCC métastatique. Dans la première étude, menée chez des patients réfractaires aux cytokines, un ORR de 44,2 % a été observé. Le temps médian avant progression était de 15,7 mois, et la SG médiane était de 29,9 mois.¹⁵⁰ Dans la deuxième étude, réalisée chez des patients réfractaires au sorafénib, le taux de réponse objective était de 22,6 %, la SSP médiane de 7,4 mois et la SG médiane de 13,6 mois.¹⁵¹ Dans l'essai de phase III AXIS, l'axitinib a été comparé au sorafénib chez des patients atteints de ccRCC métastatique progressant après un traitement de première ligne avec sunitinib, des cytokines, du bevacizumab plus INF, ou du temsirolimus. L'essai a atteint son objectif principal, montrant que l'axitinib était supérieur au sorafénib en termes de SSP (6,7 mois contre 4,7 mois), sans différence de SG (20,1 mois contre 19,2 mois). Les effets secondaires rapportés incluaient l'anémie, l'hypothyroïdie, l'anorexie, des maux de tête, la toux, la protéinurie (21 %), la diarrhée, l'hypertension et la fatigue.⁷²

En avril 2019, la FDA a approuvé l'axitinib en combinaison avec le pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé ainsi que je l'ai décrit précédemment.

En mai 2019, la FDA a approuvé l'association axitinib/avelumab pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé. Les données issues de l'essai randomisé de phase III JAVELIN Renal 101, qui incluait des patients à risque favorable, intermédiaire ou élevé, ont soutenu l'approbation de cette thérapie combinée pour cette indication.^{47,48} Chez la population globale et les patients positifs pour PD-L1, ceux recevant l'axitinib/avelumab ont présenté une SSP significativement plus longue que ceux recevant le sunitinib. Ce bénéfice a été observé dans tous les groupes de risque. Concernant la SG, les données étaient immatures pour tous les groupes dans les analyses primaires et intermédiaires à 13 mois.^{47,48} Un suivi prolongé a montré que la médiane de la SG n'avait pas été atteinte dans le bras axitinib/avelumab contre 37,8 mois avec le sunitinib. La SSP médiane était significativement plus longue et l'ORR plus élevée avec la combinaison par rapport au sunitinib.⁴⁹ L'incidence des effets indésirables, de tout grade ou de grade 3 ou plus, était similaire entre les deux bras de traitement,⁴⁸ et aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté lors du suivi prolongé.⁴⁹

Il n'y a pas d'autre indication pour l'axitinib.

2.2.4. Cabozantinib

Dans l'essai CABOSUN de phase II, randomisé et en ouvert, des patients atteints de RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé ont reçu soit du cabozantinib, soit du sunitinib.⁵⁷ Les patients traités avec du cabozantinib ont présenté une SSP médiane significativement plus longue et un ORR plus élevé par rapport à ceux traités avec du sunitinib. Le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables (EIs) de tout grade ou de grade 3 ou 4 était similaire entre le cabozantinib et le sunitinib. Les EIs les plus fréquemment rapportés avec le cabozantinib incluaient la diarrhée, l'hypertension, la fatigue et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire.⁵⁷ De plus, le cabozantinib a amélioré le temps ajusté par la qualité sans symptômes de la maladie ni toxicité par rapport au sunitinib.¹⁵²

En janvier 2021, la FDA a approuvé l'utilisation du cabozantinib en combinaison avec le nivolumab pour le traitement de première ligne des patients atteints de RCC avancé ainsi que je l'ai décrit précédemment.

Le cabozantinib est approuvé dans le traitement des cancers de la thyroïde métastatiques, et le carcinome hépatocellulaire.

2.2.5. Lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible des VEGFR-1, -2 et -3 ; des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR)-1, -2, -3, et -4 ; du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes- α (PDGFR- α) ; de c-KIT ; et de RET.

En août 2021, la FDA a approuvé le lenvatinib en combinaison avec le pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints de RCC avancé. Les données de l'essai de phase III CLEAR, qui a inclus des patients à risque favorable, intermédiaire ou défavorable, ont soutenu l'approbation de cette thérapie combinée pour cette indication. Les patients ont reçu soit du lenvatinib/pembrolizumab, du lenvatinib/évérolimus, ou du sunitinib. Ceux recevant le traitement lenvatinib/pembrolizumab ont montré une SSP plus longue et un ORR plus élevé par rapport au groupe sunitinib, ce qui a été confirmé lors d'analyses de suivi.^{43,44,48} Après un suivi médian de 49 mois, la SG était favorable pour lenvatinib/pembrolizumab par rapport à sunitinib.⁴⁴ En revanche, la SG n'était pas significativement différente entre les groupes lenvatinib/évérolimus et sunitinib.⁴⁴ L'analyse finale a noté que 85 % des patients traités par lenvatinib plus pembrolizumab avaient des effets indésirables émergents liés au traitement (grade 3 ou supérieur), y compris l'hypertension et la diarrhée, contre 75 % des patients ayant reçu du sunitinib, conformément aux analyses de sécurité précédentes.⁴⁴

En mai 2016, la FDA a approuvé le lenvatinib en combinaison avec l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, pour le traitement du RCC avancé après un traitement anti-angiogénique préalable. Dans un essai de phase II randomisé, des patients atteints de ccRCC métastatique ou localement avancé, non résecable, ayant reçu une thérapie antiangiogénique antérieure, ont reçu soit la combinaison

lenvatinib/évérolimus, soit du lenvatinib en monothérapie, soit de l'évérolimus en monothérapie. La SSP et la SG médiane étaient significativement plus longues chez les patients recevant la combinaison lenvatinib/évérolimus par rapport à ceux recevant l'évérolimus seul.^{66,67} La diarrhée était l'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent chez les patients traités par lenvatinib/évérolimus.⁶⁶ Une étude prospective portant sur 55 patients atteints de ccRCC métastatique, lourdement prétraités par des ICI et des VEGFR-ITK, a montré une SSP médiane de 6,2 mois et une SG médiane de 12,2 mois avec la combinaison lenvatinib/évérolimus.⁶⁸

Le lenvatinib a un spectre beaucoup plus large d'indications thérapeutiques, à savoir le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant en relais de sels de platine, le cancer du foie avancé ou non résécable, le cancer thyroïdien localement avancé ou métastatique, traitement de 2ème intention.

2.2.6. Sorafénib

Le sorafénib tosilate est une petite molécule qui inhibe plusieurs isoformes de la kinase intracellulaire sérine/thréonine RAF, ainsi que d'autres récepteurs tyrosine kinases, dont VEGFR-1, -2 et -3 ; PDGFR- β ; FLT3 ; c-KIT ; et RET.¹⁵³⁻¹⁵⁷ Dans l'essai de phase III TARGET, le sorafénib (400 mg deux fois par jour) a été comparé à un placebo chez des patients atteints de ccRCC métastatique ayant déjà reçu au moins un traitement systémique. L'étude a été conçue avec la SG comme critère principal. La SG finale des patients traités par sorafénib n'était pas clairement supérieure à celle des patients sous placebo (17,8 vs. 15,2 mois ; HR = 0,88 ; p = 0,146). Cependant, la différence de survie est devenue pertinente dans une analyse ultérieure en censurant les patients sous placebo ayant bénéficié d'un cross-over (17,8 vs. 14,3 mois ; HR = 0,78 ; p = 0,029). L'ORR était de 12 % contre 2 %, et la SSP était de 9,8 mois contre 5,5 mois en faveur du traitement par sorafénib. Le syndrome main-pied, la fatigue et l'hypertension étaient les effets secondaires les plus significatifs du médicament.¹⁵⁸ L'essai INTORSECT a comparé le sorafénib au temsirolimus, un inhibiteur de mTOR, en tant que traitement de deuxième ligne dans le ccRCC métastatique. Le sorafénib s'est révélé supérieur en termes de SG (16,6 vs. 12,3 mois), bien qu'aucune différence significative n'ait été observée pour la SSP (4,2 vs. 3,9 mois).¹⁵⁹

Le sorafénib est également approuvé dans le traitement du cancer du foie avancé ou non résécable.

2.2.7. Regorafénib

Regorafénib est un inhibiteur oral de multi-kinases de type diphénylurée qui cible les kinases réceptrices angiogéniques (VEGFR1-3, TIE2), stromales (PDGFR- β , FGFR), et oncogéniques (KIT, RET et RAF). Le regorafénib est indiqué dans le cancer colorectal métastatique chez les patients préalablement traités ou non éligibles aux traitements disponibles, les tumeurs stromales gastro-intestinales non résecables ou métastatiques ayant progressé sous traitement par imatinib et sunitinib, ou en cas d'intolérance à ces molécules, et le carcinome hépatocellulaire ayant progressé sous traitement antérieur par sorafénib.

2.3. La toxicité des ITK antiangiogéniques

Critères terminologiques communs pour les événements indésirables

L'Institut national du cancer des National Institutes of Health a publié des définitions normalisées des EIs, connues sous le nom de critères terminologiques communs pour les événements indésirables (CTCAE), pour décrire la gravité de la toxicité organique chez les patients recevant une thérapie anticancéreuse (Tableau 3). Dans le cadre des CTCAE, un événement indésirable est défini comme toute anomalie clinique associée à l'utilisation d'une thérapie contre le cancer, sans qu'une relation causale soit requise. En général, la toxicité est classée comme légère (Grade 1), modérée (Grade 2), sévère (Grade 3), ou mettant en jeu le pronostic vital (Grade 4), avec des paramètres spécifiques en fonction du système organique concerné. Le décès (Grade 5) est utilisé pour désigner une toxicité mortelle survenant donc pendant le traitement et imputable au traitement.

Les toxicités principales des ITK antiangiogéniques sont : l'hypertension, le syndrome main-pied, la fatigue, et la toxicité haematologique. Nous les reverrons en détail plus avant dans le cadre des travaux de ma Thèse à proprement parler (leur incidence et la discussion sur les mécanismes d'action de ces toxicités). Le tableau 3 détaille les grades de ces toxicités les plus fréquentes.

Tableau 3: Critères terminologiques communs pour certains événements indésirables classiques des ITK antiangiogéniques (CTCAE)

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Insuffisance cardiaque	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP [peptide natriurique B]) ou à l'imagerie	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort minime : nécessite un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Hypertension	Pré-hypertension (PA systolique 120 - 139 mm Hg ou PA diastolique 80 - 89 mm Hg)	Hypertension niveau 1 (PA systolique 140 - 159 mm Hg ou PA diastolique 90 - 99 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant (≥ 24 h) ; augmentation symptomatique > 20 mm Hg (diastolique) ou $> 140/90$ mm Hg si valeurs précédentes dans la normale ; nécessitant une monothérapie Pédiatrie : PA supérieures aux valeurs limites hautes de façon répétée ou persistante (≥ 24 h) ; nécessitant une monothérapie	Hypertension niveau 2 (PA systolique ≥ 160 mm Hg ou PA diastolique ≥ 100 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; nécessitant un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit Pédiatrie : idem	Mise en jeu du pronostic vital (ex : hypertension maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive) ; nécessitant une prise en charge en urgence Pédiatrie : idem	Décès

Intervalle QT corrigé prolongé à l'électrocardiogramme	QTc = 450 - 480 ms	QTc = 481 - 500 ms	QTc \geq 501 ms sur au moins 2 ECG différents	QTc \geq 501 ou différence $>$ 60 ms par rapport à la valeur de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave	-
Anémie	Hémoglobine (Hb) $<$ LIN - 10,0 g/dL; $<$ LIN - 6,2 mmol/L; $<$ LIN - 100 g/L	Hb $<$ 10,0 - 8,0 g/dL; $<$ 6,2 - 4,9 mmol/L; $<$ 100 - 80g/L	Hb $<$ 8,0 - 6,5 g/dL; $<$ 4,9 - 4,0 mmol/L ; $<$ 80 - 65 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Neutrophiles diminués	$<$ LIN - 1500/mm ³ ; $<$ LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	$<$ 1500 - 1000/mm ³ ; $<$ 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	$<$ 1000 - 500/mm ³ ; $<$ 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	$<$ 500/mm ³ ; $<$ 0,5 x 10 ⁹ /L	-
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	-	-
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

			par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Hypothyroïdie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Protéinurie	Protéinurie à 1+ ; protéines urinaires < 1,0 g/24 h	Adultes : protéinurie à 2+ ; protéines urinaires entre 1,0 et 3,4 g/24 h ; enfants : rapport P/C urinaire (protéines/créatinine) 0,5 - 1,9	Adultes : protéines urinaires > 3,5 g/24 h ; enfants : rapport P/C urinaire > 1,9	-	-
Syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

2.4. L'anémie induite par la chimiothérapie

2.4.1. Étiologie de l'anémie associée au cancer et à la chimiothérapie myélosuppressive

Les causes de l'anémie chez les patients atteints de cancer sont souvent multifactorielles. L'anémie peut être attribuée à des comorbidités sous-jacentes telles que les saignements, l'hémolyse, les carences nutritionnelles, les maladies héréditaires, l'insuffisance rénale, les dysfonctionnements hormonaux, l'inflammation chronique, ou une combinaison de ces facteurs.^{160,161} Le cancer lui-même peut également entraîner ou aggraver l'anémie de plusieurs façons.¹⁶² Les cellules cancéreuses peuvent directement supprimer l'hématopoïèse par infiltration de la moelle osseuse. Elles peuvent également produire des cytokines qui entraînent une séquestration du fer, réduisant ainsi la production de globules rouges (GR) et pouvant raccourcir la durée de vie des GR. Un saignement chronique au niveau des sites tumoraux, dû à l'envahissement des vaisseaux sanguins, peut également aggraver l'anémie chez les patients atteints de cancer. Les effets indirects supplémentaires peuvent inclure des carences nutritionnelles causées par une perte d'appétit, une hémolyse par des anticorps à médiation immunitaire, ou des changements dans les paramètres de coagulation.¹⁶³⁻¹⁶⁵

De nombreux agents chimiothérapeutiques provoquent une myélosuppression, ce qui contribue à l'anémie.¹⁶⁵ Les agents chimiothérapeutiques induisent l'anémie en altérant directement l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, y compris la perturbation de la production des précurseurs des GR.¹⁶² De plus, les effets néphrotoxiques de certains agents cytotoxiques (par exemple, les agents à base de platine) peuvent entraîner une diminution de la production d'érythropoïétine par les reins.¹⁶² Les effets myélosuppresseurs de certains agents cytotoxiques ont tendance à s'accumuler au fil des cycles de thérapie répétés, entraînant une augmentation progressive du taux et de la gravité de l'anémie avec des cycles supplémentaires de chimiothérapie. Dans l'enquête européenne sur l'anémie liée au cancer (ECAS),¹⁶⁴ le taux d'anémie (niveau d'Hb <12 g/dL) est passé de 19,5 % au cycle 1 à 46,7 % au cycle 5. Une augmentation de la fraction des anémies de grade 2 à 3 a également été associée à un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie. Parmi les autres facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation du risque d'anémie induite par la chimiothérapie, figurent le niveau de nadir de l'Hb, le délai avant d'atteindre ce nadir (estimé approximativement à 2 semaines, bien que ce délai puisse varier), et si une mesure d'Hb est considérée comme étant pré- ou post-nadir.¹⁶²

2.4.2. Transfusion sanguine

Le seuil d'hémoglobine à partir duquel une transfusion est recommandée varie selon l'état de santé du patient, la durée de l'anémie, ainsi que la gravité des symptômes et leur tolérance.

En 2016, sur la base d'une revue systématique des essais contrôlés randomisés, l'AABB a publié des lignes directrices de pratique clinique évaluant les seuils d'Hb pour les transfusions de GR).¹⁶⁶ Les recommandations de l'AABB incluent : 1) utiliser un taux d'Hb de 7 g/dL comme seuil pour les patients adultes hospitalisés et hémodynamiquement stables ; 2) utiliser un taux d'Hb de 8 g/dL comme seuil pour les patients subissant une chirurgie orthopédique, une chirurgie cardiaque, ou ceux avec une maladie cardiovasculaire préexistante ; et 3) utiliser des unités de GR choisies à n'importe quel moment de leur période de validité, plutôt que de limiter les patients à la transfusion uniquement d'unités de GR fraîches. Cependant, il n'existe pas suffisamment de preuves pour fournir des recommandations spécifiques aux patients atteints de cancer.

Selon les directives de l'ESMO, chez les patients ayant un taux d'Hb inférieur à 7–8 g/dL et/ou des symptômes graves liés à l'anémie, même à des niveaux d'Hb plus élevés, et nécessitant une amélioration immédiate de l'Hb et des symptômes, l'administration immédiate de transfusions de GR est justifiée.¹⁶⁷ La gestion de l'anémie induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs solides ou de malignités hématologiques, telle qu'illustrée dans la figure 5.

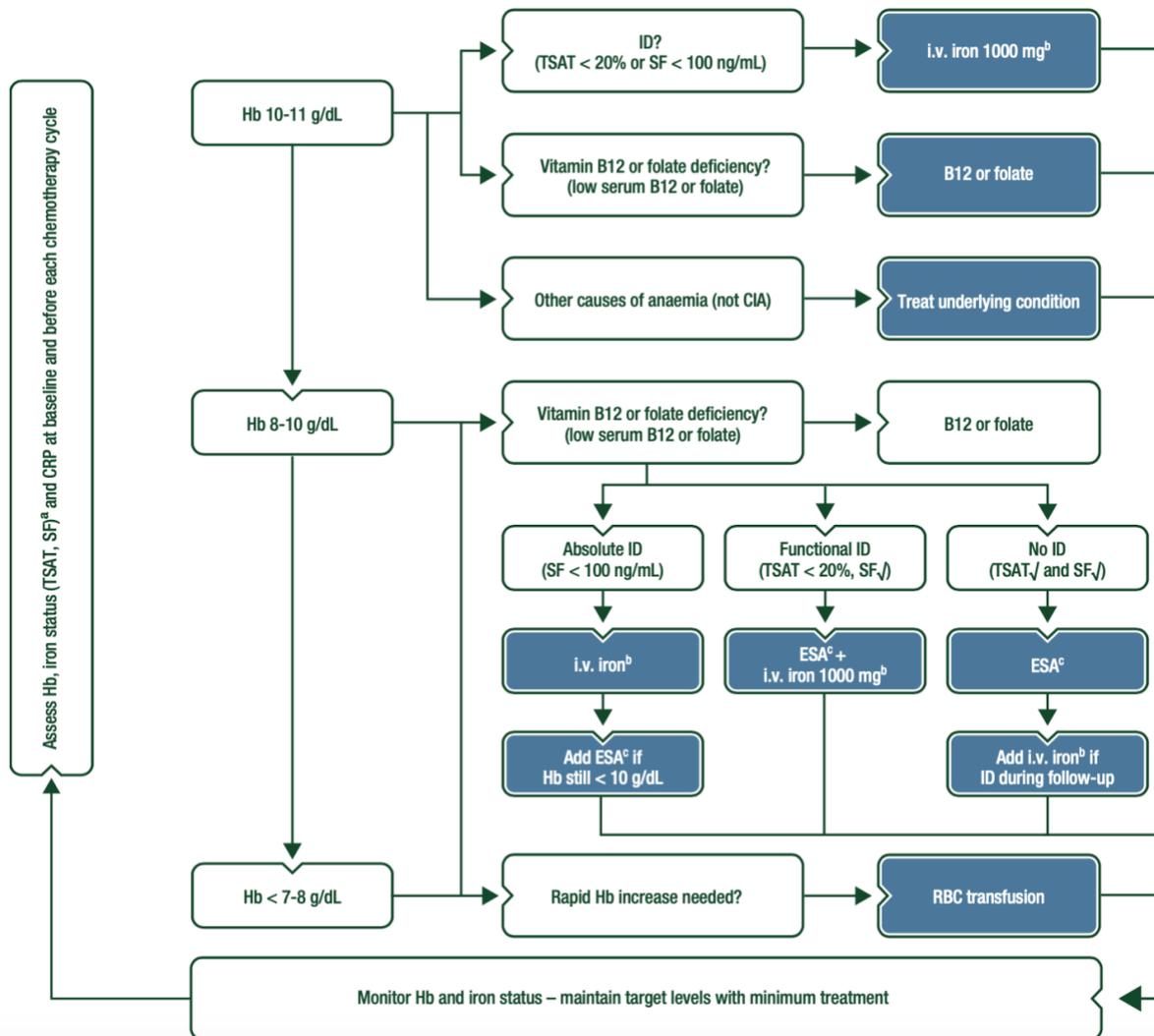


Figure 5: Gestion de l'anémie induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs solides ou de malignités hématologiques. (Aapro et al. Ann Oncol 2018).

√, normal ; CIA, anémie induite par la chimiothérapie ; CRP, protéine C-réactive ; ESA, agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb, hémoglobine ; ID, carence en fer ; i.v., intraveineux ; RBC, globule rouge ; SF, ferritine sérique ; TSAT, saturation de la transferrine.

2.4.3. Agents stimulant l'érythropoïèse

Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) ont montré qu'ils augmentaient les niveaux d'hémoglobine et réduisaient le besoin de transfusions de globules rouges chez les patients atteints

de cancer recevant une chimiothérapie,¹⁶⁸⁻¹⁷¹ et sont approuvés pour le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie (AIC) depuis 1993.¹⁷² Le tableau 4 détaille les différents ASE disponibles en France et posologies recommandées.

Tableau 4: Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées

Agents stimulants l'érythropoïèse	Dose initiale	Augmentation de dose si pas d'augmentation de l'Hb (1 g/dL à 4 sem)
Epoétine alfa	150 UI/kg x3/sem ou 450 UI/kg x1/sem	300 UI/kg x3/sem
Epoétine bêta	30000 UI /sem	60000 UI/sem
Epoiétine zêta	150 UI/kg x3/sem ou 450 UI/kg 1 fois/sem	300 UI/kg x2/sem
Epoiétine thêta	20000 UI x1/sem	40000 UI x1/sem A 8 sem : 60000 UI x1/sem
Darbepoétine alfa	2,25 µg/kg x1/sem ou 500 µg (6,75 µg/kg) x1/3 sem	Non recommandée

Directives de pratique clinique de l'ASCO/ASH : Selon les circonstances cliniques, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) peuvent être proposés aux patients souffrant d'anémie associée à la chimiothérapie, dont le traitement contre le cancer n'a pas d'objectif curatif et dont d'Hb a chuté en dessous de 10 g/dL. Avant de proposer un ASE, les cliniciens doivent effectuer un historique médical complet, un examen physique ainsi que des tests diagnostiques appropriés pour identifier les causes alternatives de l'anémie, autres que la chimiothérapie ou une malignité hématopoïétique sous-jacente. Ces causes doivent être traitées de manière adéquate avant d'envisager l'utilisation des ASE.¹⁷³

Avantages de la thérapie par ESA

Les principaux objectifs de la thérapie par ESA sont l'amélioration progressive des symptômes liés à l'anémie et éviter ainsi les transfusions. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, l'époétine alfa a augmenté les niveaux d'Hb (2,2 contre 0,5 g/dL ; P < 0,001) et réduit les besoins en transfusions (24,7 % contre 39,5 % ; P = 0,0057) chez les patients atteints d'anémie recevant

une chimiothérapie.¹⁷⁰ Dans une étude randomisée de phase III, les patients atteints de cancer du poumon avec une Hb <11 g/dL recevant une chimiothérapie et de la darbepoétine alfa ont eu besoin de moins de transfusions (27 % contre 52 % ; IC à 95 %, 14 %–36 % ; P < 0,001) que les patients recevant une chimiothérapie et un placebo.¹⁷¹ La capacité des ESA à réduire les transfusions était un critère d'évaluation utilisé dans une revue Cochrane qui a analysé 20102 patients recevant un traitement contre le cancer avec une thérapie ESA concomitante. Une diminution du RR pour la transfusion a été observée chez les patients recevant des ESA (RR, 0,65 ; IC à 95 %, 0,62–0,68).¹⁷⁴ Parmi les patients traités par ESA, 25% ont ensuite reçu une transfusion contre 39% dans le groupe non traité. Cela correspond à une réduction d'une unité de transfusion chez les patients traités par ESA. La première méta-analyse a révélé que davantage de patients atteints d'anémie cancéreuse réfractaire ayant reçu de la darbepoétine alfa plutôt qu'un placebo ont atteint une augmentation de l'Hb de >1 g/dL (HR à effets fixes, 2,07 ; IC à 95 %, 1,62–2,63) ou de >2 g/dL (HR, 2,91 ; IC à 95 %, 2,09–4,06) lorsque le traitement a été initié à une Hb ≤10 g/dL.¹⁷⁵ Les transfusions étaient également moins fréquentes chez les patients recevant de la darbepoétine alfa (HR, 0,58 ; IC à 95 %, 0,44–0,77).

Risques de la thérapie par ESA

Les toxicités associées aux ESA incluent une augmentation des événements thrombotiques, une possible diminution de la survie et un raccourcissement du temps jusqu'à la progression tumorale. Lors de la prise en compte des ESA, les risques associés à cette thérapie, y compris le potentiel de croissance tumorale, l'augmentation de la mortalité, les caillots sanguins et l'hypertension, doivent être discutés avec les patients.

Augmentation possible de la mortalité et progression tumorale

Les résultats de huit études randomisées ont montré individuellement une diminution de la survie globale et/ou du contrôle de la maladie locorégionale avec l'utilisation des ESA dans les cancers du sein, du col de l'utérus, de la tête et du cou, lymphoïdes, non-myéloïdes et des cancers du poumon à petites cellules.^{169,176–182} Des méta-analyses supplémentaires d'essais contrôlés randomisés ont confirmé des résultats de santé dégradés associés à l'utilisation des ESA lorsque les niveaux d'Hb visés étaient >12 g/dL. Les données de la Cochrane Database ont également

rapporté une mortalité accrue associée à l'utilisation des ESA chez les patients lorsque les niveaux d'Hb étaient >12 g/dL.¹⁷⁴

L'association entre l'augmentation de la mortalité et la thérapie par ESA a été débattue dans d'autres méta-analyses, y compris deux études ne montrant aucun effet statistiquement significatif des ESA sur la mortalité ou la progression de la maladie.^{183,184} Les essais de pharmacovigilance ont également rapporté aucun effet indésirable sur la survie des patients atteints d'anémie cancéreuse réfractaire recevant des ESA.^{185,186} Plusieurs essais prospectifs ont rapporté des résultats similaires. L'essai de phase III WSG-ARA, incluant 1234 patients atteints de cancer du sein à un stade précoce recevant une thérapie adjuvante par ESA, a évalué la survie comme critère principal.¹⁸⁷ Dans cette étude, aucun impact sur la survie sans événement (EFS) (darbepoétine alfa, 89,3 % *versus* sans darbepoétine alfa, 87,5 % ; Plog-rank = 0,55) ou la survie globale (darbepoétine alfa, 95,5 % *versus* sans darbepoétine alfa, 95,4 % ; Plog-rank = 0,77) n'a été observé avec l'utilisation des ESA. Dans l'essai AGO-ETC, incluant 1284 patients atteints de cancer du sein à haut risque, l'époétine alfa a entraîné une amélioration des niveaux d'Hb et une diminution des transfusions sans impact sur la survie sans rechute ou la survie globale.¹⁸⁸ De plus, les données provenant d'études randomisées ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité chez les patients recevant une chimiothérapie pour un cancer du poumon à petites cellules lorsque les ESA étaient administrés comme indiqué dans le label de prescription.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Une revue systématique a également montré aucun changement majeur dans la survie globale avec la thérapie par ESA chez les patients atteints de cancer.¹⁹²

Thromboembolie

Une augmentation des événements thromboemboliques, y compris les événements thromboemboliques veineux, est associée à la thérapie par ESA chez les patients atteints de cancer.^{174,193-}

¹⁹⁵ Dans une analyse des essais de phase III comparant les ESA au placebo pour le traitement de la CIA, le risque absolu d'évènements thrombo-emboliques veineux était de 7,5 % chez les patients traités par ESA contre 4,9 % dans le groupe contrôle.¹⁹⁴ De plus, un risque accru d'AVC a été associé à la darbepoétine alfa dans un essai clinique chez des patients atteints de maladie rénale chronique (CKD) (RR, 1,92 ; IC à 95 %, 1,38-2,68 ; risque absolu, 5 % contre 2,6 % dans le groupe placebo).¹⁹⁶ L'utilisation des ESA a également été associée à un risque significativement

accru d'AVC (OR, 1,83 ; IC à 95 %, 1,26–2,65) dans une étude cas-témoins rétrospective de patients présentant les trois conditions suivantes : anémie, CKD et cancer.¹⁹⁷ Il est important de noter que le potentiel thrombotique des ESA est indépendant des niveaux d'Hb.¹⁹⁸

Hypertension

Une revue Cochrane a rapporté un risque accru d'hypertension avec l'utilisation des ESA chez les patients atteints de cancer (RR, 1,30 ; IC à 95 %, 1,08–1,56).¹⁷⁴ Une revue systématique a également signalé un risque accru d'hypertension chez les patients atteints de cancer recevant des ESA.¹⁹²

II. DOMAINE DE RECHERCHE

1. Y a-t-il une différence dans la prévalence de la toxicité des différents inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer, ainsi que dans des sous-populations d'intérêt?

Depuis près de deux décennies, le ciblage de l'angiogenèse, une caractéristique essentielle du cancer,⁷⁵ est devenu une approche thérapeutique majeure pour le traitement de divers cancers avancés.^{56,199–202} À l'exception de quelques anticorps thérapeutiques, la majorité des médicaments anti-angiogéniques approuvés sont des ITKs, parmi lesquels le sorafénib a été le premier à être commercialisé en 2005 pour le traitement du cancer rénal métastatique.²⁰³ Depuis, sept ITK ont été approuvés dans diverses indications, dont six pour le traitement du ccRCC.²⁰⁴

Cependant, les toxicités fréquentes limitent leur utilisation, principalement les toxicités hématologiques, digestives, cardiovasculaires et cutanées.^{205,206} De plus, le profil de toxicité des différents agents anti-angiogéniques peut varier considérablement d'un patient à l'autre, et également d'un ITK à l'autre. Plusieurs paramètres pourraient expliquer ces différences, tels que l'âge du patient, la génétique de la population entraînant des variations pharmacocinétiques individuelles, le type de cancer, les interactions médicamenteuses avec d'autres traitements médicaux, en particulier les médicaments utilisés à domicile,^{207,208} et l'effet inhibiteur des différents ITKs. Les toxicités liées à la chimiothérapie sont plus fréquentes chez les personnes âgées²⁰⁹ et constituent donc une cause fréquente de sous-traitement. Bien qu'il existe des modèles prédictifs de la toxicité liée à la chimiothérapie basés sur des paramètres biologiques cliniques classiques,²¹⁰ il existe peu de données sur les ITKs anti-angiogéniques et les toxicités chez les personnes âgées atteintes de cancer. Les polymorphismes génétiques pourraient être responsables des différences pharmacocinétiques et des différences de réponse et de toxicité aux médicaments anticancéreux.²¹¹ Les populations asiatiques sont généralement plus sensibles aux toxicités médicamenteuses,²¹² mais on ne sait pas encore si cela est également vrai pour les ITK anti-angiogéniques. Étant donné que la plupart des ITK anti-angiogéniques ont des toxicités liées à la dose, des schémas alternatifs avec des doses plus faibles ont été développés, comme le schéma à 37,5 mg par jour avec le sunitinib pour le traitement des ccRCC métastatiques,²¹³ mais avec le risque d'une diminution de l'efficacité. Peu d'études ont comparé les ITK anti-angiogéniques afin de guider le choix d'un médicament par rapport à un autre en fonction d'un profil de toxicité

favorable. Parmi les patients atteints de ccRCC métastatiques, une étude originale en double aveugle a été menée pour déterminer la préférence des patients en ce qui concerne le traitement par sunitinib ou pazopanib.²¹⁴ Enfin, de nombreuses questions restent sans réponse concernant la toxicité des ITK anti-angiogéniques.

Dans le cadre de ma Thèse de sciences, j'ai effectué une méta-analyse pour évaluer plus efficacement la prévalence des toxicités des différents ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer, et dans des sous-populations d'intérêt.

Ce travail de recherche a fait l'objet d'une publication dont je suis premier auteur dans la revue Targeted Oncology.²¹⁵

1.1. Matériel et méthode

Stratégie de recherche et critères de sélection

Nous avons effectué cette revue systématique en suivant les méthodes décrites par le Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).²¹⁶

Stratégie de recherche and critères d'éligibilité

La méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) a été appliquée pour cette méta-analyse.²¹⁶ Pour la stratégie de recherche, nous avons appliqué la méthode suivante : en utilisant un algorithme ad hoc composé de termes issus à la fois de thésaurus et de texte libre, nous avons recherché des articles publiés jusqu'en novembre 2023 dans MEDLINE via PubMed et la bibliothèque Cochrane. De plus, les références contenues dans les articles et les revues pertinentes identifiées ont également été prises en compte afin d'éviter que des articles éligibles ne soient omis.

L'algorithme était le suivant : (« Angiogenesis inhibitors » [Mesh] OR « Anti-angiogenic drug ») AND (« Tyrosine kinase inhibitor » OR « Sunitinib » [Mesh] OR « Pazopanib » OR « Axitinib » OR « Sorafenib » OR « Regorafenib » OR « Axitinib » OR « Lenvatinib » OR « Cabozantinib » OR « Protein kinase inhibitors » [Mesh]).

Pour la sélection des études, nous avons appliqué les critères PICOS tels que détaillés dans le Tableau 5. Les études incluses dans cette méta-analyse répondaient aux critères d'inclusion

suivants : i) toutes les études étaient des essais cliniques de phase 2 ou 3, des registres prospectifs ou des essais de phase 4 ; ii) tous les patients diagnostiqués avec un cancer, quel que soit leur âge, ont été inclus dans notre méta-analyse ; iii) les patients avaient été traités par l'un des 7 inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques actuellement approuvés en monothérapie : sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafénib, regorafenib, cabozantinib, ou lenvatinib ; iv) les critères de jugement de l'étude étaient la prévalence des toxicités liées aux ITK. La toxicité a été évaluée à l'aide des Critères Terminologiques Commun pour les Événements Indésirables (CTCAE) de l'Institut National du Cancer, la version dépendant de l'année de publication de l'article. Lorsque plusieurs publications sur le même essai clinique ont été rencontrées, seul le rapport d'essai le plus récent ou le plus complet a été inclus. Les critères d'exclusion sont détaillés dans le Tableau 4 : en général, les études sur les associations médicamenteuses ou les traitements multimodaux utilisant également un ITK anti-angiogénique ont été exclues. Les études de phase I ont été exclues car nous nous sommes concentrés sur les schémas posologiques approuvés afin d'obtenir une meilleure image de la prévalence des toxicités observées en pratique quotidienne. Le modèle de diagramme de flux PRISMA utilisé dans cette étude est détaillé à la Figure 6.

Tableau 5: Critères d'éligibilité des publications selon les critères PICOS

Critère	Inclusion	Exclusion
Population	Patients atteints de tumeurs malignes	Pas de tumeurs malignes
Intervention	Monothérapie systémique utilisant des ITK anti-angiogéniques (sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, regorafenib, cabozantinib, lenvatinib)	ITK anti-angiogéniques combinés avec d'autres interventions Application ophtalmologique
Résultats	Toxicité	
Conception de l'étude	Essais cliniques de phase 2 ou 3, et études de registre prospectif/phase 4 avec résultats publiés en texte intégral	Études rétrospectives Essais de phase 1, essais précliniques Méta-analyses Méta-analyses Revue Rapports de conférence

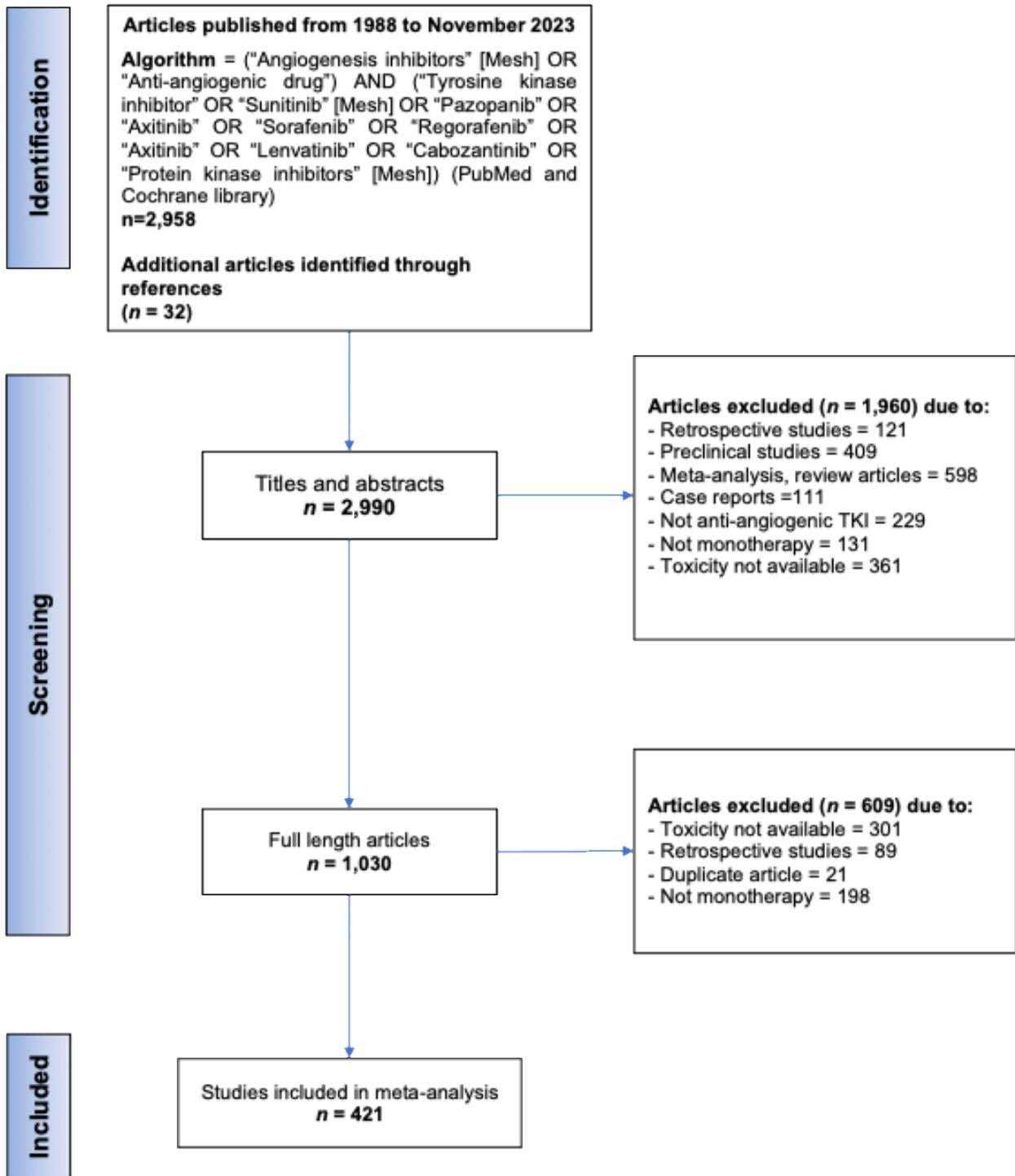


Figure 6: Diagramme de flux de la stratégie de recherche.

Le critère de jugement de l'étude était la prévalence des toxicités de grade 3 ou 4 liées aux ITK anti-angiogéniques. Les toxicités de grade 3 et 4 ont été définies comme le nombre de patients ayant présenté au moins un épisode de toute toxicité de grade 3 ou 4 liée à un ITK anti-angiogénique au cours de l'étude. Les données sur les toxicités de tous grades, le nombre de décès liés au traitement et les modifications du traitement (arrêt, interruption, réduction de dose) ont également été recueillies dans cette méta-analyse.

Sélection des études

Deux auteurs (VTN et DH) ont indépendamment examiné les articles récupérés, d'abord par les titres, ensuite par les résumés, et enfin par les textes complets. Un total de 421 publications pertinentes ont été identifiées.

Protocole et enregistrement

Le numéro d'enregistrement de l'étude PROSPERO CRD42023411946 a été obtenu le 7 avril 2023.

Évaluation de la qualité

La qualité des essais non randomisés et prospectifs a été évaluée à l'aide de l'Échelle de Newcastle-Ottawa (NOS), et la qualité des études a été classée comme bonne (≥ 7), moyenne (4–6), ou faible (0–3).²¹⁷

Analyse statistique

La prévalence des toxicités a été résumée sous forme de prévalence combinée avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) en utilisant la transformation double arcsinus de Freeman-Tukey. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique R (version 4.1.0 ; R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche ; <http://www.r-project.org>, consulté le 18 mai 2021). Tous les tests étaient bilatéraux et la signification statistique a été fixée à $P < 0,05$. Pour les caractéristiques des études, les variables catégorielles ont été résumées sous forme de nombres (%), et les variables continues ont été résumées sous forme de moyennes \pm écart type (ET) ou de médianes [Q1–Q3] selon le cas.

Sur la base des articles sélectionnés, et étant donné que nous nous attendions à une hétérogénéité entre les études, nous avons réalisé une méta-analyse avec des modèles à effets aléatoires (en utilisant le package “meta”) pour évaluer la prévalence des toxicités. Nous avons d'abord réalisé un diagramme en entonnoir pour détecter une asymétrie graphique. Statistiquement, l'asymétrie du

diagramme en entonnoir a été évaluée à l'aide du test de Peters, qui est approprié pour les méta-analyses de proportions simples. Nous avons abordé l'hétérogénéité des résultats de l'étude en utilisant l'indicateur I^2 et le test de Cochran Q. Des valeurs I^2 de 0 %, 25 %, 50 % et 75 % ont été considérées comme indiquant une absence, une faible, une modérée et une forte hétérogénéité, respectivement. Une valeur de $P \leq 0,05$ au test Q indiquait une hétérogénéité significative. Compte tenu de la variété des contextes évalués, nous avons anticipé la nécessité d'analyses en sous-groupes, mettant en œuvre une analyse de sensibilité en excluant les études au-delà de l'intervalle de confiance à 95 % du diagramme en entonnoir, selon les critères suivants : âge médian ou moyen (en années) à l'inclusion (<40 versus 40-64 versus 65-74 versus ≥ 75), le type d'ITK anti-angiogénique parmi les 7 ITK différents, le site du cancer (carcinome rénal versus carcinome hépatocellulaire versus cancer colorectal versus cancer de la thyroïde versus GISTs versus cancer du poumon versus autres), la ligne de traitement (première ligne versus deuxième ligne ou plus versus toute ligne de traitement), le taux de réponse globale (≤ 10 % versus >10 %), le taux de contrôle de la maladie (≤ 60 % versus >60 %), la durée médiane (en mois) du traitement par ITK (≤ 6 versus >6). Nous avons également mis en œuvre des analyses en sous-groupes post hoc selon la conception de l'étude (phase 2 versus phase 3 versus études de registre prospectif/phase 4), la date de publication (avant 2013 versus entre 2013 et 2017 versus après 2017), le nombre de patients inclus (<100 versus 100-199 versus ≥ 200), et les régions du monde (Asie seulement versus autres). Pour déchiffrer les facteurs pouvant expliquer l'hétérogénéité, nous avons ensuite réalisé une méta-régression multivariée avec un modèle à effets mixtes. Les facteurs (groupes d'étude) présentant des valeurs de P inférieures à 0,20 dans l'analyse univariée ont été considérés pour inclusion dans l'analyse multivariée. Un processus de sélection par étapes des valeurs P les plus élevées a été réalisé pour retenir le modèle multivarié final.

1.2. Résultats

L'algorithme de recherche a initialement identifié 2919 articles, et 32 articles supplémentaires trouvés dans les références des revues pertinentes ont également été pris en compte. Après un examen minutieux, 2531 articles ont été exclus, la plupart étant des revues systématiques ou des essais avec un résultat non pertinent. Finalement, 421 articles ont été retenus pour cette méta-analyse. À l'exception de 20 études (4,7 %), le NCI-CTCAE était connu, correspondant principalement aux versions 3.0 ou 4.0.

1.2.1. Caractéristiques des études et évaluation de la qualité

Ces 421 études éligibles ont concerné un total de 56895 patients atteints de cancer traités par monothérapie ITK anti-angiogénique. Le résumé des caractéristiques des patients et des études est présenté dans le Tableau 6. Il y avait 330 essais de phase 2, 74 essais de phase 3 et 17 études prospectives/phase 4, y compris 17 essais comparant deux ITK différents en monothérapie. Le ITK anti-angiogénique était le sorafénib dans 122 études (34,5 % des patients), le sunitinib dans 122 études (30,5 %), le régorafénib dans 43 études (10,7 %), le pazopanib dans 63 études (9,4 %), le cabozantinib dans 40 études (7,7 %), l'axitinib dans 32 études (4,3 %) et le lenvatinib dans 17 études (2,9 %). Les âges moyens/médians à l'inclusion variaient de 14 à 79 ans, mais 79,3 % des patients avaient moins de 65 ans et seulement 0,4 % des patients avaient un âge moyen/median à l'inclusion de ≥ 75 ans. Soixante-seize études concernaient uniquement des patients asiatiques, correspondant à un total de 5186 patients (9,1 %). Vingt-quatre types de cancer différents étaient concernés, principalement le RCC (41,9 % des patients), le carcinome hépatocellulaire (22,7 %), le cancer colorectal (8,3 %), les GIST (4,2 %) et le cancer de la thyroïde (4 %). Les patients ont tous reçu une monothérapie ITK anti-angiogénique en tant que traitement de première ligne ou lignes suivantes, avec une durée médiane du traitement allant d'un mois à 22,4 mois. Le taux de réponse global médian était de 9,3 % (IC à 95 % : 8,4-10,6 %) à travers les études, variant de 0 % à 73,1 %. Le taux de contrôle de la maladie médian (somme du taux de réponse global et de la maladie stable) était de 60,3 % (IC à 95 % : 56,5-64,5 %) à travers les études, variant de 3 % à 100 %. La qualité des études est détaillée dans le Tableau 7, notre méta-analyse incluant 162 études de bonne qualité (NOS ≥ 7 , 38,5 %) et 259 études de qualité acceptable ($4 \leq$ NOS ≤ 6 , 61,5 %).

Tableau 6: Résumé des caractéristiques des patients et des études

Characteristics	Number of studies	Number of patients	%
All studies	421	56,895	100
Study design			
Prospective registry/Phase 4	17	11,642	20.5
Phase 2	330	21,275	37.4
Phase 3	74	23,978	42.1
Mean/median age (year)			
< 40	14	475	0.8
40-64	303	44,679	79.5
65-74	93	10,829	19.3
≥ 75	5	228	0.4
Region			
Asia only	76	5,186	9.1
Other	345	51,709	90.9
Cancer type			
Renal cell carcinoma	107	23,821	41.9
Hepatocellular carcinoma	53	12,938	22.7
Colorectal cancer	19	4,704	8.3

GIST	18	2,413	4.2
Thyroid cancer	29	2,256	4.0
Lung cancer	29	1,910	3.4
Sarcoma	37	1,580	2.8
Gynecological cancers	17	1,334	2.3
Prostate cancer	11	1,276	2.2
Breast cancer	11	764	1.3
Multiple cancer types	4	591	1.0
Glioblastoma	12	499	0.9
Head and neck cancers	15	433	0.8
Biliary cancers	10	356	0.6
Neuroendocrine tumors	8	351	0.6
Esophageal-gastric cancers	6	322	0.6
Urological cancer	8	265	0.5
Hematologic cancers	8	260	0.5
Melanoma	5	230	0.4
Mesothelioma	4	190	0.3
Pancreatic cancers	4	139	0.2
Thymic cancers	3	101	0.2

Germ cell tumors	2	53	0.1
Others	4	109	0.2
<hr/>			
Type of anti-angiogenic TKI			
Sorafenib	127	19,650	34.5
Sunitinib	129	17,349	30.5
Regorafenib	44	6,104	10.7
Pazopanib	65	5,356	9.4
Cabozantinib	41	4,357	7.7
Axitinib	33	2,424	4.3
Lenvatinib	18	1,655	2.9
<hr/>			
Previous systemic treatment			
First-line	128	26,115	45.9
Second-line or subsequent	212	20,410	35.9
Any line of treatment	81	10,370	18.2
<hr/>			
NOS evaluation			
Good	162	34,200	60.1
Fair	259	22,695	39.9
<hr/>			

Abbreviation: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; NOS, Newcastle-Ottawa Scale.

Tableau 7: Caractéristiques des patients et de l'étude.

Author, year	Only Asian (Y/N)	NOS	study (2/3/P)	Patients	Cancer type	Drug	Prior systemic treatment (Y/N/mixed)	Mean/median age (y)	Median treatment duration (m)	CTCAE
Abou-Alfa et al, 2006	N	f	2	137	HCC	sorafenib	N	69	3.4	2.0
Demetri et al, 2006	N	g	3	207	GIST	sunitinib	Y	58.0	1.9	3.0
Motzer et al, 2006	N	f	2	106	RCC	sunitinib	Y	56.0	7.5	3.0
Motzer et al, 2006	N	f	2	63	RCC	sunitinib	Y	60.0	9.0	2.0
Ratain et al, 2006	N	g	2	202	RCC	sorafenib	mixed	58.0	7.3	2.0
Steinbild et al, 2007	N	f	2	55	Prostate cancer	sorafenib	Y	70.0	2.0	3.0
Elser et al, 2007	N	f	2	27	Head and neck cancer	sorafenib	mixed	53.0	2.0	3.0
Akaza et al, 2007	Y	g	2	129	RCC	sorafenib	Y	63	7.0	3.0
Escudier et al, 2007	N	g	3	451	RCC	sorafenib	Y	58.0	5.8	3.0
Motzer et al, 2007	N	g	3	375	RCC	sunitinib	N	62.0	6.0	3.0

Rixe et al, 2007	N	f	2	51	RCC	axitinib	Y	59.0	9.4	3.0
Saltz et al, 2007	N	f	2	82	Colorectal cancer	sunitinib	Y	57.0	2.5	3.0
Socinski et al, 2008	N	f	2	63	NSCLC	sunitinib	Y	60.0	2.8	3.0
Burstein et al, 2008	N	f	2	64	Breast cancer	sunitinib	Y	52	2.0	3.0
Chi et al, 2008	N	f	2	28	Prostate cancer	sorafenib	N	67.0	2.0	3.0
Cohen et al, 2008	N	f	2	60	Thyroid cancer	axitinib	mixed	59.0	4.8	3.0
Dahut et al, 2008	N	f	2	22	Prostate cancer	sorafenib	Y	63.9	1.8	3.0
Gupta-Abramson et al, 2008	N	f	2	30	Thyroid cancer	sorafenib	mixed	63.0	6.8	3.0
Llovet et al, 2008	N	g	3	299	HCC	sorafenib	N	64.9	5.3	3.0
Sleijfer et al, 2009	N	f	2	142	sarcoma	pazopanib	Y	51.4	3.1	3.0
Yau et al, 2009	N	f	2	51	HCC	sorafenib	Y	56.0	3.0	-
Bianchi et al, 2009	N	f	2	54	Breast cancer	sorafenib	Y	56	2.0	3.0

Blumenschein et al, 2009	N	f	2	52	NSCLC	sorafenib	Y	60	2.3	3.0
Cheng A-L et al, 2009	Y	g	3	150	HCC	sorafenib	N	51.0	2.8	3.0
Di Lorenzo et al, 2009	N	f	2	52	RCC	sorafenib	Y	60.0	4.0	3.0
Escudier et al, 2009	N	f	2	107	RCC	sunitinib	Y	59.0	8.3	3.0
Escuder et al, 2009	N	g	2	97	RCC	sorafenib	N	62.0	6.0	3.0
Faivre et al, 2009	N	f	2	37	HCC	sunitinib	N	61.0	2.0	3.0
George et al, 2009	N	f	2	51	GIST	sunitinib	mixed	52.0		3.0
Gore et al, 2009	N	f	P	4371	RCC	sunitinib	N	59.0	5.0	3.0
Hensley et al, 2009	N	f	2	23	sarcoma	cabozantinib	Y	56.0	1.5	3.0
Kloos et al, 2009	N	f	2	56	Thyroid cancer	sorafenib	mixed	61.0	10.0	3.0
Maki et al, 2009	N	f	2	144	sarcoma	sorafenib	mixed	55.0	3.0	3.0
Michaelson et al, 2009	N	f	2	34	Prostate cancer	sunitinib	Y	65-71	2.0	-

Moreno-Aspitia et al, 2009	N	f	2	23	Breast cancer	sorafenib	Y	54.0	2.0	-
Novello et al, 2009	N	f	2	47	NSCLC	sunitinib	Y	60.0	3.0	3.0
Rini et al, 2009	N	f	2	62	RCC	axitinib	Y	60.0	6.2	3.0
Schiller et al, 2009	N	f	2	32	NSCLC	axitinib	Y	66.5	3.5	3.0
Sonpavde et al, 2010	N	f	2	36	Prostate cancer	sunitinib	Y	69.5	3.0	3.0
Taylor et al 2010	N	f	2	21	Breast cancer	pazopanib	Y	56.0	3.0	3.0
Tomita et al, 2010	Y	f	2	51	RCC	sunitinib	mixed	56.6	7.0	3.0
Uemura et al, 2010	Y	f	2	51		sunitinib	Y	60.0	7.0	3.0
Wildiers et al, 2010	N	g	2	36	Breast cancer	sunitinib	Y	58.0	2.8	3.0
Williamson et al, 2010	N	f	2	41	Head and neck cancer	sorafenib	N	63.5	4.0	3.0
Altorki et al, 2010	N	f	2	35	NSCLC	pazopanib	N	64	0.5	3.0
Apostolidou et al, 2010	N	f	2	14	cancer	sunitinib	mixed	64	5.2	3.0

Barrios et al, 2010	N	g	3	238	Breast cancer	sunitinib	mixed	53	2.0	3.0
Bellmunt et al, 2010	N	f	2	26	RCC	sorafenib	mixed	66.5	7.5	3.0
Bengala et al, 2010	N	f	2	46	Biliary cancer	sorafenib	mixed	66	2.3	2.0
Bible et al, 2010	N	f	2	37	Thyroid cancer	pazopanib	Y	63	12.0	3.0
Carr et al, 2010	N	f	2	35	Thyroid cancer	sunitinib	Y	61.0	12.8	3.0
Choong et al, 2010	N	f	2	22	Head and neck cancer	sunitinib	Y	55-60	2.4	3.0
Dubey et al, 2010	N	f	2	50	mesothelioma	sorafenib	mixed	69.0	3.0	3.0
Feldman et al, 2010	N	f	2	10	germ cell tumors	sunitinib	Y	33.0	1.7	3.0
Fiedlander et al, 2010	N	f	2	36	Ovarian cancer	pazopanib	Y	59.9	1.9	3.0
Fountzilias et al, 2010	N	f	2	17	Head and neck cancer	sunitinib	N	61.0	3.0	3.0
Gallagher et al, 2010	N	g	2	77	Urologic cancer	sunitinib	Y	64.0	2.4	3.0
Garcia et al, 2010	N	f	2	47	RCC	sorafenib	Y	64.0	3.0	3.0
Gitlitz et al, 2010	N	f	2	82	SCLC	sorafenib	Y	63.0	2.1	3.0
Hellenthal et al, 2010	N	f	P	20	RCC	sunitinib	N	60.0	3.0	3.0

Hutson et al, 2010	N	f	2	225	RCC	pazopanib	mixed	59.8	8.3	3.0
Iwamoto et al, 2010	N	f	2	35	glioblastoma	pazopanib	Y	53.0	3.0	3.0
Jonasch et al, 2010	N	g	2	40	RCC	sorafenib	N	62.4	6.0	-
Koeberle et al, 2010	N	f	2	45	HCC	sunitinib	N	63.0	2.9	3.0
Lam et al, 2010	N	f	2	21	Thyroid cancer	sorafenib	mixed		15.0	3.0
Machiels et al, 2010	N	f	2	38	Head and neck cancer	sunitinib	Y	57.0	1.8	3.0
Nimeiri et al, 2010	N	f	2	56	uterine	sorafenib	Y	65.0	2.5	3.0
O'Reilly et al, 2010	N	f	2	77	pancreatic	sunitinib	Y	65.0	1.5	3.0
Safarinejad et al, 2010	N	f	2	64	Prostate cancer	sorafenib	N	69.0	2.9	3.0
Shanafelt et al, 2010	N	g	2	18	CLL	sunitinib	Y	67.5	2.0	3.0
Shirao et al, 2010	Y	f	2	30	GIST	sunitinib	Y	56.0	6.0	2.0
Sridhar et al, 2011	N	f	2	17	Urologic cancer	sorafenib	N	67.0	1.9	3.0
Ahmed et al, 2011	N	f	2	34	Thyroid cancer	sorafenib	mixed	55	16.5	3.0
Bang et al, 2011	N	f	2	78	gastric	sunitinib	Y	56	1.6	3.0

Beck et al, 2011	N	f	P	1150	RCC	sorafenib	mixed	62	6.6	3.0
Biagi et al, 2011	N	f	2	30	Ovarian cancer	sunitinib	Y	57	4.0	-
Bodnar et al, 2011	N	f	2	11	Ovarian cancer	sorafenib	Y	58	2.0	3.0
Buckstein et al, 2011	N	f	2	17	lymphoma	sunitinib	Y	65	2.0	3.0
Faivre et al, 2011	N	g	3	86	Neuroendocrine tumor	sunitinib	N	56.0	4.6	3.0
Fruehauf et al, 2011	N	f	2	32	melanoma	axitinib	mixed	65.0	3.8	3.0
Gervais et al, 2011	N	f	2	66	NSCLC	sunitinib	Y	60.0	4.0	3.0
Kudo et al, 2011	Y	g	3	229	HCC	sorafenib	Y	69.0	4.3	3.0
Mahmood et al, 2011	N	f	2	48	sarcoma	sunitinib	Y		3.0	3.0
Mancuso et al, 2011	N	f	2	19	RCC	sorafenib	Y	62.0	9.0	3.0
Moehler et al, 2011	N	f	2	52	gastric	sunitinib	Y	59.0	1.5	3.0
Novello et al, 2011	N	f	2	64	NSCLC	sunitinib	Y	61.0	2.0	3.0
Pacey et al, 2011	N	f	2	26	sarcoma	sorafenib	Y	55.0	3.1	2.0
Powles et al, 2011	N	f	2	52	RCC	sunitinib	N	60.5	3.5	-

Procopio et al, 2011	N	g	2	62	RCC	sorafenib	N	62.0	1.0	3.0
Rini et al, 2011	N	g	3	723	RCC	axitinib vs sorafenib	N	61.0	6.4 (A) vs 5.0 (S)	3.0
Schneider et al, 2011	N	f	2	16	SCLC	sunitinib	Y	66.0	1.0	3.0
Tannir et al, 2012	N	f	2	57	RCC	sunitinib	Y	57.0	2.7	3.0
Wakelee et al, 2012	N	f	2	333	NSCLC	sorafenib	Y	64.0	2.0	3.0
Ward et al, 2012	N	g	2	18	Prostate cancer	pazopanib	N			3.0
Yardley et al, 2012	Y	f	2	83	Breast cancer	sunitinib	N	58.0	2.2	3.0
Van der Graaf et al, 2012	N	g	3	246	HCC	pazopanib	Y	56.7	4.1	3.0
Barrios et al, 2012	N	f	2	119	RCC	sunitinib	N	57.5	6.0	3.0
Baumann et al, 2012	N	g	2	73	Ovarian cancer	sunitinib	Y	58.8	4.8	3.0
Bible et al, 2012	N	f	2	15	Thyroid cancer	pazopanib	mixed	66	2.0	3.0
Chau et al, 2012	N	f	2	14	Salivary cancer	sunitinib	mixed	60.0	7.2	3.0

Eisen et al, 2012	N	f	2	49	RCC	regorafenib	N	62.0	11.0	3.0
El-Khoueiry et al, 2012	N	g	2	31	Biliary cancer	sorafenib	N	57.0	2.0	-
El-Khoueiry et al, 2012	N	g	2	15	pancreatic	sorafenib	N	66.0	2.0	3.0
George et al, 2012	N	f	2	33	GIST	regorafenib	Y	56.0	8.0	4.0
Grignani et al, 2012	N	f	2	35	sarcoma	sorafenib	Y	21.0	4.4	3.0
Guidetti et al, 2012	N	f	2	30	lymphoma	sorafenib	Y	61.0	4.0	3.0
Ho Yi et al, 2012	Y	f	2	56	Biliary cancer	sunitinib	Y	55.0	1.7	3.0
Kroiss et al, 2012	N	f	2	39	adrenocortical carcinoma	sunitinib	Y	51.4	2.7	3.0
Lee et al, 2012	Y	f	2	31	RCC	sunitinib	N	53.0	6.0	3.0
Mehren et al, 2012	N	f	2	37	sarcoma	sorafenib	mixed	62.7	3.0	3.0
Molina et al, 2012	N	f	2	23	RCC	sunitinib	N	55.0	5.5	3.0
Motzer et al, 2012	N	g	2	292	RCC	sunitinib	N	61-64	5.0-6.0	3.0

Necchi et al, 2012	N	f	2	41	Urologic cancer	pazopanib	Y	67.0	2.6	4.03
Nowak et al, 2012	N	f	2	53	mesothelioma	sunitinib	Y	66.0	3.0	3.0
Pan et al, 2012	N	f	2	30	glioma	sunitinib	Y	52.0	1.4	3.0
Park et al, 2012	Y	f	2	31	GIST	sorafenib	Y	59.0	5.7	3.0
Ray-Coquard et al, 2012	N	f	2	39	angiosarcoma	sorafenib	mixed	55-65	1.9	4.0
Schneider et al, 2012	N	f	2	31	Thyroid cancer	sorafenib	Y	64.0	15.0	3.0
Smith et al, 2013	N	f	2	171	Prostate cancer	cabozantinib	Y	68.0	4.2	-
Sternberg et al, 2013	N	g	3	290	RCC	pazopanib	mixed	59.0	7.4	3.0
Thomson et al, 2013	N	f	2	23	Salivary cancer	sorafenib	mixed	51.0	11.8	3.0
Zhao et al, 2013	N	g	P	43	RCC	sorafenib vs sunitinib	Y	52-57	13.0	3.0
Abdel-Rahman et al, 2013	N	f	2	26	HCC	sorafenib	Y	53.5	4.0	3.0
Ahn et al, 2013	Y	g	2	37	neuroendocrine tumor	pazopanib	mixed	55	9.1	4.0

Barone et al, 2013	N	f	2	34	HCC	sunitinib	N	68	3.0	3.0
Bruix et al, 2013	N	f	2	36	HCC	regorafenib	Y	61	4.9	3.0
Brunocilla et al, 2013	N	f	P	36	HCC	sorafenib	N	67.4	2.7	3.0
Campos et al, 2013	N	f	2	36	Ovarian cancer	sunitinib	Y	61	2.5	3.0
Cheng A-L et al, 2013	N	g	3	1074	HCC	sunitinib	N	59.0	4.1	3.0
Chevreau et al, 2013	N	f	2	17	RCC	sunitinib	N	62.0	2.3	3.0
Chevreau et al, 2013	N	f	2	15	hemangio endothelioma	sorafenib	mixed	57.0	4.1	3.0
Curigliano et al, 2013	N	g	2	113	Breast cancer	sunitinib	Y	52.0	1.8	3.0
Demetri et al, 2013	N	g	3	133	GIST	regorafenib	Y	60.0	5.7	4.0
Dingemans et al, 2013	N	f	2	57	NSCLC	sorafenib	Y	58.5	2.3	3.0
Elisei et al, 2013	N	g	3	214	Thyroid cancer	cabozantinib	Y	55.0	6.8	3.0
Greenwald et al, 2013	N	f	2	14	lymphoma	sorafenib	Y	69.5	3.0	3.0
Grivas et al, 2013	N	g	2	26	Urologic cancer	sunitinib	Y	69.0	2.4	3.0

Grothey et al, 2013	N	g	3	505	Colorectal cancer	regorafenib	Y	61.0	2.8	3.0
Hainsworth et al, 2013	N	f	2	55	RCC	pazopanib	Y	60.0	6.0	3.0
Han et al, 2013	Y	f	2	24	SCLC	sunitinib	Y	65.0	1.7	3.0
Herzog et al, 2013	N	f	2	123	Ovarian cancer	sorafenib	Y	56.9	4.4	3.0
Hutson et al, 2013	N	g	2	252	RCC	sorafenib	Y	61.0	3.6	3.0
Hutson et al, 2013	N	g	3	288	RCC	axitinib vs sorafenib	N	58.0	10.1 (A) vs 6.5 (S)	3.0
Johnson et al, 2013	N	g	3	575	HCC	sorafenib	N	60.0	4.1	3.0
Papa et al, 2013	N	f	2	53	mesothelioma	sorafenib	Y	66.0	4.0	3.0
Pili et al, 2013	N	f	2	18	Urologic cancer	pazopanib	Y	65.6	1.9	3.0
Pressiani et al, 2013	N	f	P	297	HCC	sorafenib	N	68.0	3.3	3.0
Reni et al, 2013	N	g	2	27	pancreatic	sunitinib	Y	61.0	3.0	3.0
Reynolds et al, 2013	N	f	2	63	NSCLC	sunitinib	N	78.4	3.0	3.0
Rimassa et al, 2013	N	g	2	101	HCC	sorafenib	mixed	68.0	3.6	-

Santoro et al, 2013	N	f	2	100	sarcoma	sorafenib	Y	54.0	2.8	3.0
Savvides et al, 2013	N	f	2	20	Thyroid cancer	sorafenib	mixed	59.0	1.9	3.0
Smith et al, 2014	N	g	2	144	Prostate cancer	cabozantinib	N	66.0	4.4	3.0
Sternberg et al, 2014	N	f	3	80	RCC	pazopanib	N	65.0	9.7	3.0
Wang et al, 2014	Y	f	2	41	RCC	sorafenib	Y	53.0	7.0	3.0
Weiss et al, 2014	N	f	2	15	NSCLC	pazopanib	Y	61.0	2.7	-
Zhou et al, 2014	Y	f	2	64	NSCLC	sorafenib	Y	58.7	3.7	3.0
Andreas d Bois et al, 2014	N	g	3	477	Ovarian cancer	pazopanib	Y	56	8.9	4.0
Balana et al, 2014	N	f	2	12	glioblastoma	sunitinib	N	65	1.8	3.0
Bible et al, 2014	N	f	2	35	Thyroid cancer	pazopanib	Y	60	8.0	3.0
Brose et al, 2014	N	g	2	207	Thyroid cancer	sorafenib	Y	63	10.6	3.0
Campos et al, 2014	N	f	2	19	sarcoma	pazopanib	Y	69	2.0	4.0

Castonguay et al, 2014	N	f	2	34	Endometrial cancer	sunitinib	Y	65.0	3.0	3.0
Escudier et al, 2014	N	g	3	301	RCC	sunitinib vs pazopanib	N	63.0	5.0	4.0
Eto et al, 2014	Y	f	2	64	RCC	axitinib	Y	63.0	14.2	3.0
Ganjoo et al, 2014	N	f	2	25	GIST	pazopanib	Y	59.0	2.0	4.0
Heist et al, 2014	N	g	2	47	NSCLC	sunitinib	Y	63.0	3.3	4.0
Hutterer et al, 2014	N	f	2	40	glioblastoma	sunitinib	Y	58.0	2.2	3.0
Jo et al, 2014	Y	f	2	19	fibromatosis	sunitinib	Y	30.0	5.8	3.0
Kang et al, 2021	Y	g	2	30	Salivary cancer	axitinib	mixed	57.0	10.8	4.03
Karam et al, 2014	N	f	2	24	RCC	axitinib	N	60.0	3.0	4.0
Locati et al, 2014	N	f	2	52	Thyroid cancer	axitinib	mixed	57.5	12.9	3.0
Motzer et al, 2014	N	g	3	286	RCC	sorafenib	Y	62.0	3.7	4.03
Schwandt et al, 2014	N	g	2	14	Ovarian cancer	sorafenib	Y	62.0	5.6	3.0

Eichelberg et al 2015	N	g	3	532	RCC	sorafenib vs sunitinib	mixed	65.0	13.4 (S) vs 18.0 (S)	3.0
Srkalovic et al, 2015	N	f	2	18	myeloma	sorafenib	Y	54.8	1.5	3.0
Sternberg et al, 2015	N	f	P	521	RCC	sunitinib	mixed	61.0	7.5	3.0
Swecicki et al, 2015	N	f	2	30	Head and neck cancer	axitinib	mixed	62.0	3.5	3.0
Tae Kim et al, 2015	Y	f	P	32	Colorectal cancer	regorafenib	Y	57.0	4.2	3.0
Tan et al, 2015	Y	g	P	160	RCC	sunitinib	mixed	55-58	6.7-7.9	4.0
Thomas et al, 2015	N	f	2	40	thymic	sunitinib	Y	57.5	6.1	4.0
Wu et al, 2015	N	f	2	25	Gastroesophageal cancers	sunitinib	N	61.0	1.7	3.0
Xie et al, 2015	N	f	2	85	RCC	pazopanib	Y	63.0	4.6	3.0
Zhu et al, 2015	Y	g	3	358	HCC	sorafenib	N	61.0	4.1	3.0
Ahluwalia et al, 2015	N	f	2	14	brain metastasis	sunitinib	N	59	4.8	-
Bompas et al, 2015	N	f	2	27	Chordoma	sorafenib	mixed	64	4.6	3.0

Bruix et al, 2015	N	g	3	559	HCC	sorafenib	N	58	12.5	3.0
Bunchbinder et al, 2015	N	f	2	52	melanoma	sunitinib	mixed		3.1	3.0
Cainap et al, 2015	N	g	3	521	HCC	sorafenib	N	60	4.0	4.0
Choueiri et al, 2015	N	g	3	331	RCC	cabozantinib	Y	63.0	7.6	4.0
Eisen et al, 2006	N	f	2	37	melanoma	sorafenib	mixed	53.0	2.8	2.0
Eisen et al, 2015	N	g	2	64	RCC	sunitinib	N	62.0	8.4	3.0
Grande et al, 2015	N	f	2	44	Neuroendocrine tumor	pazopanib	Y	60.2	8.0	4.0
Janjigian et al, 2015	N	f	2	34	Esophageal cancer	sorafenib	Y	61.0	3.6	3.0
Kaley et al, 2015	N	f	2	50	meningioma	sunitinib	Y	48-61	5.2	3.0
Kang et al, 2015	N	g	2	133	HCC	axitinib	Y	61.0	3.7	3.0
Kiyota et al, 2015	Y	g	3	30	Thyroid cancer	lenvatinib	Y	65.5	14.3	4.0
Komatsu et al, 2015	Y	g	2	12	GIST	regorafenib	Y	58.0	5.7	4.0
Lee et al, 2015	Y	g	2	74	RCC	sunitinib	N	57-60	6.0-7.2	3.0

Li et al, 2015	Y	g	3	136	Colorectal cancer	regorafenib	Y	57.5	2.4	4.0
McManara et al, 2015	N	f	2	30	HCC	axitinib	Y	64.0	4.0	4.03
O'Brien et al, 2015	N	g	3	50	NSCLC	pazopanib	Y	64.2	3.7	4.0
Paz-Ares et al, 2015	N	g	3	346	NSCLC	sorafenib	Y	59.0	3.0	3.0
Qin et al, 2015	Y	g	3	204	RCC	axitinib vs sorafenib	Y	56.0	9.1 (A) vs 7 (S)	3.0
Ravaud et al, 2015	N	f	2	61	RCC	sunitinib	Y	64.0	6.0	3.0
Reichardt et al, 2015	N	f	P	1124	GIST	sunitinib	Y	59.0	7.0	3.0
Rini et al, 2015	N	f	2	25	RCC	pazopanib	N	64.0	4.0	4.0
Schlumberger et al, 2015	N	g	3	261	Thyroid cancer	lenvatinib	Y	64.0	13.8	4.0
Smith et al, 2016	N	g	3	682	Prostate cancer	cabozantinib	Y	69.5	5.0	4.0
Strosberg et al, 2016	N	f	2	30	Neuroendocrine tumor	axitinib	Y	64.0	9.0	4.0
Tannir et al, 2016	N	g	2	33	RCC	sunitinib	N	60.0	6.1	3.0

Tolaney et al, 2016	N	g	2	45	Breast cancer	cabozantinib	Y	56.0	3.1	3.0
Wetmore et al, 2016	N	f	2	29	Glioma and ependymoma	sunitinib	Y	13.4	2.0	4.0
Abdelraouf et al, 2016	N	f	2	9	SCLC	sunitinib	mixed	65	1.9	-
Armstrong et al, 2016	N	g	2	51	RCC	sunitinib	N	59	5.1	4.0
Bikas et al, 2016	N	f	2	23	Thyroid cancer	sunitinib	Y	61	9.0	3.0
Cheng et al, 2016	Y	g	2	83	HCC	sorafenib	N	56.0	3.2	4.03
Ciuleanu et al, 2016	N	g	2	51	HCC	sorafenib	mixed	64.0	4.4	4.0
Drilon et al, 2016	N	f	2	26	NSCLC	cabozantinib	mixed	59.0	4.7	4.0
Duerinck et al, 2016	N	g	2	22	glioblastoma	axitinib	mixed	53.0	3.5	4.03
Haas et al, 2016	N	g	3	1296	RCC	sunitinib vs sorafenib	N	56.0	9.0	3.0
Hainsworth et al, 2016	N	g	2	36	RCC	sunitinib	Y	66.0	7.5	3.0
Ho et al, 2016	N	f	2	33	Salivary cancer	axitinib	mixed	56.0	5.7	4.0

Ikeda et al, 2016	Y	g	2	41	HCC	sorafenib	N	64.0	2.9	3.0
Pavlakakis et al, 2016	N	g	2	97	gastric	regorafenib	Y	63.0	1.8	4.0
Kim et al, 2016	Y	f	P	14	RCC	sunitinib	N	63.0	5.1	4.0
Koeberle et al, 2016	N	g	2	46	HCC	sorafenib	N	65.0	3.9	3.0
Kudo et al, 2016	Y	g	P	3199	HCC	sorafenib	mixed	54-79	3.2-5.8	3.0
Lalami et al, 2016	N	f	2	23	Head and neck cancer	sorafenib	Y	62.0	3.4	3.0
Locati et al, 2016	N	f	2	37	Salivary cancer	sorafenib	mixed	50.0	5.0	3.0
Mir et al, 2016	N	g	2	89	sarcoma	regorafenib	Y	46-60	2.0	4.03
Mir et al, 2016	N	g	2	76	GIST	pazopanib	Y	65.0	3.5	4.0
Mouriaux et al, 2016	N	f	2	32	melanoma	sorafenib	mixed	66.8	2.5	4.0
Neal et al, 2016	N	g	2	40	NSCLC	cabozantinib	Y	65.9	4.3	4.0
Powles et al, 2016	N	f	2	104	RCC	pazopanib	N	64.0	3.3	4.0
Ravaud et al, 2016	N	g	2	309	RCC	sunitinib	N	57.0	12.4	3.0
Rini et al, 2016	N	g	3	135	RCC	sunitinib	N	60.0	15.2	4.0

Rini et al, 2016	N	f	2	213	RCC	axitinib	N	62.0	17.9	3.0
Schlumberger et al, 2016	N	f	2	59	Thyroid cancer	lenvatinib	Y	51.6	8.8	3.0
Son et al, 2017	Y	f	2	57	GIST	regorafenib	Y	56.0	4.7	4.0
Spigel et al, 2017	N	g	2	28	NSCLC	sorafenib	Y	63.0	2.0	-
Tolaney et al, 2017	N	f	2	35	Breast cancer	cabozantinib	mixed	50.0	2.3	-
Toni et al, 2017	N	g	2	157	RCC	sunitinib vs cabozantinib	N	63-64	2.8 (S) vs 6.9 (C)	4.0
Vergote et al, 2017	N	g	2	70	Ovarian cancer	cabozantinib	Y	61.0	3.1	3.0
Vilgrain et al, 2017	N	g	3	222	HCC	sorafenib	N	65.0	2.8	4.0
Wakelee et al, 2017	N	g	2	15	NSCLC	cabozantinib	Y	54.7	2.1	3.0
Yeh et al, 2017	N	f	2	18	GIST	regorafenib	Y	59.0	10.0	4.0
Ravaud et al, 2017	N	f	2	71	Thyroid cancer	sunitinib	N	59-66	12.0	3.0
Baggstrom et al, 2017	N	g	3	106	NSCLC	sunitinib	Y	65	4.3	3.0

Bendell et al, 2017	N	f	2	48	Colorectal cancer	axitinib	Y	60	3.0	-
Besse et al, 2017	N	g	2	39	NSCLC	pazopanib	N	57	7.2	3.0
Bruix et al, 2017	N	g	3	379	HCC	regorafenib	Y	64	3.6	4.03
Cabanillas et al, 2017	N	f	2	25	Thyroid cancer	cabozantinib	Y	64	11.0	4.0
Cloughesy et al, 2017	N	g	2	70	glioblastoma	cabozantinib	Y	53.0	1.9	3.0
Daud et al, 2017	N	g	2	77	melanoma	cabozantinib	mixed	65.0	3.0	3.0
Gore et al, 2017	N	f	2	83	RCC	sorafenib	N	61.0	7.5	3.0
Goyal et al, 2017	N	f	2	19	Biliary cancer	cabozantinib	mixed	67.0	1.9	4.0
Horgan et al, 2017	N	f	2	36	Esophageal cancer	sunitinib	N	61.0		3.0
Ikeda et al, 2017	Y	f	2	46	HCC	lenvatinib	mixed	66.5	7.3	4.0
Ito et al, 2017	Y	f	2	18	Thyroid cancer	sorafenib	mixed	64.0	3.9	4.03
Jasim et al, 2017	N	f	2	6	paraganglioma	pazopanib	Y	57.7	4.0	3.0
Kelley et al, 2017	N	g	2	41	HCC	cabozantinib	mixed	60.0	5.2	3.0
Koinis et al, 2017	N	f	2	58	SCLC	pazopanib	Y	64.5	2.5	4.03

Lin et al, 2017	Y	f	P	151	HCC	sorafenib	N	62.0	4.5	4.0
Luo et al, 2017	Y	f	P	44	Biliary cancer	sorafenib	mixed	56.5	2.8	4.0
Moshe et al, 2017	N	f	2	37	RCC	sunitinib	Y	63.0	22.4	3.0
Motzer et al, 2017	N	g	3	766	RCC	pazopanib	N	58.0	10.2	4.0
Necchi et al, 2017	N	f	2	43	gem cell tumors	pazopanib	Y	36.0	2.5	4.03
Samuels et al, 2017	N	f	2	41	sarcoma	pazopanib	mixed	64.0	3.0	4.0
Schoffski et al, 2017	N	g	2	526	solid	cabozantinib	mixed		2.9	3.0
Sun et al, 2018	Y	g	2	48	SCLC	pazopanib	Y	66.5	3.7	4.0
Suzuki et al, 2018	Y	f	2	52	HCC	sorafenib	N	68.0	3.2	4.0
Tak et al, 2018	Y	g	2	84	HCC	sorafenib	N	62.0	6.0	4.0
Thomas et al, 2018	N	g	2	43	HCC	sorafenib	N	61.0	2.8	-
Wen et al, 2018	N	g	2	152	glioblastoma	cabozantinib	mixed	55-56.5	3.7	3.0
Abou-Alfa et al, 2018	N	g	3	467	HCC	cabozantinib	Y	64	3.8	4.0
Chan et al, 2018	N	f	2	30	Ovarian cancer	sunitinib	Y	51.0	2.7	3.0

Choi et al, 2018	Y	g	2	29	HCC	sorafenib	N	60.2	2.7	4.0
Choueiri et al 2018	N	g	2	157	RCC	cabozantinib vs sunitinib	N	63.0	6.5 (C) vs 3.1 (S)	4.0
Chow et al, 2018	Y	g	3	162	HCC	sorafenib	N	57.5	3.5	4.02
Duerinck et al, 2018	N	g	2	50	glioblastoma	axitinib	mixed	55.0	5.0	4.03
Grávalos et al, 2018	N	g	2	25	Colorectal cancer	axitinib	N	69.0	4.5	4.0
Gross-Goupil et al, 2018	N	g	3	363	RCC	axitinib	N	58.0	12.0	4.0
Hellerstedt et al, 2018	N	g	2	60	NSCLC	cabozantinib	mixed	66.0	2.1	3.0
Hui et al, 2018	Y	f	2	40	Head and neck cancer	axitinib	Y	52.0	4.5	3.0
Jonasch et al, 2018	N	f	2	60	RCC	sunitinib	N	65.5	13.7	4.03
Jung et al, 2018	Y	f	2	29	RCC	pazopanib	N	58.0	8.8	3.0
Kudo et al, 2018	Y	f	3	103	HCC	sorafenib	N	68.0	3.6	-
Kudo et al, 2018	N	g	3	954	HCC	sorafenib vs lenvatinib	N	62.0	3.7 (S) vs 5.7 (L)	4.0

Méjean et al, 2018	N	g	3	450	RCC	sunitinib	N	62.0	6.7-8.5	3.0
Motzer et al, 2018	N	g	3	546	RCC	sunitinib	N	62.0	7.8	4.0
Palmer et al, 2018	N	g	2	31	HCC	sorafenib	N	64.0	5.4	3.0
Park et al, 2018	Y	f	2	40	RCC	axitinib	Y	59.0	7.4	4.0
Rabinowits et al, 2018	N	f	2	8	merkelcarcinoma	cabozantinib	Y	66.5	1.6	4.0
Stacchiotti et al, 2019	N	f	2	26	sarcoma	pazopanib	N	63.0	15.0	4.0
Sun et al, 2019	N	f	2	43	Biliary cancer	regorafenib	Y	62.7	3.9	4.0
Takahashi et al, 2019	Y	f	2	51	Thyroid cancer	lenvatinib	mixed	61.0	13.4	4.0
Tchekmedyian et al, 2019	N	f	2	32	Salivary cancer	lenvatinib	mixed	57.0	13.7	4.0
Toulmonde et al, 2019	N	g	2	48	desmoidtumors	pazopanib	Y	35.0	12.0	4.0
Tsimafeyeu et al, 2019	Y	f	2	21	RCC	axitinib	Y	60.0	19.0	-
Uemura et al, 2019	Y	g	3	34	RCC	sunitinib	N	65.0	8.5	4.03

Valle et al, 2019	N	g	3	103	RCC	sunitinib	mixed	55.0	21.8	3.0
Verschuur et al, 2019	N	f	2	6	GIST	sunitinib	N	14.0	7.2	4.0
Zahoor et al, 2019	N	f	2	19	Bladder cancer	sunitinib	N	72.0	3.0	3.0
Zhou et al, 2019	Y	f	2	43	RCC	sunitinib	Y	57.8	16.6	4.0
Assenat et al, 2019	N	g	2	44	HCC	sorafenib	N	62	4.0	3.0
Bekaii-Saab et al, 2019	N	g	2	116	Colorectal cancer	regorafenib	Y	61	2.5	4.0
Bellmunt et al, 2019	N	f	2	27	RCC	pazopanib	Y	62	6.0	-
Bjarson et al, 2019	N	f	2	117	RCC	sunitinib	N	60	12.5	3.0
Bozzarelli et al, 2019	N	f	2	20	pancreatic	regorafenib	Y	68	1.6	4.0
Carrato et al, 2019	N	f	2	47	Colorectal cancer	regorafenib	N	81.0	2.0	4.0
Cutsem et al, 2019	N	f	2	2872	Colorectal cancer	regorafenib	Y	62.0	2.5	4.0
Davis et al, 2019	N	g	2	22	sarcoma	regorafenib	Y	33.0	3.6	4.03
Duffaud et al, 2019	N	g	2	29	sarcoma	regorafenib	Y	32.0	3.4	4.0

Eng et al, 2019	N	g	3	80	Colorectal cancer	regorafenib	Y	59.0	1.7	4.0
He et al, 2019	Y	g	3	121	HCC	sorafenib	N	49.0	1.9	4.03
Hida et al, 2019	N	f	2	25	SCLC	lenvatinib	Y	63.0	1.0	4.0
Ito et al, 2019	Y	f	2	12	Neuroendocrine tumor	sunitinib	mixed	54.0	10.0	4.0
Kessler et al, 2019	N	f	2	20	leukemia	pazopanib	Y	76.0	2.2	4.0
Kim et al, 2019	Y	f	2	25	GIST	regorafenib	Y	60.0	6.0	4.03
Kim M. et al, 2019	Y	f	2	6	sarcoma	pazopanib	mixed	29.5	5.5	4.0
Kondo et al 2019	Y	g	2	33	HCC	sorafenib	N	70.9	2.7	4.0
Locati et al, 2019	N	f	2	26	Salivary cancer	axitinib	mixed	54.0	5.5	4.03
Lombardi et al, 2019	N	g	2	59	glioblastoma	regorafenib	N	54.8	2.0	4.0
Martin-Broto et al, 2019	N	f	2	36	solitary fibroustumour	pazopanib	mixed	62.0	5.5	4.0
Matulonis et al, 2019	N	g	2	57	Ovarian cancer	cabozantinib	Y		5.3	4.0
Motzer et al, 2019	N	g	3	444	RCC	sunitinib	N	61.0	7.3	4.03

O'Kane et al, 2019	N	f	2	25	paraganglioma	sunitinib	mixed	50.0	12.4	3.0
Park et al, 2019	Y	g	3	169	HCC	sorafenib	N	61.3	4.3	3.0
Retz et al, 2019	N	f	3	559	RCC	sorafenib vs pazopanib	N	68.0	6.0 (S) vs 9.1 (P)	4.03
Richelmann et al, 2019	N	f	2	59	Colorectal cancer	regorafenib	Y	58.0	3.5	4.03
Rini et al, 2019	N	g	3	461	RCC	sunitinib	N	60.0	9.2	4.0
Rini et al, 2019	N	g	3	429	RCC	sunitinib	N	61.0	7.8	4.0
Ronellenfitsch et al, 2019	N	f	2	21	sarcoma	pazopanib	N	67.0	0.8	4.0
Sheng Xinan et al, 2019	Y	g	3	209	RCC	pazopanib vs sunitinib	N	58.0	8.3	-
Sheng X et al, 2019	Y	g	2	72	RCC	axitinib vs sorafenib	N	56-59	12.3 (A) vs 5.8 (S)	-
Smith et al, 2020	N	f	2	22	Prostate cancer	cabozantinib	Y	66.4	8.0	-

Suzuki et al, 2020	Y	f	2	68	Colorectal cancer	regorafenib	Y	64.0	1.8	4.0
Tannir et al, 2020	N	g	2	34	RCC	pazopanib	N	61.0	5.2	4.0
Tomita et al, 2020	Y	g	3	120	RCC	sunitinib vs sorafenib	Y	66-67	6.1-6.7	3.0
Tomita et al, 2020	Y	f	2	35	RCC	cabozantinib	Y	63.0	6.8	4.03
Trédan et al, 2022	N	g	2	33	Ovarian cancer	regorafenib	Y	67.3	3.6	4.0
Ueno et al, 2020	Y	f	2	26	Biliary cancer	lenvatinib	Y	64.0	3.1	4.03
Urakawa et al, 2020	Y	f	2	8	sarcoma	pazopanib	Y	32.0	11.0	4.03
Vergote et al, 2020	N	f	2	133	Endometrial cancer	lenvatinib	Y	62.0	3.7	4.0
Wood et al, 2020	N	f	2	21	RCC	pazopanib	N	61.0	2.0	4.0
Xu et al, 2020	Y	f	2	52	Breast cancer	cabozantinib	N	55.0	3.0	4.0
Xuan et al, 2020	N	g	3	100	AML	sorafenib	Y	35.0	4.0	4.0
Aparicio et al, 2020	N	f	2	42	Colorectal cancer	regorafenib	Y	77	2.0	4.0
Apolo et al, 2020	N	f	2	67	Urologic cancer	cabozantinib	Y	63	3.7	4.0

Bauer et al, 2020	N	g	3	227	GIST	sunitinib	Y	60	6.5	5.0
Bergmann et al, 2020	N	g	2	10	RCC	sunitinib	N	65.5	4.8	-
Burchert et al, 2020	N	g	2	43	AML	sorafenib	Y	54.2	8.6	-
Choueiri et al 2020	N	g	3	27	RCC	sunitinib	mixed	62.0	5.7	4.03
Chow et al, 2020	N	f	2	47	sarcoma	pazopanib	N	58.0	4.0	4.0
Cowey et al, 2010	N	f	2	30	RCC	sorafenib	N	57.0	1.1	3.0
D. Kim et al, 2020	N	f	2	39	Biliary cancer	regorafenib	Y	62.0	2.1	4.0
Dane et al, 2020	Y	f	3	100	Colorectal cancer	regorafenib	Y	56.5	2.5	4.0
Demols et al, 2020	N	g	2	33	Biliary cancer	regorafenib	Y	59.0	2.8	4.0
Dhani et al, 2020	N	f	2	102	Endometrial cancer	cabozantinib	Y	64.0	4.6	4.0
Eisen et al, 2020	N	g	3	1281	RCC	sorafenib	N	58.0	11.0	3.0
Finn et al, 2020	N	g	3	165	HCC	sorafenib	N	66.0	2.8	4.0
Grunwald et al, 2020	N	g	2	81	sarcoma	pazopanib	N	72.0	3.8	4.0
Hirbe et al, 2020	N	f	2	56	sarcoma	pazopanib	N	78.7	3.7	4.03

Italiano et al, 2020	N	f	2	90	sarcoma	cabozantinib	mixed	33.0	6.7	4.0
Iwasa et al, 2020	Y	f	2	30	Colorectal cancer	lenvatinib	Y	61.5	4.0	4.0
Lin et al, 2020	Y	f	2	45	HCC	axitinib	Y	56.0	2.2	3.0
Mackay et al, 2010	N	f	2	19	Cervical cancer	sunitinib	Y	44.0	3.0	3.0
Marrari et al, 2020	N	f	2	21	sarcoma	regorafenib	Y	56.0	4.0	4.0
Martin-Broto et al, 2020	N	f	2	34	solitary fibroustumour	pazopanib	mixed	63.0	8.0	4.0
Negrier et al, 2020	N	f	2	44	RCC	axitinib	N	65.0	8.0	4.0
Nishida et al, 2020	Y	f	2	12	nerve tumors	pazopanib	mixed	50.0	5.4	4.03
Parikh et al, 2020	N	f	2	34	mesothelioma	pazopanib	mixed	73.0	4.2	3.0
Penel et al, 2020	N	g	2	18	sarcoma	regorafenib	Y	61.0	5.2	4.0
Riedel et al, 2020	N	g	2	24	Liposarcoma	regorafenib	Y	61.2	1.9	4.03
Rini et al, 2020	N	g	3	175	RCC	sorafenib	Y	63.0	4.7	4.03
Sato et al, 2020	Y	f	2	42	Thymic carcinoma	lenvatinib	Y	55.5	8.8	4.03

Schoffski et al, 2020	N	f	2	50	GIST	cabozantinib	N	63.0	5.7	4.0
Stahler et al, 2021	N	f	P	43	RCC	pazopanib	N	66.0	4.3	4.03
Wirth et al, 2021	N	f	2	34	Thyroid cancer	lenvatinib	mixed	60.0	2.3	4.01
Yoon-Koo Kang et al, 2021	Y	g	3	236	GIST	regorafenib	N	62.0	5.6	-
Zheng X et al, 2021	Y	g	3	103	Thyroid cancer	lenvatinib	Y	61.0	9.2	4.0
Agulnik et al, 2021	N	f	2	31	angiosarcoma	regorafenib	Y	67	5.5	4.0
Blanc et al, 2021	N	f	2	41	HCC	sorafenib	N	67	1.8	4.03
Brose et al, 2021	N	g	3	125	Thyroid cancer	cabozantinib	Y	65	4.4	5.0
Capdevila et al, 2021	N	f	2	111	Neuroendocrine tumor	lenvatinib	mixed	60	11.3	4.,03
Choueiri et al 2021	N	g	3	320	RCC	sunitinib	N	61.0	9.2	4.0
de la Fouchardière et al, 2021	N	g	2	168	Thyroid cancer	pazopanib	Y	66.5	2.8	4.0
Delyon et al, 2021	N	f	2	23	dermatofibrosarcoma protuberans	pazopanib	mixed	48.0	3.8	4.0

Eriksson et al, 2021	N	f	2	72	GIST	pazopanib	Y	64.2	4.9	4.0
Erman et al, 2021	N	f	P	190	RCC	pazopanib	mixed	61.0	9.7	-
Kollmannsberger et al, 2021	N	g	2	49	RCC	axitinib	Y	60.0	4.5	4.03
Motzer et al, 2021	N	g	3	340	RCC	sunitinib	N	61.0	7.8	4.03
Okano et al, 2021	Y	f	2	19	Biliary cancer	axitinib	Y	67.0	2.8	-
Pal et al, 2021	N	g	2	90	RCC	sunitinib vs cabozantinib	mixed	65.0	5.6 (S) vs 9.0 (C)	4.0
Procopio et al, 2021	N	g	2	32	RCC	sorafenib	N	65.0	13.0	3.0
Qin et al, 2021	Y	g	2	332	HCC	sorafenib	N	53.0	3.8	4.0
Ren et al, 2021	Y	g	3	191	HCC	sorafenib	N	54.0	3.5	5.0
Ryoo et al, 2021	Y	g	2	37	HCC	sorafenib	N	54.0	3.0	4.0
Schmoll et al, 2021	N	g	2	43	sarcoma	pazopanib	Y	59.0	2.0	4.0
Steward et al, 2022	N	f	2	20	RCC	axitinib	N	69.0	2.0	4.0

Tamada et al, 2022	Y	g	3	50	RCC	sunitinib	N	66.0	11.3	4.0
Thiebaud et al, 2022	N	f	2	29	angiosarcoma	pazopanib	mixed	66.0	1.5	4.0
Yau et al, 2022	Y	g	3	363	HCC	sorafenib	N	65.0	3.7	4.0
Zarkar et al, 2022	N	f	2	75	RCC	pazopanib	N	68.6	5.6	4.0
Zheng K et al, 2022	Y	g	2	32	HCC	sorafenib	Y	55.0	2.5	4.0
Agrilés et al, 2022	N	g	2	299	Colorectal cancer	regorafenib	Y	65	3.5	4.03
Brose et al, 2022	N	f	2	152	Thyroid cancer	lenvatinib	Y	65	11	4.03
Capdevila et al, 2022	N	g	P	247	Thyroid cancer	cabozantinib	mixed	59	11.1	4.0
Choy et al, 2022	N	f	2	37	bone metastasis	cabozantinib	Y	54.0	3.5	-
Grande et al, 2022	N	f	2	21	RCC	sunitinib	Y	67.0	5.1	4.03
Higashiyama et al, 2022	N	f	2	42	Thyroid cancer	lenvatinib	mixed	73.0	1.9	4.0
Ishiyama et al, 2022	Y	f	2	57	Colorectal cancer	regorafenib	Y	64.0	1.6	4.0
Jones et al, 2022	N	g	3	53	angiosarcoma	pazopanib	mixed	62.6	4.3	4.03

Kelley et al, 2022	N	g	3	207	HCC	sorafenib	N	64.0	4.2	5.0
Perrino et al, 2022	N	f	2	19	thymic	regorafenib	Y		5.5	4.03
Attia et al, 2023	N	f	2	30	sarcoma	regorafenib	Y	32	3.7	4.03
Brown et al, 2023	N	g	2	485	RCC	sunitinib vs pazopanib	N	65	6.0	4.0
Cardone et al, 2023	N	f	2	46	Colorectal cancer	regorafenib	Y	67	2.8	4.0
Kato et al, 2023	Y	f	2	60	Colorectal cancer	regorafenib	Y	68.5	2.0	4.0
Procopio et al, 2023	N	f	2	30	RCC	cabozantinib	Y	62.0	7.3	4.0

Abbreviations: NOS, Newcastle-Ottawa Scale; f; fair; g, good; Y, yes; N, no; HCC, hepatic cell carcinoma; RCC, renal cell carcinoma; GIST, gastrointestinal stromal tumor; AML, Acute myeloid leukemia; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

1.2.2. La prévalence des toxicités sévères est très élevée, mais le pazopanib a le profil le plus sûr

Les toxicités sévères de tout type correspondant aux toxicités de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTCAE n'ont été rapportées que pour 238 études et 36228 patients (63,6 % des patients au total), avec 19583 événements rapportés. La prévalence globale des toxicités de grade 3 ou 4 était de 56,1 % (IC à 95 % : 53,5-58,6), avec une hétérogénéité marquée entre les études ($I^2 = 96,8$ %). Il n'y avait pas de biais de publication significatif ($P = 0,76$). La réduction de dose était fréquente, rapportée pour 40,8 % des patients. Pour les différents types de toxicités de grade 3 ou 4, leur prévalence variait de 0,2 % à 11,6 %, avec une hétérogénéité entre les études pour la plupart des toxicités. Les cinq toxicités de grade 3 ou 4 les plus prévalentes étaient l'hypertension, la réaction main-pied, la fatigue, la neutropénie et la thrombopénie, atteignant respectivement 11,6 %, 8,3 %, 7,7 %, 6,3 % et 5,1 % (Tableau 8).

Tableau 8: Prévalence des toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer.

Subgroup	Patients		95%CI (%) (random effect)	Heterogeneity	
	N	Prevalence (%)		I ²	p
All toxicities	35,407	94.1	93.1-95.4	94.5	<0.01
Grade 3/4 all toxicities	19,583	56.1	53.5-58.6	96.8	<0.01
Drug interruption	14,339	50.6	47.49-53.8	98.03	<0.01
Dose reduction	16,784	40.8	38.5-43.1	96.5	<0.01
Drug discontinuation	7,917	14.9	13.7-15.9	90.9	<0.01
Toxicity-related death (grade 5)	602	0.7	0.5-0.7	20.9	<0.01
All-grade anemia	7,033	30.6	27.6-33.6	97.6	<0.01
Grade 3/4 anemia	1,372	3.3	2.5-3.3	72.9	<0.01
All-grade leukopenia	3,592	33.1	29.2-36.9	97.0	<0.01
Grade 3/4 leukopenia	484	2.9	1.6-2.5	63.5	<0.01
All-grade neutropenia	4,907	25.7	23.1-28.5	95.6	<0.01
Grade 3/4 neutropenia	1,673	6.3	4.8-6.5	84.2	<0.01
All-grade thrombopenia	7,331	30.3	27.5-33.1	97.4	<0.01
Grade 3/4 thrombopenia	1,829	5.1	3.6-4.8	83.3	<0.01
All-grade hypertension	15,215	35.5	33.4-37.6	96.8	<0.01

Grade 3/4 hypertension	5,834	11.6	10.4-12.7	91.0	<0.01
All-grade proteinuria	2,235	24.9	21.4-28.6	94.8	<0.01
Grade 3/4 proteinuria	365	2.5	1.4-2.2	62.5	<0.01
All-grade creatinine	1,711	20.0	15.9-24.1	97.3	<0.01
Grade 3/4 creatinine	93	0.7	0.3-0.6	0.0	0.99
<hr/>					
All-grade fatigue	20,117	48.1	45.8-50.4	97.7	<0.01
Grade 3/4 fatigue	3,685	7.7	6.5-8.5	84	<0.01
<hr/>					
All-grade HFSR	18,240	39.2	37.1-41.5	96.8	<0.01
Grade 3/4 HFSR	4,740	8.3	7.2-8.7	88.6	<0.01
<hr/>					
All-grade mucositis	5,812	25.5	23.5-27.6	91.6	<0.01
Grade 3/4 mucositis	572	1.6	1.1-1.6	33.5	<0.01
All-grade diarrhea	22,454	43.9	42.1-45.7	95.3	<0.01
Grade 3/4 diarrhea	2,909	4.5	3.9-4.7	72.5	<0.01
<hr/>					
All-grade hypothyroidism	3,081	19.3	16.7-21.7	93.4	<0.01
Grade 3/4 hypothyroidism	90	0.2	0.1-0.3	0	1.0
<hr/>					
All-grade transaminitis	5,780	31.2	28.3-34.2	98.3	<0.01
Grade 3/4 transaminitis	1,470	4.6	3.7-4.8	79.0	<0.01
All-grade bilirubin	2,765	20.6	17.9-23.2	95.2	<0.01
Grade 3/4 bilirubin	637	2.9	1.9-2.9	75.4	<0.01

Abbreviations: HFSR, hand-foot skin reaction pour syndrome main-pied.

Nous avons ensuite réalisé des analyses de sous-groupes pour tous les patients avec des toxicités de grade 3 ou 4, en utilisant les paramètres suivants : type d'étude, année de publication, région du monde, âge médian ou moyen à l'inclusion, type d'ITK anti-angiogénique, site du cancer, ligne de traitement, taux de réponse global, taux de contrôle de la maladie et durée médiane du traitement par ITK. Le type d'étude, le type de publication, le type d'ITK et le site du cancer étaient significativement associés à différentes prévalences des toxicités de grade 3 ou 4. La prévalence était plus faible pour les études prospectives (35,7 %, $P < 0,001$) et pour les études publiées avant 2013 (48,6 %, $P < 0,001$). Le lenvatinib et le cabozantinib étaient les médicaments les plus toxiques tandis que le pazopanib présentait le profil le plus sûr (prévalence des toxicités de grade 3 ou 4 atteignant respectivement 70 %, 67,2 % et 46,2 %, $P < 0,001$). Les patients atteints de glioblastome avaient la prévalence la plus élevée de toxicités de grade 3 ou 4, à 68,7 % (Tableau 9).

Lorsque nous avons réalisé une méta-régression univariée, tous ces sous-groupes sont restés significativement associés à une prévalence plus élevée des toxicités de grade 3 ou 4 (Tableau 9). Fait intéressant, la régression multivariée a retenu le type d'ITK, le type de cancer, la durée du traitement et la conception de l'étude. En prenant le pazopanib comme référence, les OR étaient de 2,1, 1,7 et 1,7 pour le cabozantinib, le sunitinib et le régorafénib respectivement ($P < 0,05$). Les cancers de la thyroïde et hépatocellulaire étaient associés à des OR de 1,75 et 1,54 respectivement ($P < 0,05$) par rapport à un cancer de référence du RCC. Une durée de traitement > 6 mois était associée à un OR de 1,4 par rapport à une durée de traitement ≤ 6 mois ($P < 0,05$), suggérant qu'une prévalence plus élevée de toxicités est associée à une réponse au traitement (Tableau 10).

Dans l'ensemble, parmi les patients traités par ITK anti-angiogénique, la prévalence des toxicités sévères est élevée, tandis que le pazopanib présente le profil le plus sûr.

Tableau 9: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITK anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes

Subgroup	Patients		95%CI	P-value for subgroup differences	Heterogeneity		Univariate meta-regression		
	N	Prevalence (%)	Random effects (%)		I ²	P	Odds ratio (95%CI)	Standard error	P-value
Study design				<0.01					
Phase 2	7,204	57.4	54.3-60.6		93.3	<0.001	1 (ref)	-	
Phase 3	10,220	57.8	53.8-61.8		97.0	<0.001	1.0	1.1	0.8
Prospective registry/phase 4	2,158	35.7	26.0-45.4		98.4	<0.001	0.4	1.2	<0.01
Year of publication				0.04					
Before 2013	1,709	48.6	41.8-55.4		95.6	<0.001	1 (ref)	-	
2013-2017	8,602	56.7	52.2-61.2		98.2	<0.001	1.4	1.2	0.03
After 2017	9,271	58.4	55.1-61.7		93.3	<0.001	1.5	1.2	<0.01
Number of patients				0.53					
< 100	6,702	57.1	53.7-60.6		98.2	<0.001	1 (ref)	-	

100-200	3,660	55.4	49.5-61.3	95.6	<0.001	0.9	1.2	0.82
>200	25,270	54	49.6-58.4	93.3	<0.001	0.88	1.1	0.35
Region						0.9		
Asia only	1,900	56.5	50.6-62.4	97.4	<0.001	1	-	
Other	17,682	56.1	53.3-59	96.4	<0.001	0.01	1.1	0.95
Median or mean age (y) at inclusion						0.62		
< 40	115	50.4	41.3-59.6	13.4	0.3287	1 (ref)	-	
40-64	15,723	56.0	53.0-59.0	97.2	<0.001	1.2	1.5	0.59
65-74	3,006	56.5	50.9-62.2	95.6	<0.001	1.3	1.5	0.54
≥ 75	326	61.5	43.0-79.9	96.2	<0.001	1.6	1.7	0.36
Type of anti-angiogenic TKI						<0.01		
Sorafenib	6,610	50.2	44.8-55.6	98.2	<0.001	1.1	1.2	0.43
Sunitinib	4,510	59.3	54.3-64.3	94.8	<0.001	1.7	1.2	<0.01
Regorafenib	3,300	60.2	54.9-65.6	92.4	<0.001	1.7	1.2	<0.01

Pazopanib	1,393	46.2	39.9-52.5	92.2	<0.001	1 (ref)	-	-
Cabozantinib	2,186	67.2	60.3-74.0	97.4	<0.001	2.3	1.2	<0.01
Axitinib	635	50.0	40.3-59.6	91.7	<0.001	1.2	1.3	0.49
Lenvatinib	948	70.0	62.5-77.5	90.2	<0.001	2.7	1.3	<0.01
Cancer type					<0.01			
Renal cell carcinoma	6,499	52.6	47.9-57.2	95.8	<0.001	1 (ref)	-	-
Hepatocellular carcinoma	5,316	54.6	48.3-61	98.7	<0.001	1.1	1.2	0.7
Colorectal cancer	2,501	56.6	49.7-63.4	81.3	<0.001	1.2	1.2	0.5
GIST	1,108	55.6	45.6-65.6	94.4	<0.001	1.9	1.3	<0.01
Thyroid cancer	1,075	67.8	60.7-75	88.9	<0.001	0.8	1.3	0.4
Lung cancer	455	48.2	35.2-61.2	93.7	<0.001	1.1	1.3	0.7
Sarcoma	245	56.9	44.2-69.6	94.4	<0.001	1.8	1.4	0.1
Gynecological cancers	208	64.5	47-81.9	89.8	<0.001	0.9	1.6	0.9
Prostate cancer	506	51.3	26-76.7	95.9	<0.001	0.9	1.4	0.8

Breast cancer	321	51.3	39.3-63.3	87.1	<0.001	1.3	1.7	0.6
Multiple cancer types	405	58.7	36.7-80.8	81.0	<0.001	2.0	1.4	<0.01
Glioblastoma	278	68.7	50-87.5	95.2	<0.001	0.8	1.5	0.7
Head and neck cancers	78	54.5	29.6-79.3	97.4	<0.001	1.2	1.4	0.6
Biliary cancers	136	58.6	44.4-72.8	85.0	<0.001	1.5	1.6	0.4
Neuroendocrine tumors	72	68.5	44.5-92.6	93.1	<0.001	1.8	2.3	0.5
Esophageal-gastric cancers	65	67.0	57.7-76.4	-	-	1.3	1.5	0.5
Urological cancer	134	59.1	43.5-74.8	84.4	<0.001	1.7	1.7	0.3
Hematological cancers	77	66.5	43.7-89.4	89.4	<0.001	0.4	1.9	0.2
Melanoma	22	31.9	20.9-42.9	0.0	<0.001	1.8	2.4	0.5
Mesothelioma	23	67.6	51.9-83.4	-	-	1.1	1.9	0.8
Pancreatic cancers	20	57.0	37.4-76.6	16.8	<0.001	1.5	1.9	0.6
Thymic cancers	38	63.5	46.5-80.4	39.1	<0.001	-	-	-
Overall response rate						0.72		

≤10%	6477	57.7	53.7-61.7	94.0	<0.001	1 (ref)	-	-
>10%	7615	56.7	52.9-60.5	95.4	<0.001	1.1	1.1	0.59
Disease control rate				0.73				
≤60%	8409	57.6	53.8-61.6	94.5	<0.001	1 (ref)	-	-
>60%	5514	56.6	52.6-60.7	95.3	<0.001	1.1	1.1	0.68
Median duration of anti-angiogenic treatment				0.08				
≤6 months	11862	54.8	51.6-57.9	97.1	<0.001	1 (ref)	-	-
>6 months	7710	59.4	55.2-63.7	96.0	<0.001	1.2	1.1	0.08

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Tableau 10: Prévalence des cinq toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes associées aux ITK anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes

Subgroup	Hypertension		Hand-foot skin reaction		Fatigue		Neutropenia		Thrombopenia	
	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>
Region		<0.01		<0.01		<0.01		0.07		<0.01
Asia only	16.5 (12.6-20.5)		13.6 (10.4-16.7)		3.6 (2.4-4.8)		9.6 (5.5-13.7)		9.1 (5.8-12.3)	
Other	10.5 (9.4-11.6)		7.1 (6.3-7.9)		8.5 (7.6-9.5)		5.7 (4.6-6.7)		4.1 (3.3-5.0)	
Median/mean age (y)		0.2		<0.01		<0.01		<0.01		0.34
< 40	6.8 (1-12.6)		3.7 (0.8-6.6)		3.9 (0.9-6.9)		9.4 (2.0-16.8)		3.3 (0-6.8)	
40-64	11.3 (10-12.7)		8.8 (7.7-9.9)		6.6 (5.8-7.4)		6.6 (5.3-8.0)		4.8 (3.8-5.8)	
65-74	12.8 (10.2-15.3)		6.8 (5.2-8.4)		11.2 (8.9-13.5)		5.2 (3.0-7.4)		6.8 (4.1-9.4)	
≥ 75	17.9 (5.5-30.2)		12.8 (2.7-22.9)		21.7 (7.9-35.5)		0.8 (0-3.1)		3.0 (0-8.3)	
Type of anti-angiogenic TKI		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
Sorafenib	6 (4.8-7.2)		12.6 (10.8-14.3)		5.7 (4.4-7)		1.7 (0.7-2.7)		2.3 (1.2-3.4)	

Sunitinib	9 (7.4-10.7)	7.4 (5.7-9.1)	11.6 (9.6-13.6)	11.6 (9.7-13.6)	10.4 (8.3-12.4)	
Regorafenib	13.5 (10.6-16.4)	13.1 (10.4-15.9)	8.4 (5.8-11)	2.0 (0-4.7)	1.7 (0.4-3.1)	
Pazopanib	13.3 (10.3-16.3)	1.1 (0.6-1.7)	4.5 (3.1-5.9)	2.6 (1.3-4.0)	1.5 (0.7-2.4)	
Cabozantinib	10.5 (7.9-13.1)	5.5 (4.0-7.0)	8.9 (6.8-11)	2.2 (0.6-3.9)	2.1 (0.6-3.6)	
Axitinib	19.7 (14.1-25.2)	4.1 (2.0-6.3)	6.7 (4.7-8.7)	0.3 (0-1.2)	1.0 (0-2.5)	
Lenvatinib	37.4 (28.1-46.7)	3.5 (1.8-5.1)	5.1 (2.5-7.6)	2.8 (0-6.6)	5.0 (2.0-8.0)	
Cancer type		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Renal cell carcinoma	13.6 (11.6-15.5)	9.3 (7.2-11.4)	6.5 (5.4-7.6)	6.7 (4.8-8.7)	5.3 (3.6-6.9)	
Hepatocellular carcinoma	8.2 (5.7-10.7)	11.5 (9.4-13.5)	7.3 (4.8-9.8)	3.9 (1.1-6.7)	6.8 (4.1-9.5)	
Colorectal cancer	16 (10.9-21.2)	10.4 (7.3-13.6)	10.2 (5.8-14.6)	1.0 (0-2.3)	1.7 (0.2-3.3)	
Thyroid cancer	16.3 (9.9-22.8)	8.6 (5.1-12.0)	7.1 (5.0-9.3)	4.1 (0-8.6)	1.1 (0-2.4)	
GIST	15.2 (9.1-21.3)	13.2 (7.0-19.4)	3.9 (2.1-5.8)	6.6 (0.2-13.0)	3.5 (0-7.2)	

Lung cancer	8.1 (3.4-12.8)	5.6 (3.2-8.0)	10.2 (6.9-13.6)	4.3 (1.2-7.5)	7.4 (1.2-13.5)
Others	9.5 (7.6-11.3)	5.2 (4.2-6.3)	8.9 (7.3-10.5)	7.9 (6.0-9.8)	5.3 (3.7-6.9)
The line of treatment	0.43	<0.01	<0.01	0.3	
First-line	12.2 (10.3-14.1)	7.7 (6.5-8.9)	8.9 (7.7-10.1)	7.3 (5.6-9)	5.4 (3.9-6.8)
Second-line or subsequent	10.2 (7.9-13.2)	10 (8.2-11.8)	6.9 (5.5-8.3)	5.5 (3.8-7.1)	5.4 (3.9-7)
Any line of treatment	11.4 (9.7-13.2)	6.3 (4.7-7.8)	6.3 (4.8-7.8)	5.6 (2.9-8.3)	4 (2.1-5.9)
Overall response rate	<0.01	0.8	0.8	0.3	0.6
≤10%	8.7 (7.3-10.2)	7.9 (6.9-8.9)	7.9 (6.6-9.2)	5.6 (4.1-7.1)	5.6 (4-7.2)
>10%	13.9 (11.8-15.9)	7.7 (6.3-9)	7.7 (6.5-8.8)	6.8 (5-8.7)	5.1 (3.7-6.5)
Disease control rate	<0.01	0.2	0.3	0.9	0.04
≤60%	8.2 (6.9-9.4)	7.2 (6.1-8.3)	8.2 (6.7-9.8)	6.3 (4.6-8.1)	6.5 (4.7-8.3)
>60%	13.9 (11.8-16)	8.4 (7.1-9.7)	7.2 (6.2-8.2)	6.2 (4.5-7.8)	4.2 (3.1-5.3)

Median duration of treatment	<0.01		0.2		<0.01		0.2		0.8
≤6 months	9.5 (8.4-10.7)		7.8 (6.8-8.7)		8.3 (7.3-9.4)		5.7 (4.5-6.9)		5.2 (4.1-6.3)
>6 months	16 (13.4-18.7)		9.5 (7.3-11.6)		6.4 (5.3-7.5)		7.3 (5-9.6)		5.0 (3.1-6.9)

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Tableau 11: Régression méta-multivariée pour les facteurs influençant de manière significative la prévalence des toxicités de grade 3/4 chez les patients atteints de cancer.

Study groups	Estimates	Standard Error	P value
Type of anti-angiogenic TKI			
Sorafenib	1.2	1.2	0.3
Sunitinib	1.7	1.2	<0.01
Regorafenib	1.7	1.2	0.02
Pazopanib	1	-	-
Cabozantinib	2.1	1.2	<0.01
Axitinib	1.1	1.3	0.8
Lenvatinib	1.6	1.3	0.09
Cancer type			
Renal cell carcinoma	1	-	-
Hepatocellular carcinoma	1.54	1.22	0.03
Colorectal cancer	1.14	1.33	0.64
Thyroid cancer	1.75	1.30	0.03
GIST	1.08	1.31	0.76
Lung cancer	0.92	1.32	0.75
Others	1.39	1.18	0.05
Median duration of treatment			

≤6 months	1	-	-
>6 months	1.41	1.15	0.02
<hr/>			
Study design			
Phase 2	1	-	-
Phase 3	0.89	1.14	0.37
Prospective registry/Phase 4	0.35	1.25	<0.01
<hr/>			

Abbreviations: TKI, tyrosine kinase inhibitor.

1.2.3. La prévalence des toxicités sévères est fréquente parmi les patients asiatiques, et les toxicités sont spécifiques du type d'ITK et du type de cancer

Nous avons ensuite réalisé des analyses de sous-groupes en considérant chacune des cinq toxicités de grade 3 ou 4 les plus prévalentes (Tableau 12). Lorsque nous avons comparé les études sur la région asiatique uniquement aux autres études, il n'y avait pas de différence pour la neutropénie de grade 3 ou 4. En revanche, parmi les patients asiatiques, la prévalence des toxicités sévères était significativement plus élevée pour l'hypertension (16,5 % vs. 10,5 %, $P < 0,01$), le syndrome main-pied (13,6 % vs. 7,1 %, $P < 0,01$) et la thrombopénie (9,1 % vs. 4,1 %, $P < 0,01$), tandis que le profil de sécurité était favorable pour la fatigue avec une prévalence significativement plus basse de 3,6 % vs. 8,5 % ($P < 0,01$) (Figure 7A).

En ce qui concerne l'âge médian/moyen à l'inclusion, le syndrome main-pied de grade 3 ou 4 et la fatigue étaient les toxicités les plus fréquentes parmi les patients âgés de ≥ 75 ans ($P < 0,01$). Fait surprenant, la prévalence de la neutropénie sévère était plus élevée parmi les patients de moins de 40 ans que parmi les autres ($P < 0,01$) (Figure 7B).

Nous avons ensuite examiné les paramètres d'efficacité et trouvé une association significative entre une prévalence plus élevée de l'hypertension sévère et un taux de réponse global > 10 %, un taux de contrôle de la maladie > 60 % et une durée médiane du traitement par ITK > 6 mois ($P < 0,01$).

En revanche, la thrombopénie sévère était significativement associée à un taux de contrôle de la maladie plus bas ($P = 0,04$).

Une analyse approfondie des cinq toxicités sévères les plus fréquentes (Tableau 12) a révélé des différences significatives en fonction du type de cancer ($P < 0,01$). L'hypertension de grade 3 ou 4 était la plus fréquente dans les études portant sur le cancer de la thyroïde (16,3%) et le cancer colorectal (16%). En plus de l'hypertension, les études sur le cancer colorectal ont montré une forte prévalence du syndrome palmo-plantaire et de la fatigue sévère. Les prévalences les plus élevées de fatigue de grade 3 ou 4 et de thrombopénie ont été observées dans les études sur le cancer du poumon. Les patients atteints de carcinome hépatocellulaire ont présenté une prévalence plus élevée de syndrome palmo-plantaire sévère et de thrombopénie.

Enfin, la prévalence des toxicités sévères variait considérablement selon le type d'ITK anti-angiogénique ($P < 0,01$). La prévalence des toxicités de grade 3 ou 4 pour l'hypertension était plus élevée parmi les patients traités par le lenvatinib (37,4%) et l'axitinib (19,7%). Les taux les plus élevés de fatigue sévère, de neutropénie et de thrombopénie ont été observés avec le sunitinib. La prévalence de la réaction cutanée palmo-plantaire de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients traités avec le régorafénib (13,1%) et le sorafénib (12,6%) comparativement aux autres ITKs (Figure 7C).

Dans l'ensemble, le profil de toxicité variait considérablement en fonction du type d'ITK, du type de cancer et des caractéristiques spécifiques des patients.

Tableau 12: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes

Subgroup	Hypertension		Hand-foot skin reaction		Fatigue		Neutropenia		Thrombopenia	
	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>	Prevalence (95%CI)	<i>p</i>
Region		<0.01		<0.01		<0.01		0.07		<0.01
Asia only	16.5 (12.6-20.5)		13.6 (10.4-16.7)		3.6 (2.4-4.8)		9.6 (5.5-13.7)		9.1 (5.8-12.3)	
Other	10.5 (9.4-11.6)		7.1 (6.3-7.9)		8.5 (7.6-9.5)		5.7 (4.6-6.7)		4.1 (3.3-5.0)	
Median/mean age (y)		0.2		<0.01		<0.01		<0.01		0.34
< 40	6.8 (1-12.6)		3.7 (0.8-6.6)		3.9 (0.9-6.9)		9.4 (2.0-16.8)		3.3 (0-6.8)	
40-64	11.3 (10-12.7)		8.8 (7.7-9.9)		6.6 (5.8-7.4)		6.6 (5.3-8.0)		4.8 (3.8-5.8)	
65-74	12.8 (10.2-15.3)		6.8 (5.2-8.4)		11.2 (8.9-13.5)		5.2 (3.0-7.4)		6.8 (4.1-9.4)	
≥ 75	17.9 (5.5-30.2)		12.8 (2.7-22.9)		21.7 (7.9-35.5)		0.8 (0-3.1)		3.0 (0-8.3)	
Type of anti-angiogenic TKI		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
Sorafenib	6 (4.8-7.2)		12.6 (10.8-14.3)		5.7 (4.4-7)		1.7 (0.7-2.7)		2.3 (1.2-3.4)	

Sunitinib	9 (7.4-10.7)	7.4 (5.7-9.1)	11.6 (9.6-13.6)	11.6 (9.7-13.6)	10.4 (8.3-12.4)	
Regorafenib	13.5 (10.6-16.4)	13.1 (10.4-15.9)	8.4 (5.8-11)	2.0 (0-4.7)	1.7 (0.4-3.1)	
Pazopanib	13.3 (10.3-16.3)	1.1 (0.6-1.7)	4.5 (3.1-5.9)	2.6 (1.3-4.0)	1.5 (0.7-2.4)	
Cabozantinib	10.5 (7.9-13.1)	5.5 (4.0-7.0)	8.9 (6.8-11)	2.2 (0.6-3.9)	2.1 (0.6-3.6)	
Axitinib	19.7 (14.1-25.2)	4.1 (2.0-6.3)	6.7 (4.7-8.7)	0.3 (0-1.2)	1.0 (0-2.5)	
Lenvatinib	37.4 (28.1-46.7)	3.5 (1.8-5.1)	5.1 (2.5-7.6)	2.8 (0-6.6)	5.0 (2.0-8.0)	
Cancer type		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Renal cell carcinoma	13.6 (11.6-15.5)	9.3 (7.2-11.4)	6.5 (5.4-7.6)	6.7 (4.8-8.7)	5.3 (3.6-6.9)	
Hepatocellular carcinoma	8.2 (5.7-10.7)	11.5 (9.4-13.5)	7.3 (4.8-9.8)	3.9 (1.1-6.7)	6.8 (4.1-9.5)	
Colorectal cancer	16 (10.9-21.2)	10.4 (7.3-13.6)	10.2 (5.8-14.6)	1.0 (0-2.3)	1.7 (0.2-3.3)	
Thyroid cancer	16.3 (9.9-22.8)	8.6 (5.1-12.0)	7.1 (5.0-9.3)	4.1 (0-8.6)	1.1 (0-2.4)	
GIST	15.2 (9.1-21.3)	13.2 (7.0-19.4)	3.9 (2.1-5.8)	6.6 (0.2-13.0)	3.5 (0-7.2)	

Lung cancer	8.1 (3.4-12.8)	5.6 (3.2-8.0)	10.2 (6.9-13.6)	4.3 (1.2-7.5)	7.4 (1.2-13.5)
Others	9.5 (7.6-11.3)	5.2 (4.2-6.3)	8.9 (7.3-10.5)	7.9 (6.0-9.8)	5.3 (3.7-6.9)
The line of treatment	0.43	<0.01	<0.01	0.3	
First-line	12.2 (10.3-14.1)	7.7 (6.5-8.9)	8.9 (7.7-10.1)	7.3 (5.6-9)	5.4 (3.9-6.8)
Second-line or subsequent	10.2 (7.9-13.2)	10 (8.2-11.8)	6.9 (5.5-8.3)	5.5 (3.8-7.1)	5.4 (3.9-7)
Any line of treatment	11.4 (9.7-13.2)	6.3 (4.7-7.8)	6.3 (4.8-7.8)	5.6 (2.9-8.3)	4 (2.1-5.9)
Overall response rate	<0.01	0.8	0.8	0.3	0.6
≤10%	8.7 (7.3-10.2)	7.9 (6.9-8.9)	7.9 (6.6-9.2)	5.6 (4.1-7.1)	5.6 (4-7.2)
>10%	13.9 (11.8-15.9)	7.7 (6.3-9)	7.7 (6.5-8.8)	6.8 (5-8.7)	5.1 (3.7-6.5)
Disease control rate	<0.01	0.2	0.3	0.9	0.04
≤60%	8.2 (6.9-9.4)	7.2 (6.1-8.3)	8.2 (6.7-9.8)	6.3 (4.6-8.1)	6.5 (4.7-8.3)
>60%	13.9 (11.8-16)	8.4 (7.1-9.7)	7.2 (6.2-8.2)	6.2 (4.5-7.8)	4.2 (3.1-5.3)

Median duration of treatment	<0.01		0.2		<0.01		0.2		0.8
≤6 months	9.5 (8.4-10.7)		7.8 (6.8-8.7)		8.3 (7.3-9.4)		5.7 (4.5-6.9)		5.2 (4.1-6.3)
>6 months	16 (13.4-18.7)		9.5 (7.3-11.6)		6.4 (5.3-7.5)		7.3 (5-9.6)		5.0 (3.1-6.9)

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

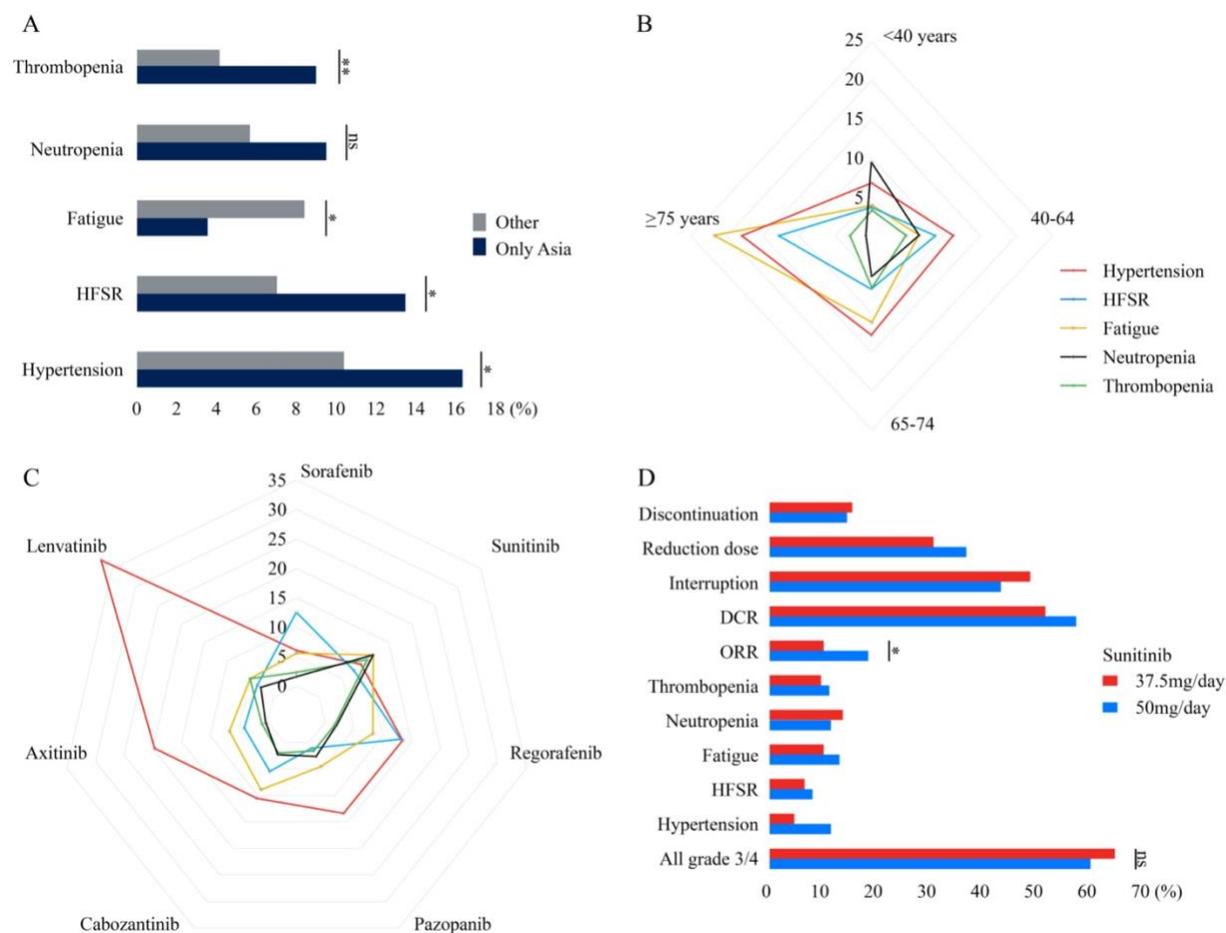


Figure 7: Représentation schématique des ITK anti-angiogéniques selon les sous-groupes : ethnicité (A), âge (B), type d'ITK (C), et schémas posologiques du sunitinib (D). HFSR, réaction du syndrome main-pied ; DCR, taux de contrôle de la maladie ; ORR, taux de réponse globale.

3.4. La prévalence des toxicités sévères peut ne pas toujours être dépendante de la dose

Pour aborder la question des toxicités dépendantes de la dose, nous avons concentré notre analyse sur les études utilisant le sunitinib ou le lenvatinib.

Pour le lenvatinib, trois doses ont été utilisées : 12 mg, 18 mg ou 24 mg par jour. En raison du petit nombre de patients, nous avons combiné les études utilisant les doses de 12 mg et 18 mg. Avec la dose la plus élevée, nous avons observé une prévalence significativement plus élevée des toxicités de grade 3 ou 4 (74,6% contre 55,4%, $P < 0,01$) et des interruptions de traitement (73% contre 46,9%, $P < 0,01$), mais cela n'était pas associé à des différences dans les paramètres de réponse (Tableau 13).

Pour le sunitinib, nous avons comparé une dose intermittente de 50 mg par jour et un schéma de dose continue de 37,5 mg par jour. Parmi les 6 373 patients traités avec la dose de 50 mg, la prévalence des toxicités de grade 3 ou 4 n'était pas plus élevée que pour les 1 414 patients traités avec la dose de 37,5 mg (58,5% contre 63%, $P = 0,4$). La seule différence significative observée était pour l'hypertension de grade 3 ou 4, avec une prévalence augmentant de 4,6% à 11,2% avec des doses journalières de 37,5 mg et 50 mg respectivement ($P < 0,01$). En outre, il n'y avait pas de différence concernant l'interruption ou la réduction de la dose, et l'arrêt du traitement entre les deux régimes. En revanche, le taux de réponse global était significativement plus élevé dans les études utilisant la dose plus élevée de sunitinib (18% contre 9,8%, $P < 0,01$) (Tableau 14 et Figure 7D).

Tableau 13: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées au lenvatinib selon les analyses de sous-groupes

Subgroups		Number of patients	Number of events	Prevalence	95% CI	p-value	I-Square	p
All grades 3-4	Lenvatinib 24mg/day	839	612	74.6	67-82.1	<0.01	83.3	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	336	55.4	49.7-61.2		0.0	0.5
Grade 3-4 hypertension	Lenvatinib 24mg/day	1054	397	38.6	28.1-49.2	0.5	93.4	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	151	31.5	10.7-52.3		89.0	<0.01
Grade 3-4 HFRS	Lenvatinib 24mg/day	928	38	3.3	1.5-5.1	0.7	0.0	0.5
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	524	18	4.4	0-9.4		46.3	0.2
Grade 3-4 fatigue	Lenvatinib 24mg/day	789	66	5.9	2.8-9	0.1	70.2	<0.01

	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	22	2.8	0-5.7		63.9	0.1
Grade 3-4 neutropenia	Lenvatinib 24mg/day	67	2	2.1	0-7.1	0.6	20.4	0.3
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	46	2	4.3	0-10.2		-	-
Grade 3-4 thrombopenia	Lenvatinib 24mg/day	484	20	3.5	1.5-5.5	0.3	0.0	0.5
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	524	36	12.4	0-27.6		85.7	<0.01
Overall response rate	Lenvatinib 24mg/day	1054	447	32.6	20.6-44.7	0.9	97.0	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	162	31.2	16.8-45.6		86.1	<0.01
Disease control rate	Lenvatinib 24mg/day	1054	885	83.9	77.7-90.2	0.4	85.0	<0.01

	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	464	79.9	72.8-87		71.9	<0.01
Interruption	Lenvatinib 24mg/day	938	688	73.0	65.2-80.7	<0.01	90.0	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	555	233	46.9	31.8-61.9		85.7	<0.01
Dose reduction	Lenvatinib 24mg/day	1054	722	72.9	62.9-82.9	0.1	96.6	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	255	55.7	34.7-76.7		94.8	<0.01
Treatment discontinuation	Lenvatinib 24mg/day	1054	153	14.0	7.7-20.2	0.8	81.1	<0.01
	Lenvatinib 12 or 18mg/day	601	62	12.8	5.8-19.8		61.2	0.1

Tableau 14: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées au sunitinib selon les analyses de sous-groupes

Subgroups		Number of patients	Number of events	Prevalence	95% CI	p-value	I-Square	p
All grades 3-4	Sunitinib 37.5mg/day	1414	945	63.0	53.9-72.2	0.4	91.9	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	6373	3565	58.5	52.5-64.5		94.7	<0.01
Grade 3-4 hypertension	Sunitinib 37.5mg/day	2435	141	4.6	2.6-6.5	<0.01	57.9	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	14089	1392	11.2	9.1-13.4		89.9	<0.01
Grade 3-4 HFRS	Sunitinib 37.5mg/day	2093	184	6.3	4.3-8.2	0.3	71.8	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	13326	1007	7.8	5.6-10.1		83.0	<0.01
Grade 3-4 fatigue	Sunitinib 37.5mg/day	2419	232	9.8	6.4-13.1	0.2	77.5	<0.01

	Sunitinib 50mg/day	14263	1263	12.7	10.1-15.3		85.3	<0.01
Grade 3-4 neutropenia	Sunitinib 37.5mg/day	2495	392	13.3	10.0-16.6		80.6	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	13103	994	11.1	8.6-13.5	0.3	81.7	<0.01
Grade 3-4 thrombopenia	Sunitinib 37.5mg/day	2492	331	9.4	5.9-13		86.3	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	13913	1043	10.9	8.2-13.5	0.5	86.1	<0.01
Overall response rate	Sunitinib 37.5mg/day	2444	315	9.8	6.1-13.5		85.3	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	13006	2478	18.0	14.5-21.5	<0.01	94.8	<0.01
Disease control rate	Sunitinib 37.5mg/day	2338	1158	50.4	42.4-58.5	0.3	95.2	<0.01

	Sunitinib 50mg/day	13006	7956	56.0	50.7-61.4		96.1	<0.01
Interruption	Sunitinib 37.5mg/day	1332	594	47.6	37.1-58.1	0.4	95.2	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	5741	2552	42.4	35.8-49		95.3	<0.01
Dose reduction	Sunitinib 37.5mg/day	1565	515	29.9	23.9-36	0.1	84.9	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	11415	4258	35.9	31.3-40.4		92.3	<0.01
Treatment discontinuation	Sunitinib 37.5mg/day	2202	356	15.1	11.4-18.7	0.7	78.5	<0.01
	Sunitinib 50mg/day	12877	1599	14.1	11.8-16.5		83.6	<0.01

3.5. Le profil de toxicité des patients traités par ITK pour un RCC présente certaines spécificités par rapport à d'autres types de cancer

Dans cette méta-analyse, le RCC représentait un total de 23821 patients (41,9% des patients). Nous avons donc décidé d'effectuer les mêmes analyses avec ce sous-groupe de patients atteints de RCC uniquement. La prévalence globale des toxicités sévères de grade 3 ou 4 était de 52,6%, tandis qu'elle variait de 31,9% chez les patients atteints de mélanome à 68,7% chez les patients atteints de glioblastome. Les cinq toxicités les plus fréquentes de grade 3 ou 4 étaient également l'hypertension, le syndrome palmo-plantaire, la neutropénie, la fatigue et la thrombopénie, atteignant respectivement 13,6%, 9,3%, 6,7%, 6,5% et 5,3% (Tableau 15). Nous avons ensuite réalisé des analyses par sous-groupes concernant chacune de ces cinq toxicités les plus fréquentes. Lorsque nous avons comparé les études sur la région asiatique à d'autres études, les résultats n'étaient pas identiques à ceux observés avec tous les types de cancer. Pour l'hypertension, la différence observée n'était plus significative (17,1% contre 12,7% respectivement), tandis que les différences étaient beaucoup plus marquées pour la thrombopénie (15,1% contre 3,6%, $P < 0,01$) et la neutropénie (14,9% contre 5,3%, $P < 0,01$). En ce qui concerne l'âge, nous n'avons pu comparer que deux catégories : 40 à 65 ans et 66 à 74 ans. Fait intéressant, il n'y avait pas de différence significative en termes de toxicités de grade 3 ou 4, sauf pour le syndrome cutané palmo-plantaire qui était nettement plus fréquent chez les patients plus jeunes (10% contre 5,8% respectivement, $P < 0,01$). Selon le type d'ITK anti-angiogénique, le pazopanib était également le médicament le plus sûr. En prenant le pazopanib comme référence, les OR étaient de 1,6, 1,8 et 3,4 pour le cabozantinib, le sunitinib et le régorafénib respectivement ($P < 0,05$ uniquement pour le sunitinib) (Tableau 16). Enfin, lorsque nous avons comparé les 4 521 patients traités avec la dose de 50 mg et les 123 patients traités avec la dose de 37,5 mg, la prévalence des toxicités de grade 3 ou 4 n'était pas significativement différente entre les deux schémas de dosage (58% contre 52,9%, $P = 0,8$). Les paramètres d'efficacité (taux de réponse global et taux de contrôle de la maladie) n'étaient pas non plus significativement différents (Figure 8).

Tableau 15: Prévalence des toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques chez les patients atteints de cancer du rein.

Subgroup	Patients		95%CI (%) (random effect)	Heterogeneity	
	N	Prevalence (%)		I ²	p
All toxicities	15,887	94.9	92.6-97.2	92.1	<0.01
Grade 3/4 all toxicities	11,949	52.6	47.9-57.2	95.8	<0.01
Drug interruption	8,440	46.8	40.6-52.9	97.8	<0.01
Dose reduction	17,012	36.0	32.3-39.8	95.1	<0.01
Drug discontinuation	21,489	13.3	11.4-15.2	91.6	<0.01
Toxicity-related death (grade 5)	21,462	0.6	0.3-0.9	35.8	<0.01
All-grade anemia	15,105	34.0	28.8-39.2	97.7	<0.01
Grade 3/4 anemia	16,877	3.9	3.1-4.8	81.6	<0.01
All-grade leukopenia	4,751	36.6	29.4-43.7	97.4	<0.01
Grade 3/4 leukopenia	5,991	2.5	1.4-3.6	66.6	<0.01
All-grade neutropenia	12,906	29.1	23.9-34.3	97.2	<0.01

Grade 3/4 neutropenia	14,686	6.7	4.8-8.7	90.3	<0.01
All-grade thrombopenia	14,358	33.5	27.9-39.1	98.3	<0.01
Grade 3/4 thrombopenia	16,098	5.3	3.6-6.9	90.5	<0.01
All-grade hypertension	21,498	40.9	37.4-44.3	96.9	<0.01
Grade 3/4 hypertension	23,307	13.6	11.6-15.5	92.2	<0.01
All-grade proteinuria	4,854	22.2	16.9-27.6	93.3	<0.01
Grade 3/4 proteinuria	6,131	2.4	1.5-3.4	65.9	<0.01
All-grade creatinine	5,645	27.8	21.0-34.6	97.7	<0.01
Grade 3/4 creatinine	6,968	0.8	0.3-1.3	2.4	0.426
All-grade fatigue	21,486	45.6	41.4-49.8	97.8	<0.01
Grade 3/4 fatigue	23,254	6.5	5.4-7.6	86.8	<0.01
All-grade HFSR	20,817	40.1	36.5-43.8	97.2	<0.01
Grade 3/4 HFSR	22,560	9.3	7.2-11.4	90.7	<0.01
All-grade mucositis	10,077	28.1	23.7-32.5	96.1	<0.01

Grade 3/4 mucositis	11,843	1.7	1.1-2.3	57.0	<0.01
All-grade diarrhea	21,700	47.9	45.0-50.8	96.9	<0.01
Grade 3/4 diarrhea	23,071	4.8	4.0-5.5	77.2	<0.01
All-grade hypothyroidism	13,211	21.1	17.3-24.9	94.9	<0.01
Grade 3/4 hypothyroidism	14,837	0.2	0.0-0.4	0.0	0.96
All-grade transaminitis	6,658	32.4	26.8-38	96.4	<0.01
Grade 3/4 transaminitis	8,046	3.2	2.2-4.3	79.1	<0.01
All-grade bilirubin	2,996	17.2	13.1-21.4	95.3	<0.01
Grade 3/4 bilirubin	3,022	1.1	0.5-1.7	8.5	0.33

Abbreviations: HFSR, hand-foot skin reaction.

Tableau 16: Prévalence des toxicités de grade 3/4 liées aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes chez les patients atteints de carcinome rénal.

Subgroup	Patients		95%CI (%) Random effects	P-value for subgroup differences	Heterogeneity		Univariate meta-regression		
	N	Prevalence (%)			I ²	P	Odds ratio (95%CI)	Standard error	P-value
Study design				<0.01					
Phase 2	2,954	51.2	44.8-57.6		92.7	<0.001	1 (ref)	-	
Phase 3	7,592	57.8	51.3-64.3		97.3	<0.001	1.3	1.2	0.22
Prospective registry/phase 4	1,403	29.4	17.1-41.7		95.3	<0.001	0.4	1.5	0.02
Year of publication				0.24					
Before 2013	1,934	43.2	31.5-54.9		92.0	<0.001	1 (ref)	-	
2013-2017	3,536	54.3	45.7-63.0		97.5	<0.001	1.6	1.4	0.16
After 2017	6,479	54.1	48.0-60.2		94.4	<0.001	1.6	1.4	0.13
Number of patients				0.45					
< 100	1,814	51.9	44.8-59.0		97.6	<0.001	1 (ref)	-	

100-200	1,160	47.0	34.1-60.0	96.1	<0.001	0.8	1.4	0.47
>200	8,975	55.5	49.5-61.5	92.9	<0.001	1.1	1.2	0.61
Region				0.27				
Asia only	586	58.8	46.7-70.8	90.3	<0.001	1	-	
Other	11,363	51.4	46.4-65.4	96.2	<0.001	0.7	1.3	0.25
Median or mean age (y) at inclusion				0.72				
40-64	10,318	52.1	46.9-57.2	96.4	<0.001	1 (ref)	-	-
65-74	1,631	54.2	43.6-64.8	92.5	<0.001	1.1	1.3	0.66
Type of anti-angiogenic TKI				0.016				
Sorafenib	3,900	52.6	40.5-64.8	98.2	<0.001	1.6	1.4	0.15
Sunitinib	4,644	56.8	49.9-63.8	94.8	<0.001	1.8	1.3	0.03
Regorafenib	49	71.4	58.8-84.1	92.4	<0.001	3.4	2.4	0.16
Pazopanib	1,957	42.6	32.6-52.6	92.2	<0.001	1 (ref)	-	-
Cabozantinib	598	55.7	37.0-74.4	97.4	<0.001	1.6	1.5	0.24

Axitinib	801	49.2	39.4-58.9	91.7	<0.001	1.3	1.5	0.47
Overall response rate				0.51				
≤10%	6,168	51.5	45.9-57.2	94.0	<0.001	1 (ref)	-	-
>10%	1,806	56.6	42.3-70.9	95.4	<0.001	0.8	1.3	0.43
Disease control rate				0.9				
≤60%	1,867	53.2	41.3-65.1	94.5	<0.001	1 (ref)	-	-
>60%	6,107	52.4	46.4-58.3	95.3	<0.001	1.0	1.3	0.9
Median duration of anti-angiogenic treatment				0.02				
≤6 months	1,695	44.7	36.7-52.6	97.1	<0.001	1 (ref)	-	-
>6 months	10,254	56.1	50.6-61.5	96.0	<0.001	1.6	1.2	0.03

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

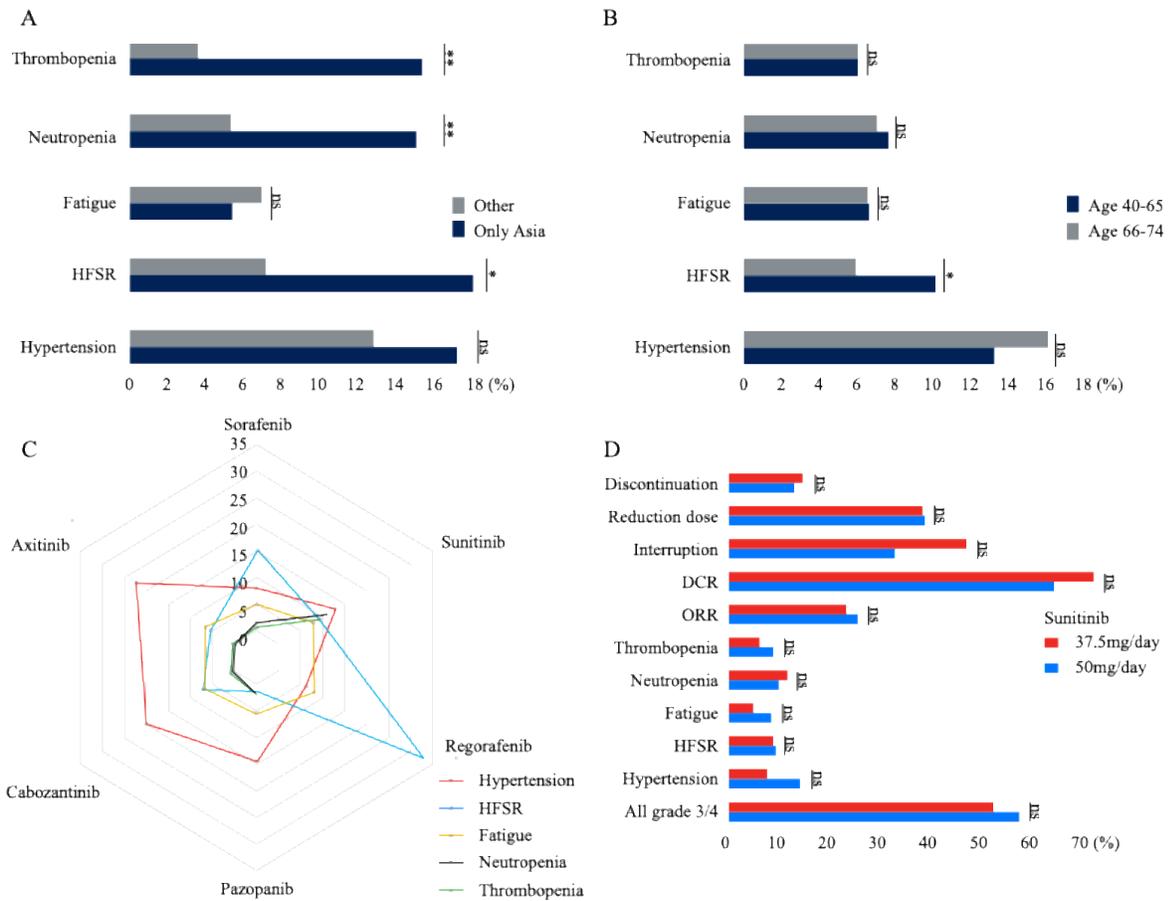


Figure 8: Représentation schématique des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques pour le traitement du carcinome rénal selon les sous-groupes : Ethnicité (A); Âge (B); Type d'ITK (C); Schémas posologiques de sunitinib (D).

1.3. Discussion et conclusion

Nous rapportons ici la première méta-analyse sur les toxicités des ITK anti-angiogéniques, pour tous les médicaments ITK approuvés quel que soit le type de cancer. Notre méta-analyse inclut 24 types de cancers différents et 56895 patients traités avec l'un des 7 ITK anti-angiogéniques approuvés, le carcinome rénal étant le type de cancer le plus représenté avec 23821 patients inclus, ce qui permet une approche globale afin de maximiser la force statistique des analyses de sous-groupes et de fournir des recommandations de haut niveau. Cette approche originale a permis une meilleure évaluation de la prévalence réelle des toxicités observées avec cette classe thérapeutique. En effet, il existe des divergences majeures entre les études, comme en témoigne l'hétérogénéité marquée entre les études. Cela ne peut être expliqué par la version du CTCAE (3, 4 ou 5) utilisée

pour la classification des toxicités, car elles sont comparables pour les toxicités sévères. Il existe plusieurs autres explications, que nous avons cherché à élucider par des analyses de sous-groupes. Nous avons démontré que les patients asiatiques avaient des profils de toxicité différents lorsqu'ils étaient traités avec des ITK anti-angiogéniques. Parmi les patients atteints de carcinome rénal métastatique traités par pazopanib ou sunitinib, le sous-groupe de 363 patients asiatiques a montré une incidence plus faible de la fatigue mais une incidence plus élevée de l'hypertension, du syndrome main-pied, et de l'hématotoxicité.²¹⁸ Dans notre méta-analyse, la prévalence plus faible de la fatigue sévère chez les patients asiatiques ne peut être expliquée par une prévalence plus faible de l'anémie ou de l'hypothyroïdie, qui, en fait, étaient plus élevées (39,6 % contre 28,3 % pour l'anémie de tous grades, et 29,3 % contre 16,4 % pour l'hypothyroïdie de tous grades) (Tableau 17 et 18). Enfin, la fatigue est un construit multidimensionnel dont l'expression est subjective, fortement influencée par ses dimensions psychologiques, sociales, culturelles et religieuses.²¹⁹

La physiopathologie des toxicités liées aux ITK anti-angiogéniques n'est pas entièrement élucidée. Les données précliniques utilisant des modèles murins ont suggéré un effet toxique direct sur les microvaisseaux normaux.²²⁰ En particulier, l'hypertension pourrait être une conséquence de la diminution combinée de la production d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales et de la densité des microvaisseaux, conduisant à une résistance périphérique accrue et à une vasoconstriction.²²¹ Les polymorphismes génétiques associés à une expression différentielle des pompes d'efflux dans les cellules endothéliales normales pourraient expliquer les différences de profils de toxicité entre les populations asiatiques et non asiatiques. Typiquement, une fréquence plus élevée du polymorphisme rs2231142 du transporteur d'efflux ABCG2 a été rapportée dans les populations asiatiques.²²² In vitro, la mutation ABCG2 421C>A correspondant à ce polymorphisme entraîne une diminution de l'expression protéique.²²³ Dans les cellules endothéliales normales HMEC, l'exposition à des concentrations sub-toxiques de sunitinib augmente l'expression de la pompe ABCG2, favorisant ainsi l'efflux de sunitinib des cellules.²²⁴ Chez les patients coréens traités par sunitinib, le polymorphisme rs2231142 de l'ABCG2 était associé à des toxicités plus fréquentes.²²³ Notre méta-analyse comparant 4319 patients asiatiques à 31 914 autres patients permet la recommandation de haut niveau de préférer le sunitinib ou le cabozantinib pour les patients asiatiques, car ces deux médicaments étaient associés à une prévalence plus faible de l'hypertension sévère et du syndrome main-pied.

Tableau 17: Prévalence de l'anémie de grade 3/4 liée aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes

Subgroup	Patients		95%CI (%)	P-value for subgroup differences	Heterogeneity	
	N	Prevalence (%)	Random effects		I ²	P
Study design				<0.01		
Phase 2	3548	32.7	29.3-36.2		97.7	<0.001
Phase 3	2367	22.9	17.7-28.1		97.0	<0.001
Prospective registry/phase 4	1118	24.6	4.3-45		98.4	<0.001
Year of publication				0.047		
Before 2013	2761	36.2	30.5-42		97.5	<0.001
2013-2017	2275	28.6	23.6-33.6		96.8	<0.001
After 2017	1997	27.4	22.7-32		97.2	<0.001
Number of patients				<0.01		
< 100	2442	32.1	28.6-35.6		95.7	<0.001

100-200	1211	34.1	23.2-45.1	98.9	<0.001
>200	3380	20.4	16.1-24.7	98.6	<0.001
Region				0.01	
Asia only	1136	39.6	31.6-47.6	98.0	<0.001
Other	1136	39.6	31.6-31.4	97.4	<0.001
Median or mean age (y) at inclusion				0.8	
< 40	56	27.8	8.8-46.8	91.4	<0.001
40-64	5793	30.6	27.0-34.3	98.0	<0.001
65-74	1138	31.2	25.6-36.8	95.4	<0.001
≥ 75	38	24.0	8.7-39.3	86.5	<0.001
Type of anti-angiogenic TKI				<0.01	
Sorafenib	1331	26.0	20.5-31.5	95.8	<0.001
Sunitinib	3698	39.0	33.7-44.2	97.4	<0.001
Regorafenib	419	25.2	14.9-35.5	98.2	<0.001

Pazopanib	620	23.6	17.9-29.2	94.3	<0.001
Cabozantinib	600	25.0	16.9-33.2	94.8	<0.001
Axitinib	355	34.0	20.0-48	97.6	<0.001
Lenvatinib	10	14.3	5.2-23.3	0.0	0.4
Cancer type				0.34	
Renal cell carcinoma	3702	33.9	28.6-39.2	97.7	<0.001
Hepatocellular carcinoma	878	26.6	16.8-36.3	97.7	<0.001
Colorectal cancer	283	22.0	11.0-33	96.7	<0.001
GIST	464	37.8	21.0-54.5	98.5	<0.001
Thyroid cancer	151	26.4	18.6-34.2	85.5	<0.001
Lung cancer	281	26.9	17.5-36.3	91.6	<0.001
Others	1274	30.5	25.4-35.6	95.3	<0.001
The line of treatment				0.039	
First-line	3271	29.7	24.3-35.1	97.4	<0.001

Second-line or subsequent	3002	33.2	28.8-37.5	97.9	<0.001
Any line of treatment	760	24.2	18.9-29.5	92.5	<0.001
Overall response rate				0.4	
≤10%	2192	29.1	24.4-33.9	96.5	<0.001
>10%	3858	31.9	27.5-36.3	97.0	<0.001
Disease control rate				0.9	
≤60%	2459	30.8	26.6-34.9	95.8	<0.001
>60%	3575	30.5	25.5-35.5	97.6	<0.001
Median duration of anti-angiogenic treatment				0.68	
≤6 months	4636	30.2	26.5-33.9	97.8	<0.001
>6 months	2373	31.6	26.6-36.5	96.3	<0.001

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Tableau 18: Prévalence de l'hypothyroïdie de grade 3/4 liée aux ITKs anti-angiogéniques selon les analyses de sous-groupes

Subgroup	Patients		95%CI (%)	P-value for subgroup differences	Heterogeneity	
	N	Prevalence (%)	Random effects		I ²	P
Study design				0.1		
Phase 2	1261	20.9	17.4-24.3		89.6	<0.001
Phase 3	1311	16.7	12.4-21		96.3	<0.001
Prospective registry/phase 4	509	13.7	6.3-21.2		91.0	<0.001
Year of publication				<0.01		
Before 2013	345	7.1	3.9-10.3		66.7	<0.001
2013-2017	1292	20.4	16.2-24.7		91.7	<0.001
After 2017	1444	20.9	17.1-24.7		94.6	<0.001
Number of patients				<0.01		
< 100	838	21.6	17.9-25.2		88.8	<0.001

100-200	388	14.5	10.2-18.8	90.2	<0.001
>200	1855	16.2	12.1-20.2	97.5	<0.001
Region				<0.01	
Asia only	419	29.3	22.9-35.7	92.3	<0.001
Other	2662	16.4	13.8-19	93.4	<0.001
Median or mean age (y) at inclusion				0.8	
< 40	42	16.5	0-47.1	93.1	<0.001
40-64	2447	18.6	15.6-21.6	93.7	<0.001
65-74	517	21.9	16.0-27.6	89.6	<0.001
≥ 75	9	21.4	9.0-33.8	93.1	<0.001
Type of anti-angiogenic TKI				<0.01	
Sorafenib	180	8.9	4.1-13.6	89.3	<0.001
Sunitinib	1581	20.0	15.5-24.4	94.7	<0.001
Regorafenib	68	16.4	7.4-25.5	83.3	<0.001

Pazopanib	256	14.4	8.9-20	82.4	<0.001
Cabozantinib	437	23.3	15.6-31	87.5	<0.001
Axitinib	383	26.1	17.9-34.4	90.2	<0.001
Lenvatinib	176	25.4	15.0-35.8	93.8	<0.001
Cancer type				0.5	
Renal cell carcinoma	1993	21.1	17.3-24.9	94.9	<0.001
Hepatocellular carcinoma	109	12.1	3.7-20.4	90.2	<0.001
Colorectal cancer	35	18.9	0.8-37.1	90.2	<0.001
GIST	180	16.4	4.2-28.5	89.2	<0.001
Thyroid cancer	107	21.6	12.8-30.4	83.7	<0.001
Lung cancer	59	24.2	4.6-43.8	93.2	<0.001
Others	598	17.5	13.0-22.1	86.6	<0.001
The line of treatment				0.8	
First-line	1714	19.2	15.3-23.1	95.6	<0.001

Second-line or subsequent	992	20.3	16.0-24.5	91.1	<0.001
Any line of treatment	375	17.4	11.2-23.6	88.6	<0.001
Overall response rate				<0.01	
≤10%	496	14.5	9.7-19.4	89.2	<0.001
>10%	1953	21.7	18.0-25.4	94.2	<0.001
Disease control rate				0.9	
≤60%	678	19.6	14.3-24.9	90.9	<0.001
>60%	1765	19.2	15.4-22.9	93.9	<0.001
Median duration of anti-angiogenic treatment				0.1	
≤6 months	1199	17.3	13.5-21.1	90.7	<0.001
>6 months	1882	21.8	18.3-25.4	92.5	<0.001

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Nous avons également démontré que le vieillissement est associé à une augmentation progressive de l'incidence des toxicités les plus sévères sous ITK anti-angiogéniques. Le vieillissement de la population est associé à une incidence accrue de tous les types de cancers,²²⁵ ce qui constitue un défi pour la pratique quotidienne en oncologie en raison d'une sur-incidence fréquente de certaines toxicités sévères.²¹⁰ Dans notre méta-analyse, 79 % des patients avaient moins de 65 ans, alors que les patients de plus de 65 ans représentent 60 % des patients atteints de cancer.²²⁶ Cela illustre parfaitement la sous-représentation des patients âgés atteints de cancers dans les essais cliniques.²²⁷ Malgré cela, nos résultats ont démontré une augmentation significative de la prévalence des toxicités sévères dans cette population, en particulier de la fatigue sévère et du syndrome main-pied. Dans une analyse groupée de 6 essais cliniques et de 1059 patients traités par sunitinib, il y avait une incidence plus élevée de fatigue et de syndrome main-pied chez les 202 patients de plus de 70 ans.²²⁸ Dans notre méta-analyse avec quatre catégories d'âge, nous avons montré que cette augmentation de l'incidence des toxicités sévères était progressive. Cela ne peut être expliqué par une sensibilité accrue des cellules endothéliales aux ITK anti-angiogéniques : en effet, il y a plutôt une diminution de l'expression des VEGFR par les cellules endothéliales au cours du vieillissement dans les modèles murins²²⁹ et chez l'homme.²³⁰ La prévalence plus élevée des toxicités pourrait être liée aux changements liés à l'âge dans la fonction hépatique. Une dysfonction hépatique sévère est associée à une toxicité accrue du pazopanib,²³¹ et les sept ITK anti-angiogéniques approuvés ont un métabolisme principalement hépatique, principalement par l'activité enzymatique du cytochrome CYP3A4. Cependant, il n'y a pas de preuve d'une diminution de l'activité du CYP3A4 avec l'âge.²³² En revanche, il existe des comorbidités plus fréquentes et des co-médications entraînant des interactions médicamenteuses qui pourraient expliquer la forte prévalence des toxicités des ITK anti-angiogéniques chez les personnes âgées. Typiquement, la co-médication avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter considérablement l'exposition aux ITK anti-angiogéniques.²³³⁻²³⁸ Cette sur-incidence des toxicités chez les personnes âgées atteintes de cancer explique les adaptations fréquentes de la posologie, entraînant un sous-traitement de ces populations.^{239,240} Dans notre méta-analyse regroupant des données de 53 essais et 7 787 patients, nous avons démontré que le schéma posologique à faible dose de sunitinib n'était clairement pas associé à un profil plus sûr, et cela était également vrai chez les patients atteints de carcinome rénal. Au contraire, il semble être associé à une diminution de l'efficacité. Bien que cela ne puisse pas être généralisé à tous les ITK anti-angiogéniques, plutôt que de réduire les doses chez les

personnes âgées de ≥ 75 ans, nous recommandons de choisir des médicaments ayant une incidence plus faible d'effets indésirables, ce qui signifie le pazopanib.

Une découverte majeure de notre méta-analyse a été la démonstration que le pazopanib a le profil de sécurité le plus favorable parmi les 7 ITK anti-angiogéniques. Une étude de préférence des patients comparant le pazopanib et le sunitinib pour le carcinome rénal métastatique a montré un meilleur profil pour le pazopanib et une meilleure préférence des patients.²¹⁴ Notre étude offre la possibilité de comparer les profils de toxicité des sept médicaments, afin de choisir l'un ou l'autre en fonction des caractéristiques des patients (ethnicité, âge) et du type de cancer, dans une approche plus personnalisée. Cela est particulièrement vrai pour les patients atteints de RCC métastatique, les ITK anti-angiogéniques étant le traitement de référence en deuxième ligne sans recommandation pour un médicament ou un autre.²⁴¹

Notre méta-analyse présente certaines limites. En particulier, parce qu'elle a été réalisée sur des données publiées et non sur des données individuelles, elle n'a pas pu inclure les paramètres pharmacocinétiques individuels lorsqu'ils étaient disponibles, ni les données génomiques telles que les polymorphismes constitutionnels. Nous avons discuté de l'impact des polymorphismes des pompes d'efflux sur l'exposition aux médicaments. Cela est également vrai pour les polymorphismes du CYP3A4 : par exemple, chez les patients caucasiens traités par sunitinib, le polymorphisme CYP3A4*22 a été associé à une diminution de la clairance du sunitinib et à moins de toxicités.²⁴² De plus, pour les sept ITK anti-angiogéniques, plus la concentration plasmatique résiduelle est élevée, plus la réponse est forte, mais aussi l'incidence des toxicités sévères,²⁴³⁻²⁴⁹ soulignant l'importance du suivi thérapeutique pour l'adaptation des doses. Nous n'avons pas non plus pu obtenir de données sur les comorbidités, qui sont fréquentes chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avec un statut ECOG-PS faible,²⁵⁰ ce qui pourrait expliquer la forte prévalence des toxicités sévères liées aux ITK dans ce type de tumeur.

En conclusion, notre méta-analyse permet de formuler des recommandations de haut niveau pour le choix des ITK anti-angiogéniques en fonction de l'âge, de l'ethnicité, des comorbidités et des co-médications des patients, pour un traitement personnalisé.

2. Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques et physiopathologie de leurs effets toxiques: réévaluation du traitement de l'anémie dans les cancers métastatiques

Au cours des dix dernières années, les ITK anti-angiogéniques sont devenus des médicaments majeurs pour le traitement de divers types de cancers, principalement le cancer rénal, le carcinome hépatocellulaire, les cancers de la thyroïde et colorectal.^{201,251,252} Sept ITK anti-angiogéniques sont actuellement approuvés, et leurs toxicités sont bien décrites. Ces toxicités sont souvent graves et limitent leur utilisation. En particulier, elles conduisent fréquemment à une réduction des doses, ce qui peut entraîner un développement possible de résistance lié à une exposition pharmacologique insuffisante. Dans notre méta-analyse rapportée dans le chapitre précédent et impliquant 56895 patients atteints de divers types de cancers, nous avons rapporté une incidence généralement élevée de 56,1 % de toxicités sévères (grades 3-4), le pazopanib étant le médicament le plus sûr. Les toxicités les plus fréquentes sont l'hypertension, le syndrome mains-pieds, la fatigue et les toxicités hématologiques.²¹⁵ La fatigue, survenant chez jusqu'à 60 % des patients traités par des ITK anti-angiogéniques, altère considérablement leur qualité de vie,²⁵³ et est en partie expliquée par l'anémie qui, pour sa part, survient chez jusqu'à 50 % des patients, en particulier avec le sunitinib.²⁵⁴

Le sunitinib présente le profil le moins favorable en termes de toxicités hématologiques pour les patients. En utilisant des données issues de notre méta-analyse sur les toxicités des ITK anti-angiogéniques, nous nous sommes concentrés sur les toxicités hématologiques (de tous les grades et grades 3-4 en particulier) dans 86 essais impliquant 16877 patients. En considérant tous les grades, la prévalence des toxicités hématologiques variait de 9,4 % (neutropénie sous traitement par regorafénib) à 47,9 % (leucopénie sous traitement par sunitinib). En considérant uniquement les toxicités sévères de grades 3-4, le sunitinib présentait la plus forte implication pour les quatre paramètres biologiques, notamment pour l'anémie, où elle atteignait 5,2 % (voir Figure 9). Les mécanismes physiopathologiques des toxicités hématologiques n'ont pas encore été déchiffrés à ce jour.

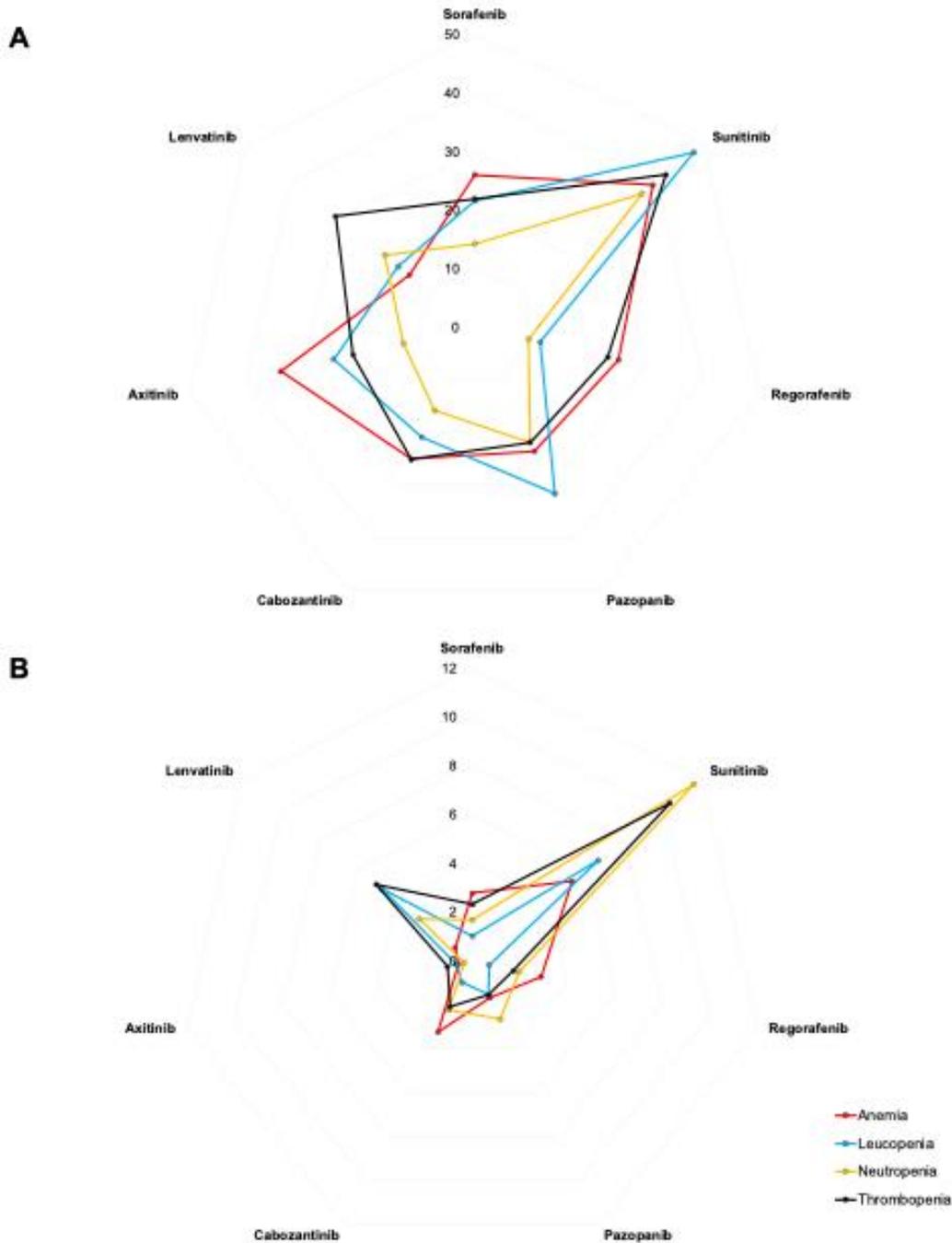


Figure 9: Représentation diagrammatique des ITK anti-angiogéniques pour le traitement des cancers selon les toxicités hématologiques : A) tous les grades et B) toxicités de grades 3-4.

Tous les ITK anti-angiogéniques ont un effet anti-tumoral principalement par le biais d'un effet anti-angiogénique sur les néovaisseaux tumoraux, bien qu'un effet direct sur les cellules tumorales ait également été rapporté.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Dans une étude préclinique précédente, nous avons montré que

l'effet pro-apoptotique du sunitinib sur les cellules endothéliales tumorales était lié à l'expression des cibles théoriques du sunitinib, y compris VEGFR1/2 et PDGFR β . Les études précliniques utilisant des ITK anti-angiogéniques ont montré un effet direct sur les microvaisseaux normaux dans l'intestin grêle et le pancréas.^{255–257} Étant donné que les VEGFRs/PDGFRs sont exprimés de manière ubiquitaire dans les cellules endothéliales normales,^{91,138} nous avons émis l'hypothèse que les ITK anti-angiogéniques pourraient avoir un effet cytotoxique diffus sur les vaisseaux normaux dans divers organes, y compris la moelle osseuse.

Dans cette étude et seconde partie de ma Thèse de Sciences, nous avons cherché à comprendre les mécanismes pathophysiologiques de la toxicité hématologique des ITK anti-angiogéniques. Ce travail a fait l'objet d'un manuscrit en revision favorable dans le journal *Experimental Hematology & Oncology*.

2.1. Matériel et méthode

Modèles murins

Les souris C57BL6, achetées auprès de Janvier (France), ont été maintenues dans des conditions d'hébergement sans pathogènes à l'Université Sorbonne Paris Nord (numéro d'accord C9300801). Tous les expérimentations ont été réalisées conformément aux directives du NIH et aux recommandations de l'Union Européenne (2010/63/UE). Cette étude a été approuvée par le Comité National Français d'Éthique pour les études animales expérimentales (APAFIS#17190-201810181424511).

Pour modéliser chez les souris les toxicités des ITK anti-angiogéniques observées chez les patients, nous avons traité les souris en continu par gavage pendant 14 jours soit avec du sunitinib à une dose pharmacologiquement pertinente de 40 mg/kg/jour,²⁵⁸ soit avec du pazopanib à une dose de 150 mg/kg/jour dilué dans du NaCl à 0,9 %, ^{259,260} ou avec de l'axitinib à une dose de 25 mg/kg/jour.²⁶¹ Des souris C57BL6 non traitées ont été utilisées comme groupe témoin.

Suivi des numérations sanguines

Le sang périphérique a été prélevé avant le traitement au Jour 0, à trois moments pendant le traitement (Jour 4, Jour 7, Jour 10), et au moment de l'euthanasie (Jour 14). Le sang a été immédiatement placé dans des tubes contenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), et les hémogrammes ont été réalisés à l'aide de l'analyseur MS9-5.

Comptages manuels des réticulocytes

Les comptages manuels des réticulocytes ont été effectués après le suivi automatisé des numérations sanguines. 30 µl de bleu de crésyl (Sigma-Aldrich®, Allemagne) et 30 µl d'échantillon de sang ont été doucement mélangés dans un tube à essai et incubés à température ambiante pendant 20 minutes. Après agitation, un étalement fin a été préparé. Mille cellules rouges ont été comptées sur chaque étalement de tous les échantillons. Le pourcentage de cellules contenant de l'ARN teinté a été enregistré à l'aide d'un microscope Olympus® BX51 (Japon). Les cellules contenant un ARN abondant ont été identifiées comme des réticulocytes immatures ou réticulocytes jeunes, tandis que les autres réticulocytes ont été identifiés comme des réticulocytes matures ou réticulocytes normaux. La fraction de réticulocytes immatures (IRF) a été calculée comme le ratio des réticulocytes immatures au nombre total de réticulocytes, permettant l'évaluation de la maturation de la lignée érythroïde.

Évaluation de la toxicité cardiaque

Pour chaque souris, les paramètres échocardiographiques ont été mesurés à l'aide d'une échocardiographie transthoracique au Jour 13, la veille de l'euthanasie, sur le système échographique cardiovasculaire ACUSON S3000 TM (Siemens) équipé d'une sonde linéaire de 14 MHz. Les souris ont été légèrement sédaturées avec de la kétamine (0,125 mg/kg) pendant les mesures. Toutes les investigations échocardiographiques ont été réalisées en aveugle et vérifiées par un deuxième opérateur.

Au moment de l'euthanasie (Jour 14), les cœurs ont été immédiatement disséqués et divisés en deux parties pour les analyses tissulaires : i) une partie a été fixée au formaldéhyde et incluse en paraffine, ii) une autre partie a été congelée instantanément dans de l'azote liquide. L'expression de l'ARNm Bnp cardiaque a été évaluée par qRT-PCR comme décrit ci-dessous.

Analyses tissulaires et immunomarquage

Au moment de l'euthanasie, tous les organes ont été systématiquement disséqués pour des analyses tissulaires ultérieures. Tous les échantillons de tissus ont été traités de manière similaire et divisés en deux parties : une partie a été fixée au formaldéhyde et incluse en paraffine, l'autre partie a été congelée instantanément dans de l'azote liquide. Toutes les sections tissulaires ont été obtenues à

l'aide d'un microtome automatique HM-340 (Microm) réglé à 2 μm , et elles ont été colorées avec l'Hématoxyline-Éosine (HE). Deux pathologistes (A.J., G.B.) ont réalisé les analyses tissulaires.

Pour l'analyse de la thyroïde, les surfaces de colloïde ont été délimitées et mesurées à l'aide du logiciel CellSens Dimension (Olympus, Allemagne) sur cinq champs différents à une amplification de $\times 200$ à l'aide d'un microscope Provis AX70 (Olympus, Tokyo). Pour chaque thyroïde, la surface totale de colloïde a été exprimée en pourcentage de la surface totale de la thyroïde.

Pour les cœurs et les thyroïdes, la densité des microvaisseaux a été évaluée sur les sections tissulaires en utilisant un anticorps monoclonal anti-CD31 pour rat anti-souris (Dianova, Allemagne, clone SZ31) à une dilution de 1:30 comme anticorps primaire. Une méthode d'immunoperoxydase indirecte a été utilisée, et les contrôles n'avaient pas d'anticorps primaire ou un anticorps primaire non pertinent du même isotype. L'anticorps secondaire était un anti-IgG H&L de lapin (ab6703, 1:200, Abcam), couplé à un kit de détection anti-lapin OmniMap (Roche diagnostic, Meylan, France). Le nombre de vaisseaux sanguins colorés a été compté sur cinq champs différents à une amplification de $\times 400$, sur un microscope Provis-aX-70 (Olympus, Tokyo). Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SeM).

Pour la densité des microvaisseaux de la moelle osseuse, les vaisseaux normaux sans disruption de la membrane basale ont été comptés sur cinq champs différents à une amplification de $\times 400$, sur un microscope Provis-aX-70 (Olympus, Tokyo).

Les cellules productrices d'érythropoïétine rénale ont été identifiées à l'aide d'un anticorps polyclonal anti-CD73 pour lapin anti-souris à une dilution de 1:100 (abcam, Royaume-Uni, ab175396), comme anticorps primaire. Une méthode d'immunoperoxydase indirecte a été utilisée, et les contrôles n'avaient pas d'anticorps primaire ou un anticorps primaire non pertinent du même isotype.

Cytométrie en flux

Pour chaque souris, au moment de l'euthanasie (Jour 14), la moelle osseuse a été aspirée des fémurs et suspendue dans du PBS/SVF 2%. Un tampon de lyse des globules rouges (Sigma Aldrich) a été utilisé avant le marquage. Les cellules souches hématopoïétiques (HSC), les progéniteurs hématopoïétiques multipotents (MPP), les progéniteurs myéloïdes (MP), les précurseurs

granulocytes-monocytes (PreGM), les progéniteurs granulocytes-monocytes (GMP), les progéniteurs érythroïdes mégacaryocytaires (MEP), les progéniteurs érythroïdes (EryP), et les progéniteurs mégacaryocytaires (MkP) ont été marqués avec un panel d'anticorps anti-souris pour rats (tous Sony Biotechnologies) comprenant le cocktail de lignées PacBlue (B220, Ter-119, CD3e, Gr-1, CD11b), PercpCy5.5 CD117 (Clone 2B8), PE/Cy7 Sca-1 (Clone D7), BUV737 CD16/32 (Clone 2.4G2), Brilliant Violet 650 CD150 (Clone TC15-12F12.2), Alexa Fluor 647 CD105 (Clone MJ7/18), et Brilliant Violet 605 CD41 (Clone MWReg30). Tous les expériences ont été réalisées à l'aide d'un FACs LSR Fortessa (BD Biosciences) et analysées avec le logiciel FlowJo® (FlowJo, LLC, USA).

Pour chaque type de progéniteur, les résultats ont été exprimés en pourcentage du nombre total de cellules vivantes dans la moelle osseuse analysée.

Évaluation des concentrations d'EPO plasmatiques et de la moelle osseuse

Pour la concentration d'EPO dans le plasma, le sang a été centrifugé pendant 10 min à 1000×g dans les 30 minutes suivant la collecte. Les concentrations d'EPO ont été évaluées sur 50 µL de plasma, en utilisant un kit ELISA pour l'érythropoïétine murine (BioLegend, Canada, 442707).

Pour les concentrations d'EPO dans la moelle osseuse, la moelle osseuse a été lysée dans 200 µL de tampon RIPA (Thermofisher) et la concentration d'EPO a été déterminée en utilisant le même kit ELISA.

Quantification de l'ARNm par qRT-PCR et ddPCR

Pour l'expression de l'ARNm *Bnp* et *Epo* dans les tissus, l'ARN total a été extrait de 10 sections congelées de 10 µm, en utilisant le RNeasy Mini Kit (Qiagen, France). L'ARN total a été quantifié sur NanoDrop (LabTech, France) et qualifié sur la Station d'Électrophorèse Automatisée Bio-Rad Experion™ (France). L'ARN total a été rétrotranscrit (cDNA) avant amplification par qPCR à l'aide des amorces aléatoires SuperScript™ II Reverse Transcriptase (Invitrogen, France). Les réactions de qPCR ont été réalisées avec des sondes fluorescentes sur un système GeneAmpPCR (Applied Biosystems) avec des amorces spécifiques pour *Bnp* (Mm01255770_g1, Thermofisher) ou *Epo* (Mm01202755_m1, Thermofisher). Les gènes de référence *Tbp* (Mm01277042_m1, Thermofisher) et *Gapdh* (Mm99999915_g1, Thermofisher) ont été utilisés pour normaliser les

résultats d'expression des gènes. Les résultats ont été exprimés en $-\Delta\text{CT}$ et $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ (également connu sous le nom de quantification relative, RQ).

Pour l'évaluation de l'expression de l'ARNm *Epo* dans les cellules productrices d'érythropoïétine rénales (REPC), des sections de tissu rénal congelé de 7 μm d'épaisseur ont été fixées dans de l'éthanol à 70 % pendant 20 secondes, puis marquées avec l'anticorps anti-CD73 (ab175396, abcam, Royaume-Uni) et le kit de marquage d'anticorps APEX™ Alexa Fluor 488 (A10468, Thermofisher, Allemagne) à une concentration de 1/20 pendant 2 minutes à 4°C. Pour chaque échantillon, cent cellules péri-tubulaires exprimant CD73 ont été immédiatement micro-disséquées au laser à l'aide d'un système PALM-Microbeam/Zeiss (Carl Zeiss, Allemagne) et traitées pour l'extraction d'ARN et la rétrotranscription (cDNA) avant PCR digitale en gouttelettes (ddPCR). La ddPCR a été réalisée en utilisant le système QX100 ddPCR (Biorad, Hercules, CA, USA). Le mélange contenait 5 μL de cDNA provenant de RT-PCR, 10 μL de ddPCR Supermix pour sondes (sans dUTP) (Bio-Rad), 1 μL de sondes *Epo* (Mm01202755_m1, Thermofisher) par puits, et le volume final pour la réaction était de 20 μL . Les gouttelettes ont été générées par un générateur de gouttelettes QX200 (Biorad). La PCR a été réalisée sur le Système CFX96 Real Time (Bio-Rad). La PCR a été effectuée avec une étape initiale de dénaturation à 95°C pendant 10 minutes, suivie de 40 cycles de dénaturation (94°C pendant 30 secondes) et d'annealing (60°C pendant 1 minute). Un programme de courbe de fusion post-amplification a été initié par un chauffage à 98°C pendant 10 minutes, suivi d'un refroidissement à 12°C. Chaque course PCR comprenait un contrôle sans modèle. Les résultats de ddPCR ont été générés à l'aide du Lecteur QX100 Droplet (Biorad) et analysés avec le logiciel QuantaSoft (Biorad).

Essai de formation de colonies érythroïdes

Pour chaque souris, qu'elle ait été traitée ou non par les ITKs, les deux os du bras (humérus) débarrassés des tissus cutanés et musculaires ont été fracturés et broyés. Les cellules de la moelle osseuse ont été inoculées dans une plaque de culture de 35 mm à raison de 2×10^5 cellules par 3 ml de milieu à base de méthylcellulose (MethoCult™ GF M3334), acheté auprès de STEMCELL Technologies Inc. (Canada). Les cellules ont été incubées à 37°C en présence de 5 % de CO₂. Les nombres d'unités formant des colonies (CFUs) ont été identifiés et comptés à l'aide d'un microscope à contraste de phase inversé à $\times 40$ de grossissement aux Jours 0, 4, 7, 10, et 14 de culture. Des plaques en double ont également été préparées.

Évaluation des marqueurs de l'autophagie

Après 10 jours de culture, les colonies érythroïdes ont été traitées pour la qRT-PCR et le Western Blot. Pour l'inhibition du flux d'autophagie, les colonies érythroïdes ont été incubées avec de l'hydroxychloroquine à 10 $\mu\text{mol/L}$ pendant 2 heures avant la collecte pour des analyses ultérieures.²⁶²

La qRT-PCR a été réalisée comme décrit ci-dessus pour évaluer l'expression de l'ARNm de *Lc3* (Mm00458725_g1, Thermofisher), *Becn1* (Mm01265461_m1, Thermofisher) et *Bnip3l* (Mm00786306_s1, Thermofisher).

L'extraction de protéines a été effectuée en utilisant le tampon RIPA (Thermo) complété par une tablette d'inhibiteurs de protéases sans EDTA (Roche Diagnostics) et des inhibiteurs de phosphatases (Sigma-Aldrich). Le Western blot a été réalisé sur des gels Mini-PROTEAN TGX précuits de 4-20 % (Biorad), puis transféré sur une membrane PVDF de 0,2 μm (Biorad) à l'aide du Trans-Blot Turbo Transfer System. La détection a été réalisée en utilisant des anticorps anti-LC3 (PA5-22990, 1/1000, Thermofisher) et anti- β Actine (A3854, 1/50 000, Sigma) comme anticorps primaires. Un anti-lapin HRP (ab32568, 1/1000, abcam) a été utilisé comme anticorps secondaire. Le développement a été réalisé en utilisant Clarity Western ECL Substrate (Biorad) et lu sur le système de détection ChemiDoc XRS+ (Biorad). Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Image Lab 6.1 (Biorad).

Microscopie électronique à transmission (TEM)

Les colonies érythroïdes ont été préparées pour la microscopie électronique à transmission après 10 jours de culture. Les colonies érythroïdes ont été centrifugées à 1000 rpm pendant 10 minutes et fixées avec du glutaraldéhyde à 2 % dans un tampon de sodium cacodylate à 0,1 M. Après déshydratation à l'éthanol et inclusion des échantillons fixés dans l'Epon, des sections semi-minces ont été préparées. Des sections ultraminces (150 nm) ont été obtenues sur des zones sélectionnées, colorées et analysées sur un microscope TEM Hitachi H-7650 à 80 kV.

2.2. Résultats

Nous avons choisi le sunitinib pour modéliser les toxicités des ITK anti-angiogéniques dans les modèles murins précliniques. Nous avons décidé de comparer ses effets avec ceux du pazopanib, qui présente le profil de sécurité le plus favorable parmi les sept ITK anti-angiogéniques.

Le sunitinib et le pazopanib induisent une toxicité endothéliale diffuse dans les vaisseaux normaux

Nous avons traité dix souris C57BL6 en continu avec du sunitinib pendant 14 jours à une dose pharmacologiquement pertinente de 40 mg/kg/jour.²⁵⁸ Dix souris C57BL6 non traitées ont été utilisées comme groupe témoin. En dehors des toxicités hématologiques, nous nous sommes concentrés sur les analyses cardiaques et thyroïdiennes, étant donné que les toxicités cardiovasculaires (hypertension, insuffisance cardiaque) et endocriniennes (hypothyroïdie, asthénie) sont fréquentes et potentiellement sévères.²¹⁵ Pour la toxicité cardiaque, toutes les souris ont subi une échocardiographie transthoracique la veille de l'euthanasie. Au moment de l'euthanasie, tous les organes ont été systématiquement analysés. Comparé aux souris non traitées, nous avons observé une diminution significative du pourcentage de surface thyroïdienne colloïdale (Figure 10A). À l'aide de l'échographie, nous avons également trouvé une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ($P < 0,01$), et une augmentation significative de l'expression d'ARNm de *Bnp* ($P < 0,01$), un biomarqueur de la dysfonction cardiaque (Figure 10B).

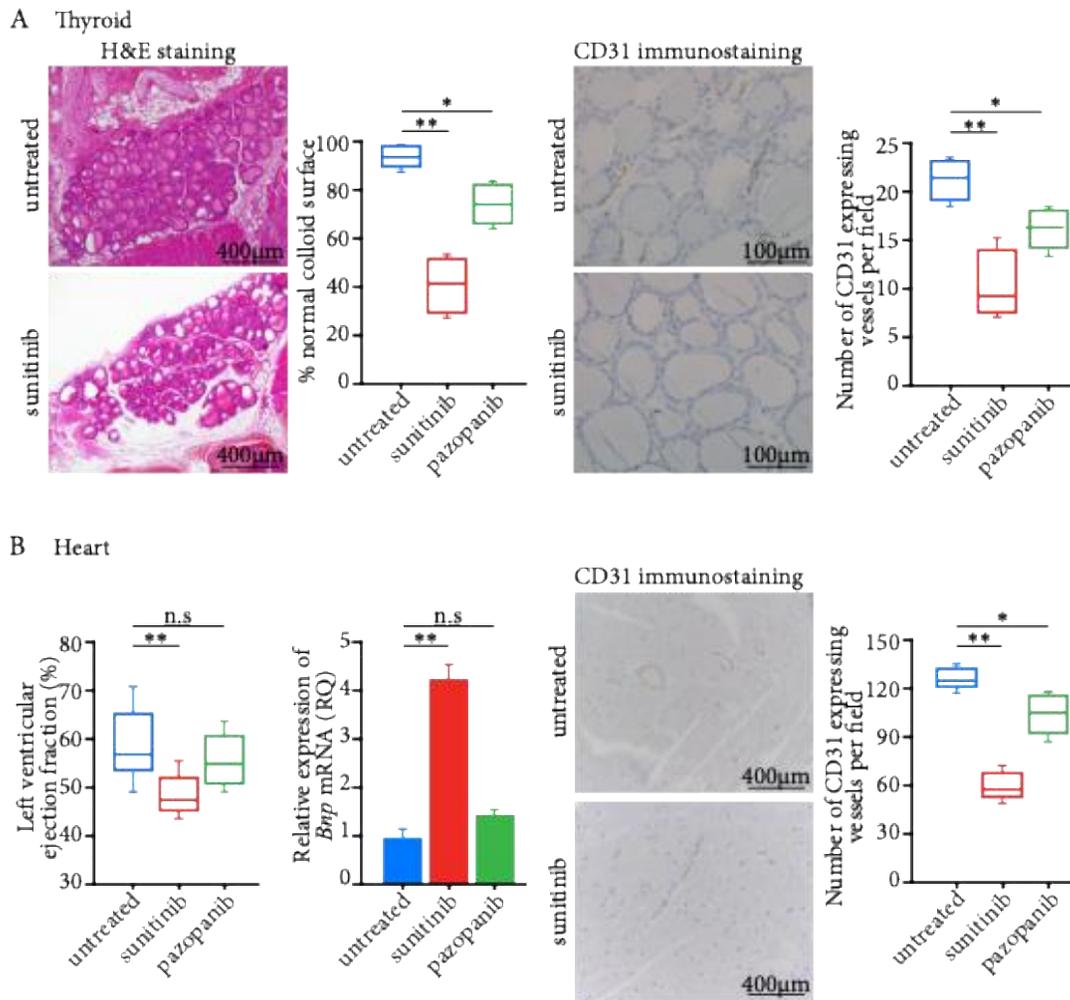


Figure 10: Les toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques sont liées à un effet cytotoxique direct sur les cellules endothéliales normales.

A) Le panneau de gauche montre les colorations H&E des sections de la thyroïde avec une diminution significative du pourcentage de surface de colloïde sous traitement par sunitinib. Le panneau de droite montre l'immunomarquage CD31 des sections de thyroïde avec une diminution significative du nombre de vaisseaux normaux exprimant CD31 chez les souris traitées par sunitinib par rapport aux souris non traitées.

B) Le panneau de gauche montre la toxicité cardiaque avec une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche visualisée par échocardiographie, et une augmentation significative de l'expression des ARNm de *Bnp* dans le cœur. Le panneau de droite montre l'immunomarquage CD31 des sections cardiaques avec une diminution significative du nombre de vaisseaux normaux exprimant CD31 chez les souris traitées par sunitinib par rapport aux souris non traitées.

En ce qui concerne la toxicité hématologique, les souris traitées au sunitinib ont développé une anémie, avec une diminution significative des niveaux d'hémoglobine et des comptes de leucocytes par rapport aux souris non traitées, tandis que les comptes de plaquettes ont augmenté significativement ($P < 0,05$) (Figure 11 et Figure 12). Il convient de noter qu'une diminution du niveau d'hémoglobine a également été observée pour les souris non traitées, en raison de la collecte répétée de sang pendant 14 jours. Cependant, sous traitement au sunitinib, l'anémie était encore plus sévère. Nous avons ensuite analysé la moelle osseuse et observé une diminution significative de la densité de la moelle osseuse chez les souris traitées par rapport aux souris non traitées, avec un nombre médian total de cellules de 16×10^6 contre 35×10^6 cellules respectivement ($P < 0,01$) (Figure 11, panneau gauche).

Lorsque nous avons évalué la densité des microvaisseaux dans tous ces tissus, nous avons constamment observé une diminution significative du nombre de vaisseaux normaux exprimant CD31 chez les souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées ($P < 0,01$) (Figure 10 et Figure 11, panneaux de droite). Cela était particulièrement vrai pour la moelle osseuse, et une observation frappante était la disparition complète des microvaisseaux, avec de grandes zones hémorragiques après 14 jours de sunitinib à 40 mg/kg/jour (Figure 11, panneau droit).

Nous avons également traité dix souris avec du pazopanib et avons observé une diminution significative du nombre de vaisseaux normaux dans la thyroïde, le cœur et la moelle osseuse des souris traitées, bien que ces effets soient moins marqués qu'avec le sunitinib. En particulier, dans la moelle osseuse des souris traitées avec du pazopanib, les microvaisseaux étaient encore présents. Cependant, lorsque nous avons compté uniquement les vaisseaux normaux sans disruption de la membrane basale, leur nombre était significativement plus faible que chez les souris non traitées (3 ± 2 par champ à un grossissement de $\times 400$ contre 12 ± 8 , $P < 0,01$) (Figure 11, panneau droit).

Dans l'ensemble, les ITK anti-angiogéniques induisent une large gamme d'effets toxiques sur les tissus normaux par un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales normales.

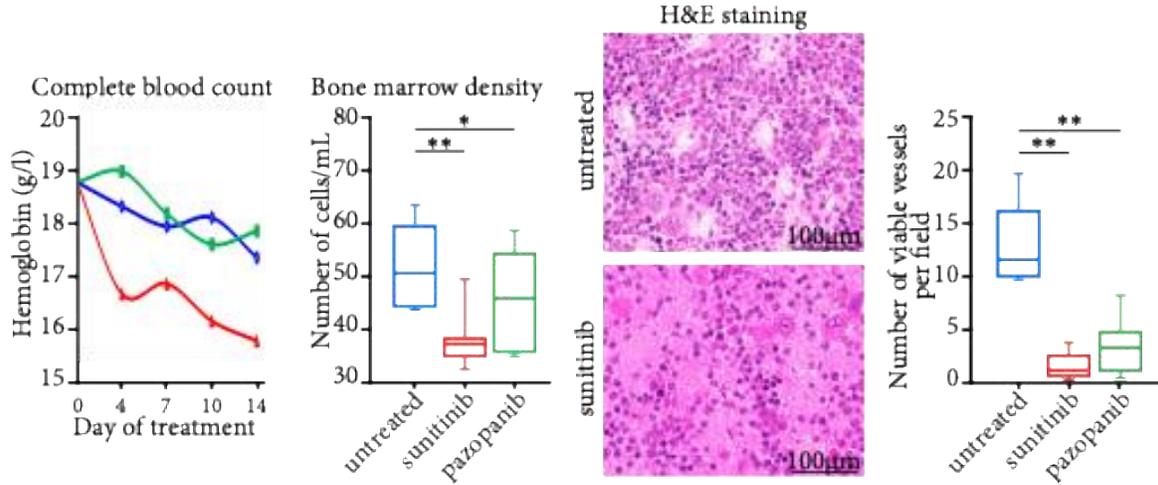


Figure 11: Les toxicités induites par les ITK anti-angiogéniques sur les cellules endothéliales normales de la moelle osseuse.

Le panneau de gauche montre le numération formule sanguine avec le niveau d'hémoglobine et la densité de la moelle osseuse. Le panneau de droite montre les colorations H&E des sections de la moelle osseuse avec une diminution du nombre de microvaisseaux et des grandes zones hémorragiques sous traitement par sunitinib. H&E : Hématoxyline-éosine. * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; n.s : non significatif. RQ : Quantification relative.

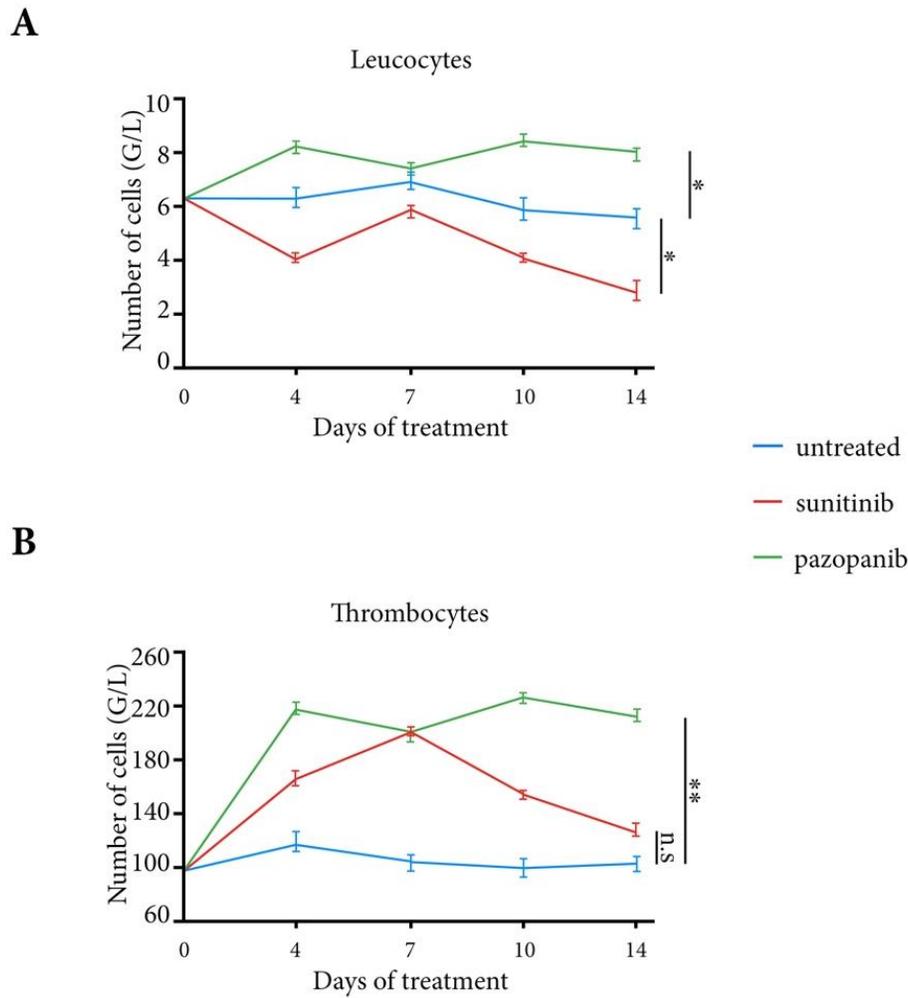


Figure 12: Numérations globulaires complètes avec leucocytes (A) et thrombocytes (B).

L'effet du sunitinib sur les différentes lignées cellulaires sanguines n'est pas proportionnel

Dans la mesure où l'effet du sunitinib ou du pazopanib sur la moelle osseuse était principalement anti-angiogénique, nous aurions dû observer une destruction proportionnelle de la moelle osseuse des différentes lignées hématopoïétiques par cytométrie en flux. Ce n'était pas le cas. Certains types cellulaires étaient peu ou pas du tout affectés, y compris les progéniteurs LSK les plus immatures (cellules souches hématopoïétiques (HSC) et progéniteurs multipotents (MPP)), ainsi que les plaquettes, les granulocytes et les lymphocytes (Figure 12). Cela pourrait être lié à une résistance intrinsèque au stress hypoxique des cellules souches hématopoïétiques normales,^{263–265} ainsi que des lymphocytes et des plaquettes.^{266,267} En revanche, la mort cellulaire était

particulièrement marquée pour les progéniteurs matures LK, y compris les lignées érythrocytaires et myéloïdes. Pour les progéniteurs MEP, nous avons observé une diminution de 45 % ($0,05\% \pm 0,013\%$ de cellules vivantes pour les souris traitées au sunitinib contre $0,11\% \pm 0,02\%$ pour les souris non traitées, $P < 0,001$). Pour les EryP, il y a eu une diminution de 20 % ($0,09\% \pm 0,07\%$ de cellules vivantes contre $0,48\% \pm 0,1\%$ pour les souris traitées au sunitinib contre les souris non traitées ; $P < 0,001$). En revanche, les progéniteurs MKP, qui dérivent également des progéniteurs MEP, n'étaient pas significativement affectés par le traitement au sunitinib (Figure 13).

Dans l'ensemble, l'hypoxie induite par le sunitinib suivant la destruction des vaisseaux normaux dans la moelle osseuse affecte principalement les lignées érythrocytaires et myéloïdes.

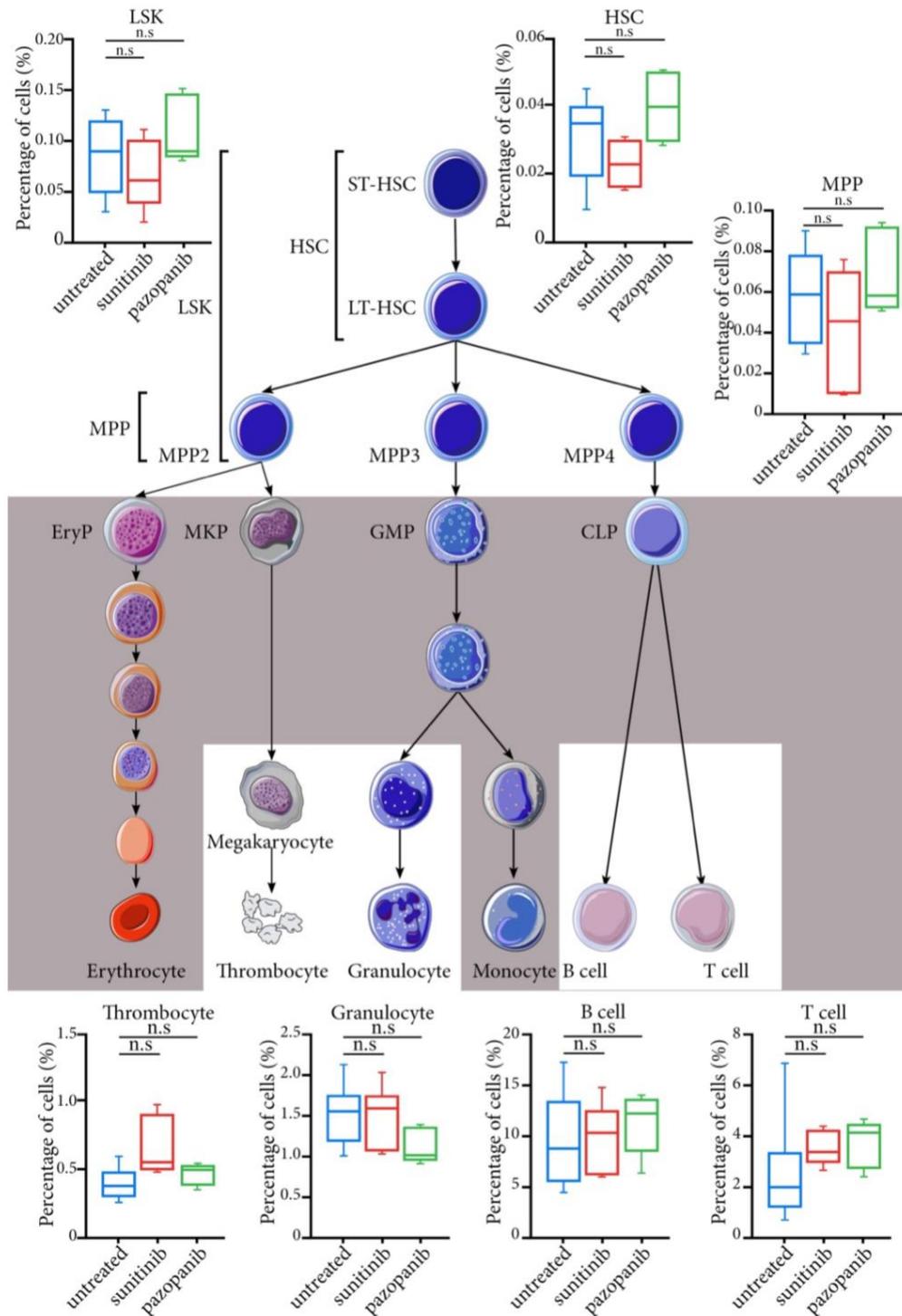


Figure 13: Représentation schématique des cellules souches hématopoïétiques et des proportions des différentes lignées hématopoïétiques mesurées par cytométrie en flux sur la moelle osseuse. Aucune différence significative n'est observée dans le nombre de cellules vivantes pour les LSK, HSC, MPP, thrombocytes, granulocytes, cellules B et cellules T.

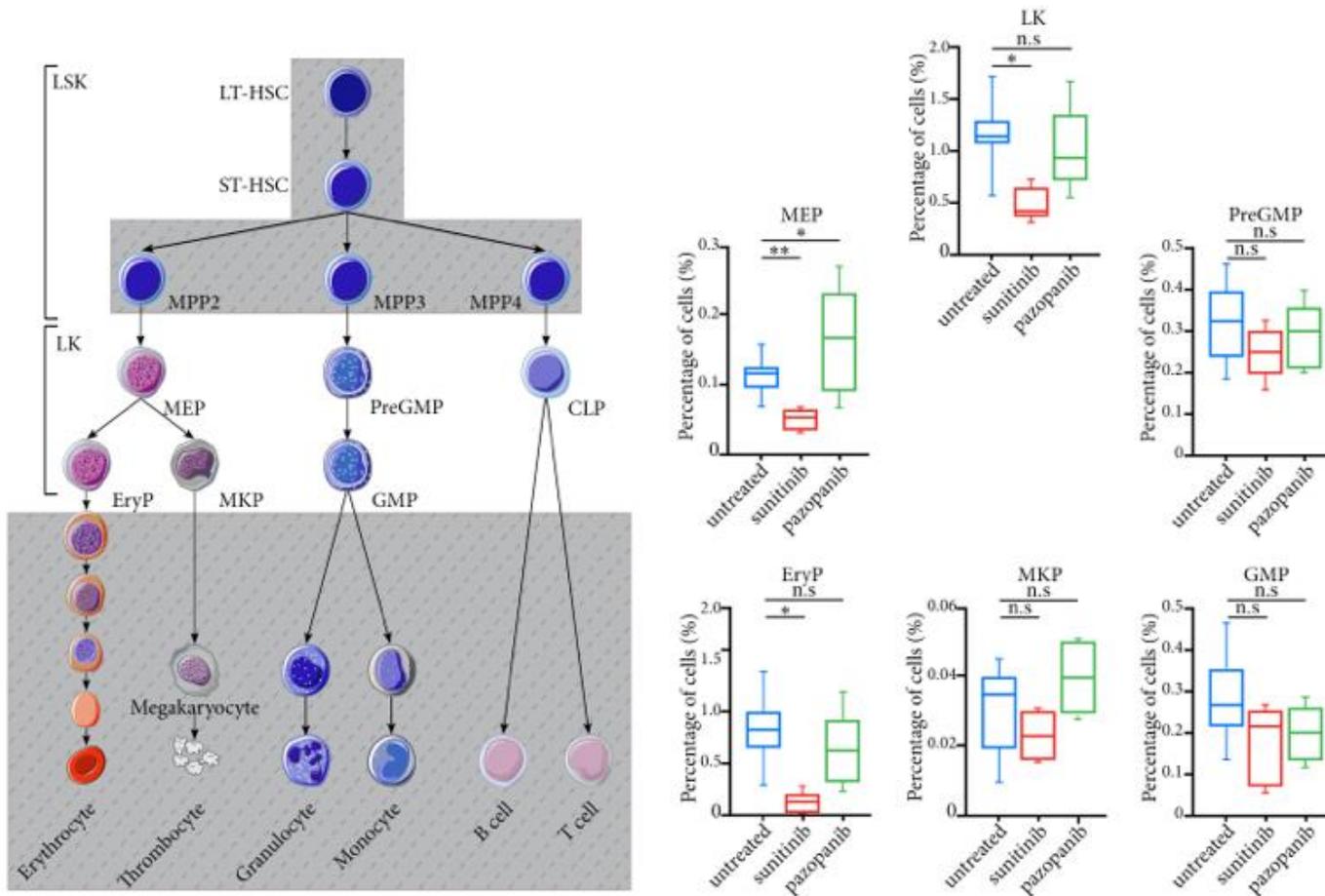


Figure 14: Caractérisation des différentes lignées hématopoïétiques sous traitement par ITKs anti-angiogéniques à l'aide de la cytométrie en flux sur la moelle osseuse.

Le panneau de gauche fournit une représentation schématique de la production de cellules sanguines matures à partir des cellules souches hématopoïétiques. Le panneau de droite montre les proportions des différentes lignées hématopoïétiques mesurées par cytométrie en flux, avec une diminution des cellules vivantes pour les progéniteurs LK matures, MEP et les progéniteurs érythrocytaires sous traitement par sunitinib.

L'effet du sunitinib est associé à un blocage de la maturation des érythrocytes

Lorsque nous avons examiné les différentes étapes de la maturation des érythrocytes, nous avons observé une diminution marquée du nombre de proérythroblastes et d'érythroblastes basophiles (précurseurs I et II) dans la moelle osseuse, tandis qu'il n'y avait pas de mort cellulaire dans les trois dernières étapes, des érythroblastes polychromatophiles aux réticulocytes. Proportionnellement, leurs nombres ont augmenté de manière significative chez les souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées (Figure 14), suggérant leur résistance à l'hypoxie et un blocage de la maturation. Encore une fois, ces effets étaient moins marqués avec le pazopanib. En particulier, le nombre d'érythroblastes polychromatophiles (précurseurs III) n'a pas augmenté par rapport aux nombres observés chez les souris non traitées.

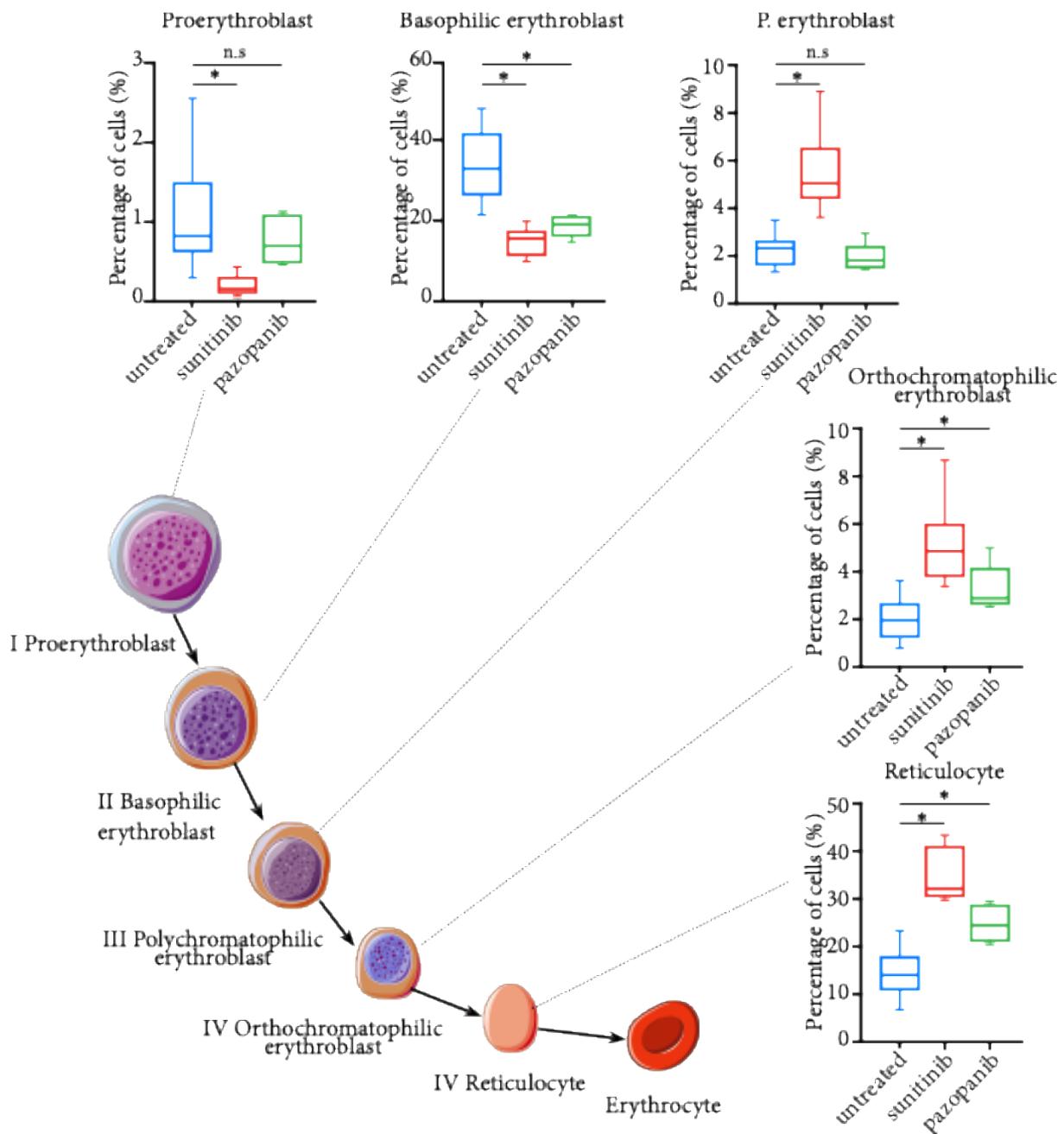


Figure 15: L'effet du sunitinib est associé à un blocage de la maturation des érythrocytes.

L'analyse par cytométrie en flux de la moelle osseuse pour les différents stades de maturation des érythrocytes montre une diminution significative du nombre de proérythroblastes et d'érythroblastes basophiles sous traitement par sunitinib, mais pas pour les trois derniers stades, des érythroblastes polychromatiques aux réticulocytes. *: $P < 0,05$; n.s. : non significatif.

Nous avons ensuite compté les réticulocytes circulants dans le sang, tant immatures que matures, en utilisant une coloration spécifique au bleu de Cresyl, et avons montré une augmentation significative de leur nombre absolu total. Nous avons trouvé une augmentation significative de la fraction de réticulocytes immatures (IRF) chez les souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées au jour 14 (0,72 contre 0,44, $P < 0,05$), renforçant notre hypothèse de blocage de la maturation de la lignée érythroïdienne. Aucune différence significative n'a été observée pour l'IRF entre les souris traitées au pazopanib et les souris non traitées (Figure 15).

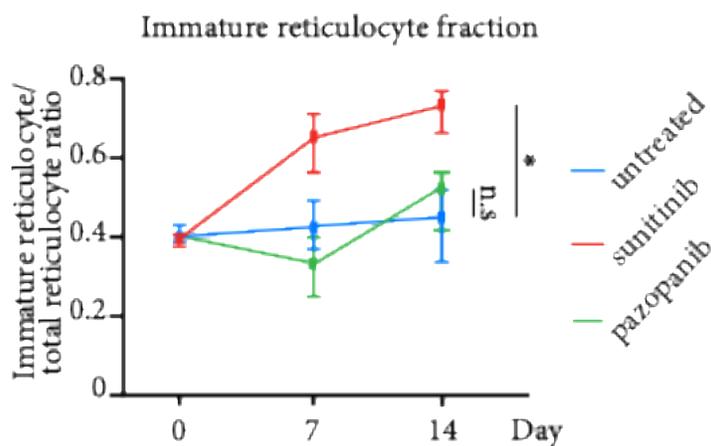


Figure 16: Le comptage des réticulocytes.

Il montre une augmentation significative des fractions de réticulocytes immatures chez les souris traitées par sunitinib par rapport aux souris non traitées. *: $P < 0,05$; n.s : non significatif.

L'anémie induite par le sunitinib est associée à une réponse adaptative à l'hypoxie systémique

Tous les autres expériences ont été réalisées en utilisant uniquement le traitement au sunitinib.

Nous nous sommes demandés si ce blocage de la maturation des érythrocytes était lié à une réponse mal adaptée à l'anémie et à l'hypoxie systémique induites par le sunitinib. Lorsque nous avons mesuré les niveaux plasmatiques d'érythropoïétine (EPO), nous avons trouvé une augmentation significative chez les souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées (16,4 contre 3,9 pg/ml, $P < 0,01$) (Figure 16A). Cette augmentation était associée à une élévation significative des niveaux d'expression de l'ARNm d'*Epo* dans les reins entiers des souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées, confirmant une réponse adaptative à l'hypoxie systémique (Figure 16B).

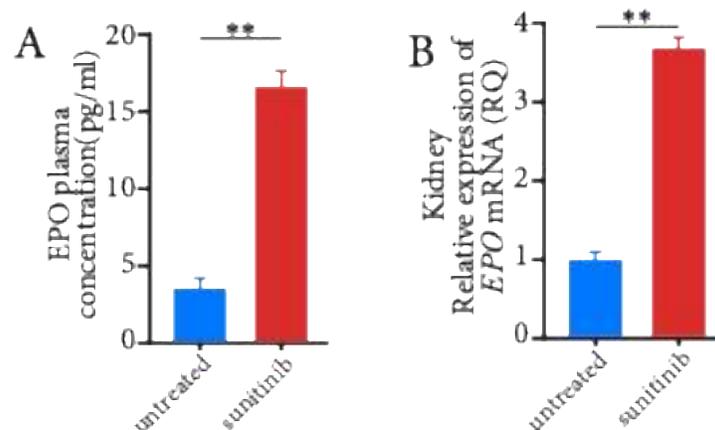


Figure 17: L'anémie induite par le sunitinib était associée à une réponse adaptative à l'hypoxie systémique. EPO : érythropoïétine ; RQ : Quantification relative ; ** : $P < 0,01$.

A) Concentrations plasmatiques d'EPO chez les souris traitées par sunitinib et les souris non traitées.

B) Niveaux d'expression des ARN messagers (ARNm) d'*Epo* dans les reins des souris traitées par sunitinib et des souris non traitées.

Puisque l'EPO est principalement sécrétée par les cellules productrices d'érythropoïétine rénales dans le rein,²⁶⁸⁻²⁷¹ nous avons évalué l'expression d'ARNm d'*Epo* dans ces cellules spécifiques. En utilisant une microdissection laser pour sélectionner les REPC exprimant CD73 combinée à la PCR en gouttelettes numériques, nous avons comparé les souris traitées au sunitinib avec les souris non traitées. Nous avons montré une augmentation d'environ dix fois des niveaux d'ARNm d'*Epo* (Figure 17).

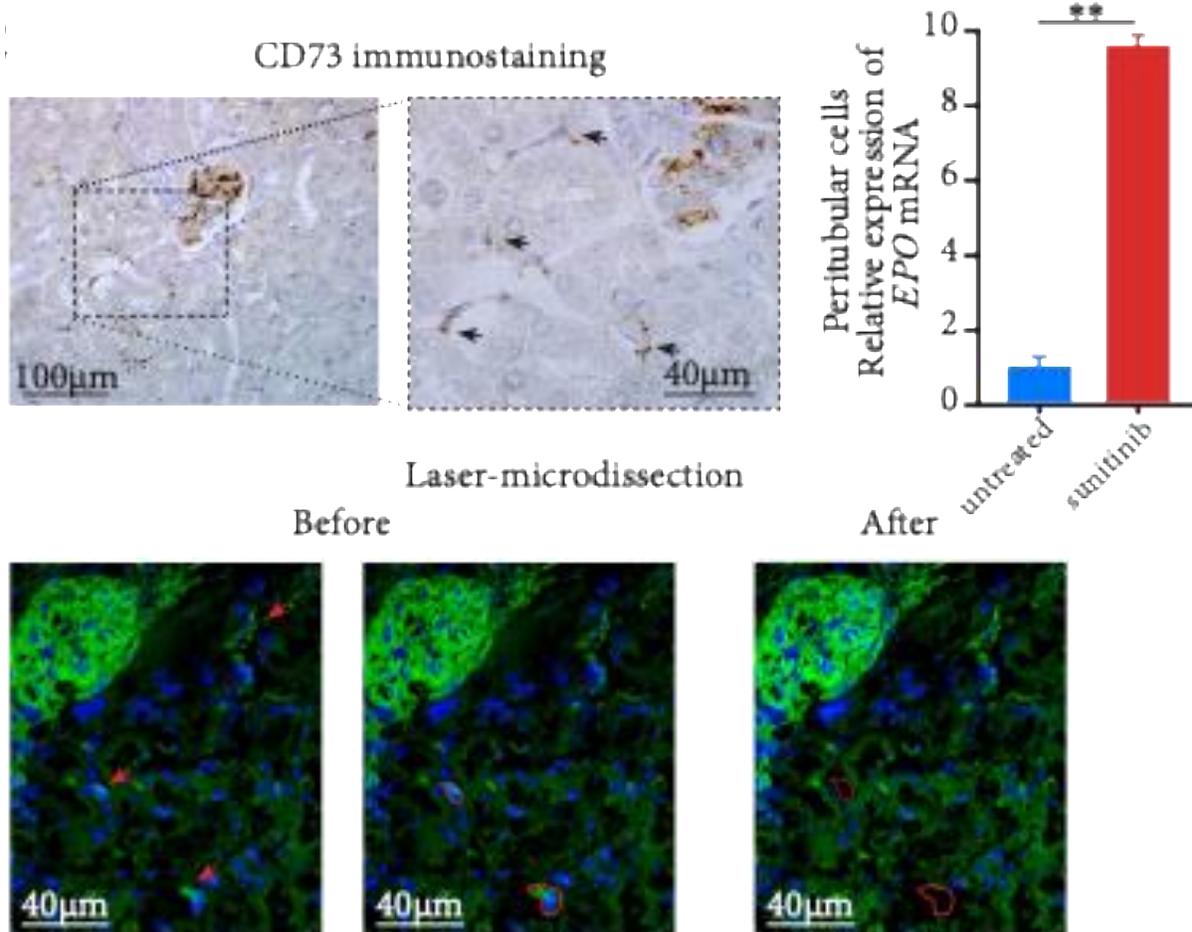


Figure 18: La microdissection au laser de deux cellules péritubulaires rénales exprimant CD73 sur une coupe rénale d'une souris traitée par sunitinib. **: $P < 0,01$.

Le panneau supérieur montre des cellules péritubulaires exprimant CD73 sur une coupe rénale d'une souris traitée pendant 14 jours par sunitinib (flèches noires). Le panneau inférieur illustre la microdissection au laser de deux cellules péritubulaires rénales exprimant CD73 (fluorescence verte, flèches rouges et lignes continues) sur une coupe rénale d'une souris traitée par sunitinib. Le panneau supérieur droit montre la quantification de l'ARNm d'*Epo* dans les cellules péritubulaires rénales micro-disséquées au laser à l'aide de la PCR numérique en gouttes.

Nous avons finalement mesuré les concentrations d'EPO dans la moelle osseuse totale des souris traitées au sunitinib et trouvé une diminution significative par rapport aux souris non traitées ($9,4 \pm 4,6$ contre $26,7 \pm 4,3$ pg/mg, $P < 0,01$) (Figure 18). Cela est cohérent avec la destruction des microvaisseaux de la moelle osseuse sous traitement au sunitinib, empêchant l'EPO circulante d'atteindre la moelle osseuse à des concentrations pertinentes.

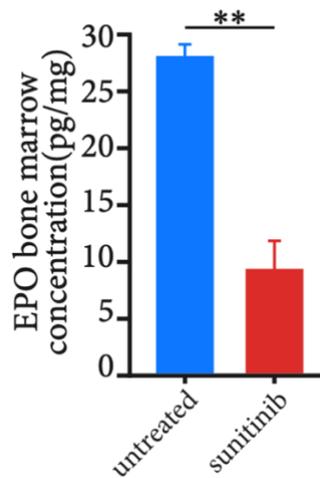


Figure 19: Concentrations d'EPO dans la moelle osseuse des souris traitées par sunitinib et des souris non traitées. **: $P < 0,01$.

Blocage multifactoriel de la maturation des érythrocytes

Étant donné que la maturation des érythrocytes dans la moelle osseuse est liée à l'EPO,^{272,273} nous avons cultivé la moelle osseuse obtenue après 14 jours de traitement au sunitinib, en utilisant un milieu spécifique contenant de l'EPO. Lorsque nous avons compté les colonies érythroïdes après 10 jours de culture, nous avons trouvé une diminution significative de leur nombre chez les souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées ($92,6 \pm 12,6$ contre $440,7 \pm 23,5$ colonies/boîte, $P < 0,01$) (Figure 19). Ce résultat suggère qu'à ce stade, l'EPO n'était plus suffisante pour permettre la maturation et la différenciation normales des érythrocytes.

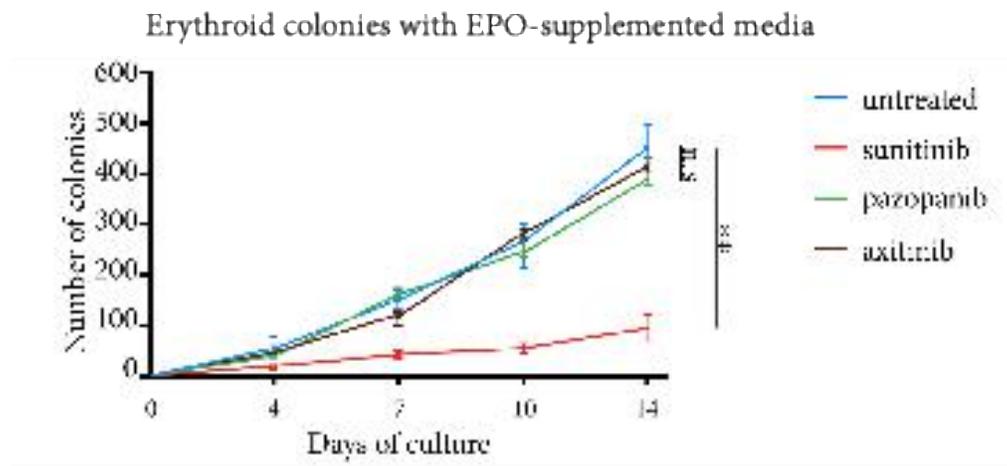


Figure 20: Cultures de cellules de moelle osseuse provenant de souris traitées et non traitées à l'aide de milieux supplémentés en EPO.

Les unités formant des colonies (UFC) ont été identifiées et comptées à l'aide d'un microscope à contraste de phase inversé à $\times 40$ de grossissement aux Jours 0, 4, 7, 10 et 14 de culture.

Étant donné que le sunitinib est connu pour être autofluorescent, nous avons montré qu'il s'accumulait dans les colonies érythroïdes des souris traitées au sunitinib. Aucune autofluorescence n'a été observée chez les souris non traitées (Figure 20).

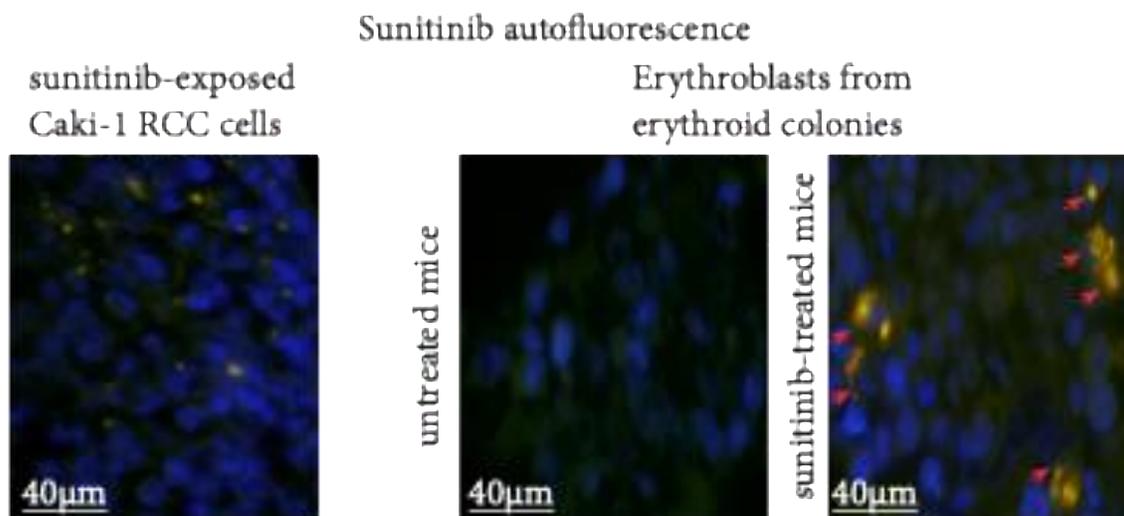


Figure 21: Autofluorescence du sunitinib dans les cellules Caki-1 RCC exposées au sunitinib (panneau de gauche), et dans les colonies érythroïdes provenant de souris non traitées et traitées par sunitinib (jaune, flèches rouges).

À la lumière des études précliniques antérieures sur les cellules cancéreuses rénales^{274,275} et les cellules endothéliales normales,²⁷⁶ nous avons émis l'hypothèse que ce blocage de maturation indépendant de l'EPO pourrait être lié à une inhibition du flux d'autophagie secondaire à la séquestration lysosomale du sunitinib. En effet, le processus d'autophagie est requis pour la maturation des érythroïdes en érythrocytes à partir du stade d'érythroblaste polychromatophile,²⁷⁷ permettant l'expulsion de la chromatine et des mitochondries des progéniteurs érythroïdes terminaux. Comme recommandé, nous avons étudié l'autophagie en utilisant des méthodes complémentaires. Nous avons d'abord évalué le niveau d'expression de l'ARNm de trois marqueurs standards des différents stades de l'autophagie. Nous avons trouvé une augmentation significative des niveaux d'expression d'ARNm de *Lc3*, *Bnip3l* et *Becn1* dans les colonies érythroïdes des souris traitées au sunitinib par rapport aux souris non traitées (Figure 21A). Pour démontrer que cela était associé à une inhibition du flux d'autophagie, nous avons mesuré les protéines totales de Lc3 (Lc3-I et Lc3-II) dans les colonies érythroïdes avec ou sans exposition à l'hydroxychloroquine (un agent

lysosomotrope) en utilisant le Western blot.²⁶² Comme prévu pour les colonies provenant des souris non traitées, le niveau de Lc3 a significativement augmenté après exposition à la chloroquine. Nous avons également trouvé que les niveaux totaux de Lc3 et de Lc3-II étaient plus élevés dans les colonies érythroïdes des souris traitées au sunitinib que dans celles des souris non traitées. Cependant, le niveau n'a pas augmenté de manière significative après exposition à la chloroquine, suggérant une inhibition du flux d'autophagie (Figure 21B, données normalisées montrées uniquement pour Lc3-II).

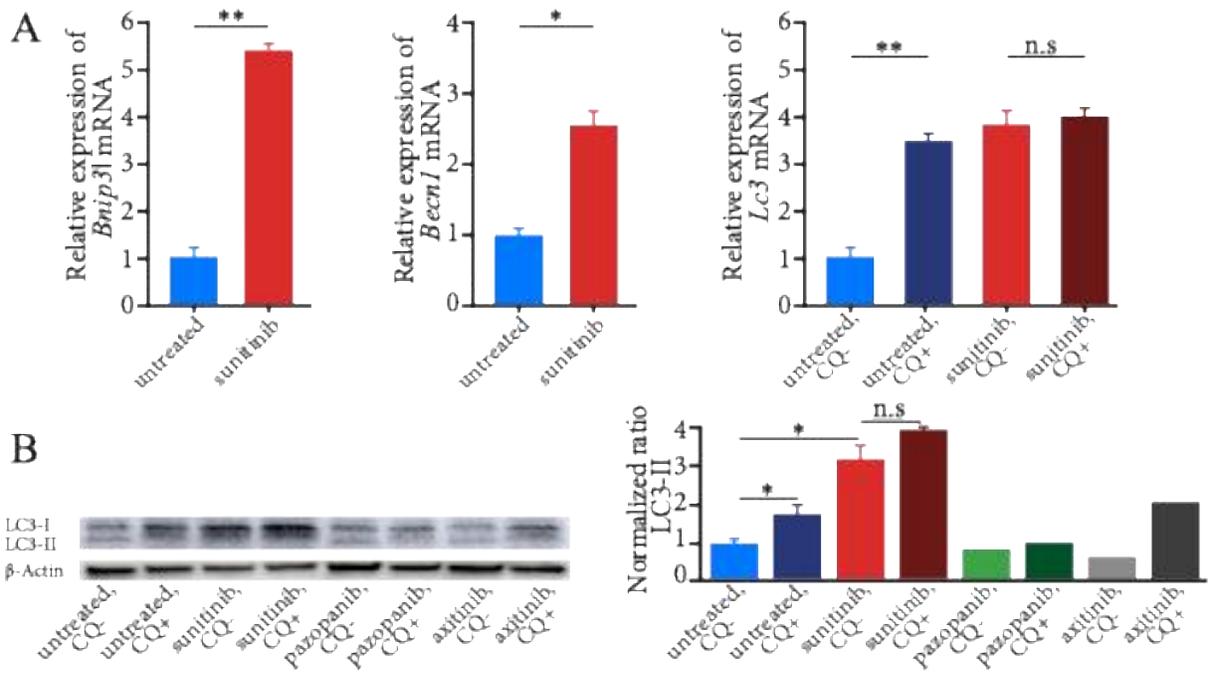


Figure 22: L'anémie induite par le sunitinib était liée à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes. *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; n.s : non significatif.

A) Le panneau de gauche montre les niveaux d'expression des ARNm de *Bnip3l* et *Becn1* dans les colonies érythroïdes provenant de souris traitées par sunitinib et non traitées. Le panneau de droite montre les niveaux d'expression des ARNm de *Lc3* dans les colonies érythroïdes avec ou sans exposition à l'hydroxychloroquine (CQ).

B) Le panneau de gauche illustre les résultats de l'immunoblot pour *Lc3* avec l'expression normalisée de *Lc3-II* dans les colonies érythroïdes. La β -Actine est montrée comme contrôle de chargement.

En utilisant la microscopie électronique à transmission pour caractériser les différents stades de maturation des érythrocytes,^{262,278} nous avons trouvé une proportion plus grande d'érythroblastes matures (polychromatophiles et orthochromatophiles) chez les souris traitées au sunitinib comparativement aux souris non traitées (Figure 22). De plus, après traitement des colonies érythroïdes avec de la chloroquine pendant une heure le dixième jour, la répartition des progéniteurs érythroïdes était similaire à celle observée avec le sunitinib seul. Lorsque nous avons évalué le ratio autolysosomes/cellules, il était significativement plus élevé dans les colonies érythroïdes des souris traitées au sunitinib que dans celles des souris non traitées (Figure 22).

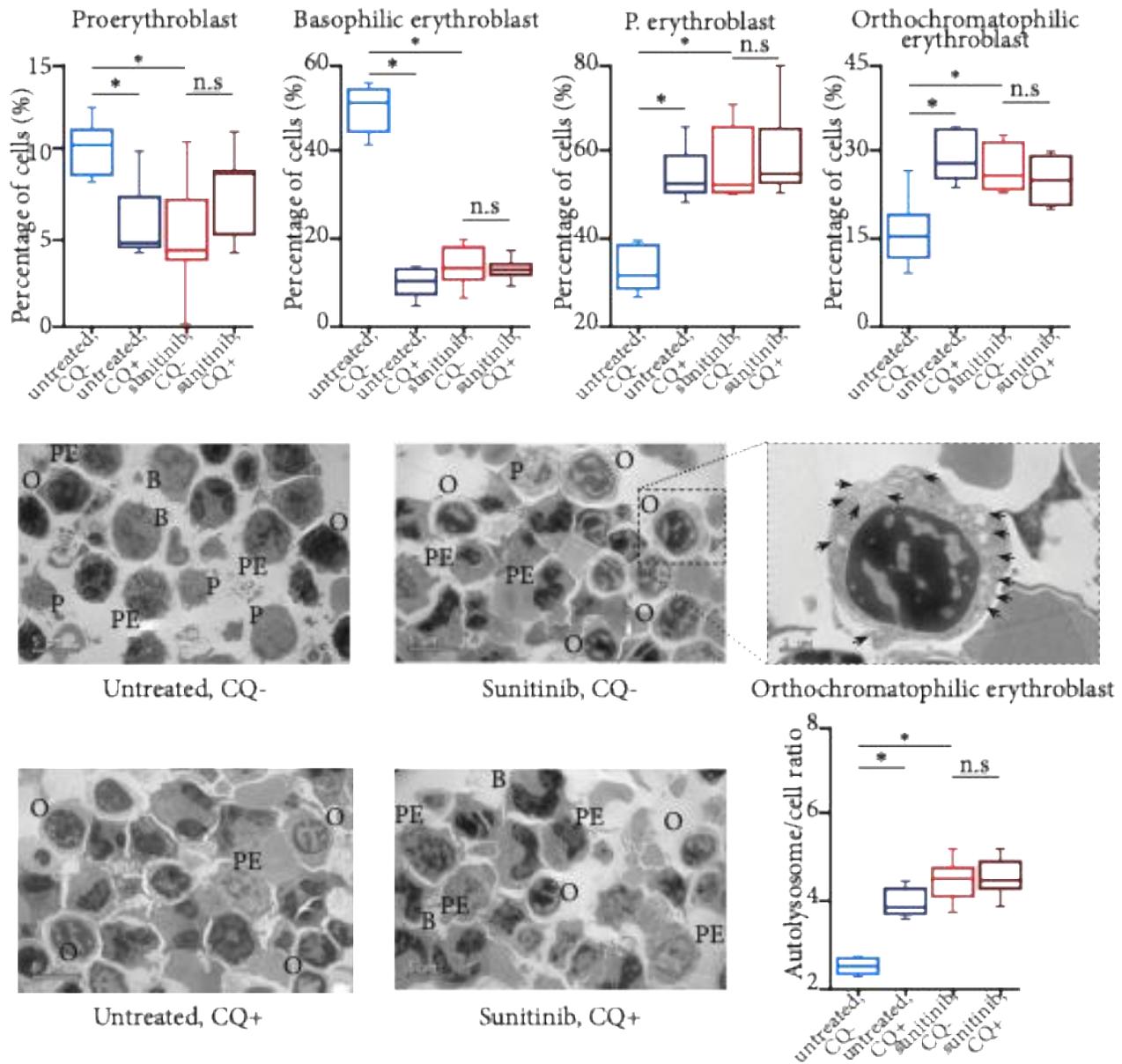


Figure 23: L'anémie induite par le sunitinib était liée à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes.

Comptage des progéniteurs érythroïdes dans les colonies érythroïdes en utilisant la microscopie électronique à transmission.

Images de microscopie électronique à transmission de différents progéniteurs érythroïdes. Le panneau supérieur gauche illustre un érythroblaste orthochromatique à fort grossissement avec de nombreux autolysosomes (flèches noires) provenant des colonies érythroïdes des souris traitées par sunitinib. Le panneau inférieur gauche montre un rapport des autolysosomes par cellule, qui était significativement plus élevé dans les colonies érythroïdes des souris traitées par sunitinib comparé aux souris non traitées.

P : Proérythroblaste ; B : Érythroblaste basophile ; PE : Érythroblaste polychromatique ; O : Érythroblaste orthochromatique. CQ : Hydroxychloroquine ; * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; n.s : non significatif.

Étant donné que le sunitinib est le seul ITK anti-angiogénique lysosomotrope connu, nous avons réalisé les mêmes expériences avec deux autres médicaments, le pazopanib et l'axitinib. Pour les souris traitées avec du pazopanib et de l'axitinib pendant 14 jours, nous avons d'abord cultivé les moelles osseuses dans un milieu contenant de l'EPO, et avons observé une croissance normale des colonies érythroïdes comme chez les souris non traitées (Figure 19). De plus, dans ces colonies, les niveaux de protéines Lc3 étaient similaires à ceux observés pour les souris non traitées, avant et après exposition à la chloroquine, ce qui est en faveur d'une absence d'inhibition du flux d'autophagie avec ces deux médicaments (Figure 21B).

En résumé, l'inhibition du flux d'autophagie induite par le sunitinib dans les progéniteurs érythroïdes a conduit à un blocage de la maturation des érythrocytes, entraînant une anémie plus sévère.

2.3. Discussion

Nous rapportons ici la première étude à modéliser les effets toxiques globaux des ITK anti-angiogéniques chez les souris, tandis que d'autres études précliniques ont principalement ciblé les toxicités cardiaques ou autres spécifiques.^{220,279,280} Nous avons démontré que ces effets étaient dus à un effet toxique endothélial diffus sur les vaisseaux normaux. Cela est cohérent avec l'expression physiologique de VEGFR2 dans les cellules endothéliales normales de divers tissus, cible principale des ITK anti-angiogéniques.²⁸¹⁻²⁸³ Nous avons précédemment montré, dans les cancers, que l'effet du sunitinib était lié à l'expression de VEGFR1/2, PDGFR α/β par les cellules cancéreuses.²⁵⁷

Ici, nous nous sommes intentionnellement concentrés sur la toxicité hématologique, car elle est fréquente et limite l'utilisation des ITK anti-angiogéniques dans la pratique clinique quotidienne.^{284,285} En effet, au vu des données jusqu'alors inédites de notre méta-analyse récente sur les toxicités des ITK anti-angiogéniques parmi 56985 patients atteints de cancers, la prévalence des toxicités hématologiques de tous grades était élevée, atteignant presque 50%.²¹⁵ Nous avons également mis en évidence des différences considérables entre les sept médicaments approuvés, parmi lesquels le sunitinib est le plus hématotoxique et le pazopanib le plus sûr. Nous avons cherché à déterminer les raisons physiopathologiques de ces différences. En utilisant un modèle murin préclinique, nous avons montré que la toxicité hématologique, en particulier l'anémie, était liée à un effet direct sur les vaisseaux normaux de la moelle osseuse, mais ce n'était pas le seul résultat. En particulier, il y avait une différence frappante entre le sunitinib et le pazopanib. En effet, pour le sunitinib, nous avons montré que l'anémie était associée à un blocage de la maturation des érythrocytes malgré une réponse rénale adaptative à l'hypoxie systémique. Nous avons démontré que ce blocage de maturation était lié à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes chez les souris traitées au sunitinib, et que cet effet était spécifiquement lié au sunitinib et non aux autres ITK anti-angiogéniques testés (pazopanib, axitinib). C'est un résultat majeur, cohérent avec le fait que le traitement par sunitinib est associé à la prévalence la plus élevée d'anémie de tous grades, et également avec les effets précédemment décrits du sunitinib sur les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales normales, liés à la séquestration lysosomale du sunitinib.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Cela est également cohérent avec notre observation d'un blocage de maturation à partir du stade des érythroblastes polychromatophiles, lorsque le processus physiologique d'autophagie commence pour la maturation terminale des érythroïdes.²⁷⁷ La

microscopie électronique étant la norme pour l'évaluation de l'autophagie,²⁶² nous avons compté le nombre total de vésicules cytoplasmiques, comme recommandé. Cela nous a permis de confirmer l'existence d'une inhibition du flux d'autophagie avec le traitement par sunitinib, avec un blocage de la maturation érythroïde à partir du stade des érythroblastes polychromatophiles. L'autophagie est cruciale pour maintenir l'équilibre dans les cellules mammifères en recyclant les composants cytoplasmiques. Ce processus implique la formation d'autophagosomes, qui capturent les organites cellulaires et les matériaux cytoplasmiques, puis fusionnent avec les lysosomes pour décomposer le contenu des autophagosomes. Physiologiquement, l'autophagie joue un rôle critique dans l'élimination des mitochondries, ribosomes et autres organites pendant la différenciation terminale des érythroïdes²⁸⁶⁻²⁸⁸ et l'inhibition du flux autophagique pendant l'érythropoïèse a conduit à un blocage de la maturation des érythrocytes, et donc à une anémie.^{288,289} Dans notre étude, nous avons donc démontré que l'anémie sévère induite par le sunitinib était directement liée à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes.

Notre découverte a une valeur translationnelle particulière, puisque les EPO humaines recombinantes (rhEPO) sont actuellement approuvées pour le traitement de l'anémie dans le cancer.^{167,193,290-292} Cependant, aucune étude ne s'est spécifiquement concentrée sur le carcinome rénal métastatique. De plus, diverses études cliniques ont rapporté la surexpression de l'EPO et/ou du récepteur de l'EPO dans le cancer rénal²⁹³⁻²⁹⁵ avec un effet délétère possible des rhEPO sur la croissance tumorale et la survie.^{177,295-297} En effet, dans un modèle murin préclinique de carcinome rénal, le traitement par rhEPO a été associé à une progression tumorale.²⁹⁸

Enfin, compte tenu de cet effet potentiel délétère des rhEPO sur la croissance tumorale et de son effet physiologique diminué sur la maturation des érythrocytes en raison de l'inhibition du flux d'autophagie induite par le sunitinib, nous pensons que les transfusions sanguines devraient être envisagées tôt pour le traitement de l'anémie induite par le sunitinib, afin de diminuer les effets délétères possibles sur la croissance tumorale liés à l'hypoxie systémique et à la production secondaire physiologique d'EPO.

2.4. Conclusion et perspective

Afin de mieux comprendre la prévalence des toxicités des TKI anti-angiogéniques, nous avons utilisé la méthode de méta-analyse. Cette méta-analyse aide à choisir les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) en fonction des indications de la maladie et des caractéristiques des sous-groupes de patients, dans le but d'optimiser les effets indésirables pendant le traitement.

Au Vietnam, l'immunothérapie et les traitements ciblés restent coûteux, et l'accès à ces nouveaux traitements est limité, surtout dans le cas du cancer du rein. Le choix des TKI en première ligne de traitement est essentiel pour la majorité des patients au Vietnam, bien que le nombre de patients ayant accès à ces traitements reste faible. Il n'existe pas encore d'études sur l'efficacité et la sécurité des TKI chez les patients vietnamiens. C'est une orientation de recherche importante pour évaluer cette population asiatique, qui présente, selon notre meta-analyse, un taux relativement élevé de toxicités par rapport à d'autres populations dans le monde.

Notre étude soulève la question de la gestion de l'anémie chez les patients atteints de cancer traités avec des TKI anti-angiogéniques. Dans notre étude, nous avons déchiffré la physiopathologie de l'anémie induite par les ITK anti-angiogéniques, que nous avons trouvée principalement liée à un effet direct sur les vaisseaux normaux de la moelle osseuse et également à une inhibition du flux d'autophagie dans les progéniteurs érythroïdes sous sunitinib (Figure 23). Il est nécessaire de mener des recherches précliniques pour améliorer l'état de la moelle osseuse en injectant directement de l'EPO. En effet, notre étude a montré que, chez les patients sous pazopanib ou axitinib, lorsque les cellules de la moelle osseuse sont cultivées dans un milieu contenant de l'EPO, le nombre de colonies érythroïdes est similaire à celui observé chez les patients non traités.

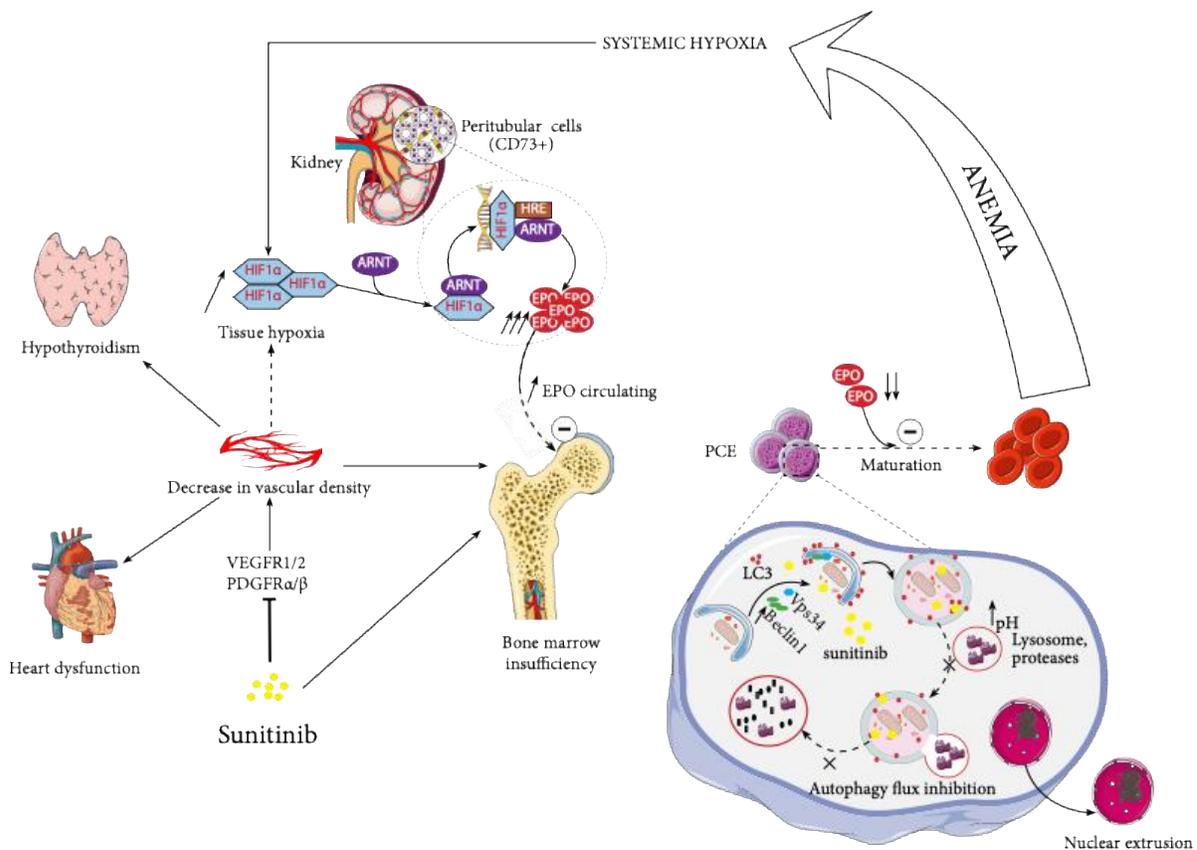


Figure 24: Représentation schématique de la physiopathologie de l'anémie induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques. PCE: Polychromatic erythrocyte; ARNT: Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, HIF: Hypoxia-inducible Factor; EPO: Erythropoietin; GFR, Vascular endothelial growth factor receptor ; PDGFR β , Platelet-derived growth factor receptor β ; HRE: Hypoxia-Responsive Elements.

En ce qui concerne la toxicité liée à l'autophagie provoquée par le sunitinib sur les lignées de globules rouges, l'utilisation de l'EPO est peu efficace dans le traitement de l'anémie et peut même nuire à l'efficacité anticancéreuse du sunitinib. Par conséquent, la transfusion sanguine pourrait être une option appropriée pour les patients traités par sunitinib souffrant d'anémie pendant le traitement. Sur la base de nos résultats, nous proposons une nouvelle approche thérapeutique qui combine le sunitinib avec des molécules empêchant l'accumulation lysosomale ou inhibant le protéasome, bloquant ainsi l'inhibition de l'autophagie dans les cellules tumorales, les cellules endothéliales vasculaires, et surtout dans les lignées de globules rouges, afin de réduire le risque de résistance au traitement et de toxicité liée à l'anémie. Certaines molécules peuvent stabiliser la membrane lysosomale, empêchant ainsi l'accumulation de sunitinib ou modifiant le pH dans le

lysosome, permettant ainsi la poursuite de l'autophagie et une différenciation normale des globules rouges.

Les nanoparticules sont des matériaux particuliers de très petite taille, allant de 1 à 100 nm de diamètre. Grâce à leurs propriétés physicochimiques et à leur petite taille, certaines nanoparticules peuvent traverser les membranes biologiques et sont souvent utilisées pour transporter un agent cytotoxique ou comme outil pour moduler les processus cellulaires. Des outils génétiques tels que le siRNA et le shRNA peuvent être utilisés pour cibler les composants moléculaires des modulateurs liés à l'autophagie dans l'érythropoïèse, tels que Atg1/Ulk1, Atg4, Atg7, GATA1, ... Les nanoparticules peuvent être une option thérapeutique combinée pour limiter la toxicité liée à l'anémie.

En conclusion, notre étude a des applications translationnelles potentielles pour le choix des ITK anti-angiogéniques et la gestion de l'anémie induite par le traitement.

III. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67(3):519-530.
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
5. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol.* 2006;175(4):1240-1243; discussion 1243-1244.
6. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol.* 2008;180(4):1262-1266; discussion 1266.
7. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JLP, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol.* 2006;175(4):1456-1460; discussion 1460.
8. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology.* 2003;226(1):33-46.
9. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology.* Vol 2. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
10. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol.* 2016;43(5):566-574.
11. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
12. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008;113(1):78-83.
13. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(18):1331-1334.

14. Howlader N, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site. *Bethesda MD Natl Cancer Inst.* Published online 2017.
15. Ficarra V, Schips L, Guillè F, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;104(5):968-974.
16. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol.* 2005;173(6):1889-1892.
17. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, et al. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. *J Urol.* 2001;166(1):54-58.
18. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol.* 2007;178(1):35-40; discussion 40.
19. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol.* 2007;52(1):155-162.
20. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer.* 2002;94(10):2590-2595.
21. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int.* 2007;100(3):552-555.
22. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007;178(2):425-428; discussion 428.
23. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;103(12):2517-2525.
24. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer.* 2005;104(3):511-520.

25. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(4):973-980.
26. Meyer CP, Sun M, Karam JA, et al. Complications After Metastasectomy for Renal Cell Carcinoma-A Population-based Assessment. *Eur Urol*. 2017;72(2):171-174.
27. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):426-436.
28. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-468.
29. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(1):289-296.
30. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-5799.
31. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-841.
32. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-148.
33. Méjean Arnaud, Ravaud Alain, Thezenas Simon, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417-427.
34. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e549-e561.
35. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841.
36. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426):

- extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563-1573.
37. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079.
 38. Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol.* 2024;35(2):190-199.
 39. Huang J, Leung DKW, Chan EOT, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):200-209.
 40. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-1127.
 41. Boursolon MT, Escudier B, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(4_suppl):362-362.
 42. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289-1300.
 43. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):228-238.
 44. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2024;42(11):1222-1228.
 45. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290.
 46. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2022;128(11):2085-2097.

47. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(8):1030-1039.
48. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-1115.
49. Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2023;8(3):101210.
50. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127.
51. Plimack ER, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol*. 2023;84(5):449-454.
52. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888-898.
53. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013;49(6):1287-1296.
54. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-1068.
55. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-731.
56. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-124.
57. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk:

- The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(6):591-597.
58. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-3799.
 59. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-125.
 60. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1317-1324.
 61. Cherny N, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-2366.
 62. 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.
 63. 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 Oncol*. 2016;17(7):917-927.
 64. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;118(9):1176-1178.
 65. Obeng-Kusi M, Kreutzfeldt JJ, Estrada-Mendizabal RJ, Choi BM, Abraham I, Recio-Boiles A. Network meta-analysis of second line and beyond treatment options in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2024;42(2):32.e1-32.e8.
 66. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473-1482.
 67. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):e4-5.

68. Wiele AJ, Bathala TK, Hahn AW, et al. Lenvatinib with or Without Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies. *The oncologist*. 2021;26(6):476-482.
69. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813.
70. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;72(6):962-971.
71. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-4167.
72. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9807):1931-1939.
73. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):552-562.
74. Dizman N, Austin M, Considine B, et al. Outcomes With Combination Pembrolizumab and Axitinib in Second and Further Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(2):221-229.
75. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.
76. Gimbrone Jr MA, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. *J Exp Med*. 1972;136(2):261-276.
77. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1(1):27-30.
78. Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Roccaro A, Vacca A. The history of the angiogenic switch concept. *Leukemia*. 2007;21(1):44-52.
79. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-676.
80. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013;328(1):18-26.

81. Zheng X, Liu Q, Yi M, Qin S, Wu K. The regulation of cytokine signaling by retinal determination gene network pathway in cancer. *OncoTargets Ther*. Published online 2018:6479-6487.
82. Seki T, Hosaka K, Lim S, et al. Endothelial PDGF-CC regulates angiogenesis-dependent thermogenesis in beige fat. *Nat Commun*. 2016;7(1):12152.
83. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy—endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res*. 2006;312(5):594-607.
84. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *cell*. 1994;79(2):315-328.
85. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):391-400.
86. Poole RM, Vaidya A. Ramucirumab: first global approval. *Drugs*. 2014;74:1047-1058.
87. Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *The oncologist*. 2015;20(6):660-673.
88. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-887.
89. Senger DR, Van De Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev*. 1993;12:303-324.
90. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009;153(2):347-358.
91. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1097-1105.
92. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 3):4-10.
93. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1264.
94. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.

95. Ji RC. Characteristics of lymphatic endothelial cells in physiological and pathological conditions. *Histol Histopathol.* 2005;20(1):155-175.
96. He Y, Kozaki K ichi, Karpanen T, et al. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(11):819-825.
97. Lutun A, Autiero M, Tjwa M, Carmeliet P. Genetic dissection of tumor angiogenesis: are PlGF and VEGFR-1 novel anti-cancer targets? *Biochim Biophys Acta BBA-Rev Cancer.* 2004;1654(1):79-94.
98. McDonald NQ, Hendrickson WA. A structural superfamily of growth factors containing a cystine knot motif. *Cell.* 1993;73(3):421-424.
99. Lutun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med.* 2002;8(8):831-840.
100. Iyer S, Acharya KR. Role of placenta growth factor in cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12(3):128-134.
101. Beck H, Acker T, Püschel AW, Fujisawa H, Carmeliet P, Plate KH. Cell type-specific expression of neuropilins in an MCA-occlusion model in mice suggests a potential role in post-ischemic brain remodeling. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(4):339-350.
102. Donnini S, Machein MR, Plate KH, Weich HA. Expression and localization of placenta growth factor and PlGF receptors in human meningiomas. *J Pathol.* 1999;189(1):66-71.
103. Lacal PM, Failla CM, Pagani E, et al. Human melanoma cells secrete and respond to placenta growth factor and vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol.* 2000;115(6):1000-1007.
104. Gacche RN, Meshram RJ. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta BBA-Rev Cancer.* 2014;1846(1):161-179.
105. Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel regulators of angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2007;59(2):185-205.
106. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):777-794.

107. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):611-625.
108. Molhoek KR, Erdag G, Rasamny J, et al. VEGFR-2 expression in human melanoma: Revised assessment. *Int J Cancer.* 2011;129(12):2807-2815.
109. Spannuth WA, Nick AM, Jennings NB, et al. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int J Cancer.* 2009;124(5):1045-1053.
110. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(8):863-871.
111. Modi SJ, Kulkarni VM. Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR-2)/KDR inhibitors: medicinal chemistry perspective. *Med Drug Discov.* 2019;2:100009.
112. Padro T, Bieker R, Ruiz S, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2002;16(7):1302-1310.
113. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2012;5:1-9.
114. Valtola R, Salven P, Heikkilä P, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol.* 1999;154(5):1381-1390.
115. Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer: concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node. *Lung Cancer.* 2007;58(2):205-213.
116. Yonemura Y, Fushida S, Bando E, et al. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(7):918-923.
117. Su JL, Yen C, Chen P, et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer.* 2007;96(4):541-545.
118. Simiantonaki N, Jayasinghe C, Michel-Schmidt R, Peters K, Hermanns MI, Kirkpatrick CJ. Hypoxia-induced epithelial VEGF-C/VEGFR-3 upregulation in carcinoma cell lines. *Int J Oncol.* 2008;32(3):585-592.
119. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(12):871-882.

120. Wang H, Yin Y, Li W, et al. Over-expression of PDGFR- β promotes PDGF-induced proliferation, migration, and angiogenesis of EPCs through PI3K/Akt signaling pathway. *PloS One*. 2012;7(2):e30503.
121. Manzat Saplacan RM, Balacescu L, Gherman C, et al. The role of PDGFs and PDGFRs in colorectal cancer. *Mediators Inflamm*. 2017;2017(1):4708076.
122. Kalra K, Eberhard J, Farbehi N, Chong JJ, Xaymardan M. Role of PDGF-A/B ligands in cardiac repair after myocardial infarction. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:669188.
123. Balamurugan K, Koehler L, Dürig JN, et al. Structural insights into the modulation of PDGF/PDGFR- β complexation by hyaluronan derivatives. *Biol Chem*. 2021;402(11):1441-1452.
124. Chabot V, Dromard C, Rico A, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor interaction with β 1 integrin is required for platelet-derived growth factor-AB-induced human mesenchymal stem/stromal cell migration. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:1-15.
125. Li H, Zeitelhofer M, Nilsson I, et al. Development of monoclonal anti-PDGF-CC antibodies as tools for investigating human tissue expression and for blocking PDGF-CC induced PDGFR α signalling in vivo. *PloS One*. 2018;13(7):e0201089.
126. Dardik A, Yamashita A, Aziz F, Asada H, Sumpio BE. Shear stress-stimulated endothelial cells induce smooth muscle cell chemotaxis via platelet-derived growth factor-BB and interleukin-1 α . *J Vasc Surg*. 2005;41(2):321-331.
127. Muratoglu SC, Mikhailenko I, Newton C, Migliorini M, Strickland DK. Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) forms a signaling complex with platelet-derived growth factor receptor- β in endosomes and regulates activation of the MAPK pathway. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14308-14317.
128. Wang JC, Li GY, Wang B, et al. Metformin inhibits metastatic breast cancer progression and improves chemosensitivity by inducing vessel normalization via PDGF-B downregulation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:1-17.
129. Li M, Wang Y, Li M, Wu X, Setrerrahmane S, Xu H. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(9):2726-2737.
130. Zou X, Tang XY, Qu ZY, et al. Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: A review. *Int J Biol Macromol*. 2022;202:539-557.

131. Lee C, Li X. Platelet-derived growth factor-C and -D in the cardiovascular system and diseases. *Spec Issue PDGF*. 2018;62:12-21.
132. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis. *Int J Dev Biol*. 2011;55(3):261-268.
133. Berthod F, Symes J, Tremblay N, Medin JA, Auger FA. Spontaneous fibroblast-derived pericyte recruitment in a human tissue-engineered angiogenesis model in vitro. *J Cell Physiol*. 2012;227(5):2130-2137.
134. Chatterjee S, Naik UP. Pericyte-endothelial cell interaction: a survival mechanism for the tumor vasculature. *Cell Adhes Migr*. 2012;6(3):157-159.
135. Luk K, Boatman S, Johnson KN, et al. Influence of morphine on pericyte-endothelial interaction: implications for antiangiogenic therapy. *J Oncol*. 2012;2012(1):458385.
136. Cavalcanti E, Ignazzi A, De Michele F, Caruso ML. PDGFR α expression as a novel therapeutic marker in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(4):423-430.
137. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):230-238.
138. Raica M, Cimpean AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):572-599.
139. Heindryckx F, Gerwins P. Targeting the tumor stroma in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(2):165.
140. Cornellà H, Alsinet C, Villanueva A. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(5):821-825.
141. Brahmi M, Lesluyes T, Dufresne A, et al. Expression and prognostic significance of PDGF ligands and receptors across soft tissue sarcomas. *ESMO Open*. 2021;6(1):100037.
142. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *cell*. 1997;88(2):277-285.
143. Barry RE, Krek W. The von Hippel–Lindau tumour suppressor: a multi-faceted inhibitor of tumourigenesis. *Trends Mol Med*. 2004;10(9):466-472.
144. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14(15):4726-4734.

145. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(18 Suppl):32S-40S.
146. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990;265(14):7709-7712.
147. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-3590.
148. Motzer Robert J., Hutson Thomas E., McCann Lauren, Deen Keith, Choueiri Toni K. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med*. 370(18):1769-1770.
149. Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, Hee B, Klamerus KJ, Pithavala YK. Clinical Pharmacology of Axitinib. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(9):713-725.
150. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):975-984.
151. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II Study of Axitinib in Sorafenib-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4462-4468.
152. Chen RC, Choueiri TK, Feuille M, et al. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer*. 2020;126(24):5311-5318.
153. Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1855-1861.
154. Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz HJ. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005;11(15):5472-5480.
155. Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005;16(10):1688-1694.

156. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(5):965-972.
157. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64(19):7099-7109.
158. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312-3318.
159. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-767.
160. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(3_Supplement_2):S5-S13.
161. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1022-1024.
162. Wilson J, Yao G, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *NIHR Health Technol Assess Programme Exec Summ*. Published online 2007.
163. Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1998;9(10):1109-1115.
164. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-2306.
165. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616-1634.
166. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-2035.

167. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2018;29:iv96-iv110.
168. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2875-2882.
169. Hedenus M, Adriansson M, Miguel JS, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 2003;122(3):394-403.
170. Littlewood T, Bajetta E, Nortier J, Vercaemmen E, Rapoport B, Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2865-2874.
171. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1211-1220.
172. Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *The Oncologist*. 2009;14(S1):1-5.
173. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019;3(8):1197-1210.
174. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12).
175. Pirker R, Hedenus M, Vansteenkiste J, Hernandez E, Belton L, Terwey JH. Effectiveness of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia when initiated at hemoglobin \leq 10 g/dL. *Clin Ther*. 2016;38(1):122-135.
176. Untch M, Fasching P, Konecny G, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by

- paclitaxel±darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1988-1998.
177. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9392):1255-1260.
178. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5960-5972.
179. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. DAHANCA 10—Effect of darbepoetin alfa and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial by the Danish head and neck cancer group. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):12-19.
180. Smith Jr RE, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1040-1050.
181. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108(2):317-325.
182. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1027-1032.
183. Ludwig H, Crawford J, Österborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2838-2847.
184. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010;102(2):301-315.

185. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2239-2245.
186. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2874-2880.
187. Nitz U, Gluz O, Zuna I, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):75-80.
188. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1018-1026.
189. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2342-2349.
190. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9377-9386.
191. Nagel S, Kellner O, Engel-Riedel W, et al. Addition of darbepoetin alfa to dose-dense chemotherapy: results from a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients receiving carboplatin plus etoposide. *Clin Lung Cancer.* 2011;12(1):62-69.
192. Rao SRGG, Bugazia S, Dhandapani TPM, et al. Efficacy and cardiovascular adverse effects of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of cancer-related anemia: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* 2021;13(9).
193. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2009;180(11):E62-E71.
194. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama.* 2008;299(8):914-924.

195. Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. Epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: comparative effectiveness update. Published online 2013.
196. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-2032.
197. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80(3):288-294.
198. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-2098.
199. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-1068.
200. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
201. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9863):303-312.
202. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-2496.
203. US Food and Drug Administration C. Sorafenib NDA approval letter; 2005. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021923ltr.pdf.
204. Qin S, Li A, Yi M, Yu S, Zhang M, Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):27.
205. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *2013 Eur Multidiscip Cancer Congr Educ Book*. 2013;11(2):172-191.
206. Sehdev S. Sunitinib toxicity management - a practical approach. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2016;10(11-12Suppl7):S248-S251.

207. Ko Y, Tan SLD, Chan A, et al. Prevalence of the Coprescription of Clinically Important Interacting Drug Combinations Involving Oral Anticancer Agents in Singapore: A Retrospective Database Study. *Clin Ther*. 2012;34(8):1696-1704.
208. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(15):e811-e838.
209. Bhatt VR. Cancer in older adults: understanding cause and effects of chemotherapy-related toxicities. *Future Oncol*. 2019;15(22):2557-2560.
210. Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366-2371.
211. Bertholee D, Maring JG, van Kuilenburg ABP. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317-337.
212. Ling WHY, Lee SC. Inter-ethnic differences--how important is it in cancer treatment? *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40(8):356-361.
213. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized Phase II Trial of Sunitinib on an Intermittent Versus Continuous Dosing Schedule As First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1371-1377.
214. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(14):1412-1418.
215. Van Nguyen T, Hamdan D, Falgarone G, et al. Anti-Angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Toxicities Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Target Oncol*. Published online May 18, 2024.
216. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
217. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2000; .
218. Guo J, Jin J, Oya M, et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):69.

219. Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, Thors C. Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(1):14-23.
220. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788-1795.
221. Mourad JJ, Levy BI. Mechanisms of Antiangiogenic-Induced Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(4):289-293.
222. Kim KA, Joo HJ, Park JY. ABCG2 polymorphisms, 34G>A and 421C>A in a Korean population: analysis and a comprehensive comparison with other populations. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(6):705-712.
223. Kim HR, Park HS, Kwon WS, et al. Pharmacogenetic determinants associated with sunitinib-induced toxicity and ethnic difference in Korean metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(4):825-835.
224. Huang L, Hu C, Di Benedetto M, et al. Induction of multiple drug resistance in HMEC-1 endothelial cells after long-term exposure to sunitinib. *OncoTargets Ther.* 2014;7:2249-2255.
225. Pedersen JK, Engholm G, Skytthe A, Christensen K. Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges. *Acta Oncol.* 2016;55(sup1):7-12.
226. <http://wonder.cdc.gov/cancer-v2015.html>.
227. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1383-1389.
228. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;110(5):1125-1132.
229. Berthaut A, Mirshahi P, Benabbou N, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) expression in human corneal fibroblast decreased with age. *Mol Vis.* 2009;15:1997-2007.
230. Baffert F, Thurston G, Rochon-Duck M, Le T, Brekken R, McDonald DM. Age-Related Changes in Vascular Endothelial Growth Factor Dependency and Angiopoietin-1-Induced Plasticity of Adult Blood Vessels. *Circ Res.* 2004;94(7):984-992.
231. Shibata SI, Chung V, Synold TW, et al. Phase I Study of Pazopanib in Patients with Advanced Solid Tumors and Hepatic Dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3631-3639.

232. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(2):275-283.
233. Gomo C, Coriat R, Faivre L, et al. Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs.* 2011;29(6):1511-1514.
234. European Medicines Agency. Pazopanib (VOTRIENT) Summary of Product Characteristics.
235. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e315-e326.
236. Nguyen L, Holland J, Miles D, et al. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: Effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):1012-1023.
237. Pithavala YK, Tong W, Mount J, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Invest New Drugs.* 2012;30(1):273-281.
238. Shumaker R, Aluri J, Fan J, Martinez G, Thompson GA, Ren M. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(2):155-160.
239. Flannery MA, Culakova E, Canin BE, Peppone L, Ramsdale E, Mohile SG. Understanding Treatment Tolerability in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(19):2150-2163.
240. O’Leary CA, Extermann M. Chemotherapy dose adjustment after severe toxicity in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(15_suppl):9627-9627.
241. Albiges L, McGregor BA, Heng DY, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with renal cell carcinoma pretreated with immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev.* 2024;122.
242. Diekstra MHM, Klümpen HJ, Lolkema MPJK, et al. Association Analysis of Genetic Polymorphisms in Genes Related to Sunitinib Pharmacokinetics, Specifically Clearance of Sunitinib and SU12662. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(1):81-89.
243. Verheijen RB, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib: Towards Optimized Dosing. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(9):987-997.

244. Westerdijk K, Krens SD, van der Graaf WTA, et al. The relationship between sunitinib exposure and both efficacy and toxicity in real-world patients with renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumour. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):326-335.
245. Fukudo M, Ito T, Mizuno T, et al. Exposure–Toxicity Relationship of Sorafenib in Japanese Patients with Renal Cell Carcinoma and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(2):185-196.
246. Rousseau B, Boukerma AK, Henriques J, et al. Impact of trough concentrations of regorafenib and its major metabolites M-2 and M-5 on overall survival of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients: Results from a multicentre GERCOR TEXCAN phase II study. *Eur J Cancer*. 2022;168:99-107.
247. Cerbone L, Combarel D, Geraud A, et al. Association of cabozantinib pharmacokinetics, progression and toxicity in metastatic renal cell carcinoma patients: results from a pharmacokinetics/pharmacodynamics study. *ESMO Open*. 2021;6(6).
248. Synowiec Z, Sobańska K, Synowiec T, Teżyk A, Tomczak P, Jabłeczka A. Axitinib Trough Concentration and its Influence on the Efficacy and Toxicity of Second-line Renal Cell Carcinoma Treatment. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(4):390.e1-390.e8.
249. Hata K, Suetsugu K, Egashira N, et al. Association of lenvatinib plasma concentration with clinical efficacy and adverse events in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;86(6):803-813.
250. Mu XM, Wang W, Jiang YY, Feng J. Patterns of Comorbidity in Hepatocellular Carcinoma: A Network Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9).
251. Manz KM, Fenchel K, Eilers A, Morgan J, Wittling K, Dempke WCM. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020;37(2):730-744.
252. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
253. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(14):1412-1418.

254. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):818-830.
255. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis.* 2010;13(1):1-14.
256. Al-Abd AM, Alamoudi AJ, Abdel-Naim AB, Neamatallah TA, Ashour OM. Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies - A review. *J Adv Res.* 2017;8(6):591-605.
257. Bousquet G, Varna M, Ferreira I, et al. Differential regulation of sunitinib targets predicts its tumor-type-specific effect on endothelial and/or tumor cell apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(6):1183-1193.
258. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003;9(1):327-337.
259. Hashimoto K, Man S, Xu P, et al. Potent Preclinical Impact of Metronomic Low-Dose Oral Topotecan Combined with the Antiangiogenic Drug Pazopanib for the Treatment of Ovarian Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(4):996.
260. Reguera-Nuñez E, Man S, Xu P, Kerbel RS. Preclinical impact of high dose intermittent antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor pazopanib in intrinsically resistant tumor models. *Angiogenesis.* 2018;21(4):793-804.
261. Fenton BM, Paoni SF. The Addition of AG-013736 to Fractionated Radiation Improves Tumor Response without Functionally Normalizing the Tumor Vasculature. *Cancer Res.* 2007;67(20):9921-9928.
262. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). *Autophagy.* 2021;17(1):1-382.
263. Kocabas F, Xie L, Xie J, et al. Hypoxic metabolism in human hematopoietic stem cells. *Cell Biosci.* 2015;5(1):39.
264. Eliasson P, Jönsson JI. The hematopoietic stem cell niche: Low in oxygen but a nice place to be. *J Cell Physiol.* 2010;222(1):17-22.

265. Koller MR, Bender JG, Miller WM, Papoutsakis ET. Reduced oxygen tension increases hematopoiesis in long-term culture of human stem and progenitor cells from cord blood and bone marrow. *Exp Hematol.* 1992;20(2):264-270.
266. Chabi S, Uzan B, Naguibneva I, et al. Hypoxia Regulates Lymphoid Development of Human Hematopoietic Progenitors. *Cell Rep.* 2019;29(8):2307-2320.e6.
267. Paterson GG, Young JM, Willson JA, et al. Hypoxia Modulates Platelet Purinergic Signalling Pathways. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):253-261.
268. Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, Bauer C, Kurtz A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. *J Clin Invest.* 1992;89(3):753-760.
269. Yamazaki S, Souma T, Hirano I, et al. A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nat Commun.* 2013;4(1):1950.
270. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PloS One.* 2011;6(10):e25839.
271. Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood.* 2008;111(10):5223-5232.
272. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med Camb Mass.* 2018;24(1):11-11.
273. Malik J, Kim AR, Tyre KA, Cherukuri AR, Palis J. Erythropoietin critically regulates the terminal maturation of murine and human primitive erythroblasts. *Haematologica.* 2013;98(11):1778-1787.
274. Giuliano S, Cormerais Y, Dufies M, et al. Resistance to sunitinib in renal clear cell carcinoma results from sequestration in lysosomes and inhibition of the autophagic flux. *Autophagy.* 2015;11(10):1891-1904.
275. Gotink KJ, Broxterman HJ, Labots M, et al. Lysosomal sequestration of sunitinib: a novel mechanism of drug resistance. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011;17(23):7337-7346.
276. Wu S, Huang L, Shen R, et al. Drug resistance-related sunitinib sequestration in autophagolysosomes of endothelial cells. *Int J Oncol.* 2020;56(1):113-122.

277. Betin VMS, Singleton BK, Parsons SF, Anstee DJ, Lane JD. Autophagy facilitates organelle clearance during differentiation of human erythroblasts: evidence for a role for ATG4 paralogs during autophagosome maturation. *Autophagy*. 2013;9(6):881-893.
278. Dussouchaud A, Jacob J, Secq C, et al. Transmission Electron Microscopy to Follow Ultrastructural Modifications of Erythroblasts Upon ex vivo Human Erythropoiesis. *Front Physiol*. 2022;12.
279. Baffert F, Le T, Sennino B, et al. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H547-559.
280. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H560-576.
281. Feng D, Nagy JA, Brekken RA, et al. Ultrastructural localization of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) receptor-2 (FLK-1, KDR) in normal mouse kidney and in the hyperpermeable vessels induced by VPF/VEGF-expressing tumors and adenoviral vectors. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 2000;48(4):545-556.
282. Witmer AN, Dai J, Weich HA, Vrensen GFJM, Schlingemann RO. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3 in quiescent endothelia. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 2002;50(6):767-777.
283. Simon M, Röckl W, Hornig C, et al. Receptors of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in fetal and adult human kidney: localization and [125I]VEGF binding sites. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998;9(6):1032-1044.
284. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):818-830.
285. Saiyed M, Shah C. Hematological Toxicities Associated with Pazopanib use in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2015;18(7):A816.
286. Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*. 2008;454(7201):232-235.

287. Chen M, Sandoval H, Wang J. Selective mitochondrial autophagy during erythroid maturation. *Autophagy*. 2008;4(7):926-928.
288. Zhang J, Wu K, Xiao X, et al. Autophagy as a Regulatory Component of Erythropoiesis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):4083-4094.
289. Lupo F, Tibaldi E, Matte A, et al. A new molecular link between defective autophagy and erythroid abnormalities in chorea-acanthocytosis. *Blood*. 2016;128(25):2976-2987.
290. Rodríguez Sánchez CA. Recommendation of the scientific societies on the treatment of anaemia in cancer patients. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2007;9(9):582-589.
291. Musio F. Revisiting the treatment of anemia in the setting of chronic kidney disease, hematologic malignancies, and cancer: perspectives with opinion and commentary. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1175-1188.
292. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9674):1532-1542.
293. Ito K, Yoshii H, Asano T, et al. Impact of increased erythropoietin receptor expression and elevated serum erythropoietin levels on clinicopathological features and prognosis in renal cell carcinoma. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):937-944.
294. Michael A, Politi E, Havranek E, et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2007;100(2):291-294.
295. Westenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int*. 2000;58(2):647-657.
296. Ljungberg B, Rasmuson T, Grankvist K. Erythropoietin in renal cell carcinoma: evaluation of its usefulness as a tumor marker. *Eur Urol*. 1992;21(2):160-163.
297. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol*. 2003;4(8):459-460.
298. Nakamura M, Zhang Y, Yang Y, et al. Off-tumor targets compromise antiangiogenic drug sensitivity by inducing kidney erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(45):E9635-E9644.

IV. ANNEXE

Article 1:

Nguyen Van Tai, Winterman S, Playe M, Benbara A, Zelek L, Pamoukdjian F, Bousquet G. Dose-intense cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy increases survival in advanced cervical cancer: an up-to-date meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 8;14(3):842. doi: 10.3390/cancers14030842

Article 2:

Diaddin Hamdan, Van Tai Nguyen (co-first author), Justine Paris, Christophe Leboeuf, Morad El Bouchtaoui, Marc Espié, Anne Janin, Geraldine Falgarone, Mélanie Di Benedetto, Guilhem Bousquet. The germline genetics of mild-to-moderate penetrance: An intriguing role of PRAME in multiple carcinogenesis. *Genes & Diseases*, Volume 11, Issue 3, May 2024, 101003. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.04.034>.

Article 3:

Van Nguyen T, Hamdan D, Falgarone G, et al (2024) Anti-Angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Toxicities Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Target Oncol*. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01067-8>

Article 4:

Tai Van Nguyen, Eurydice Angeli, Diaddin Hamdan, Morad El Bouchtaoui, Oanh T. Bui, Ferial Azibani, Rong Shen, He Lu, Kien Hung Do, Anne Janin, Quang Van Le, Guilhem Bousquet. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors and the pathophysiology of their toxic effects: revisiting the treatment of anemia in metastatic cancers. *Experimental Hematology & Oncology* (en revision).