



Chantilly, 21 et 22 octobre 2011

4ème Congrès de l'Association pour la Recherche sur les Tumeurs du Rein

Du côté des anatomo-pathologistes

Nouveaux types histologiques des tumeurs rénales <i>Dr Virginie Verkarre</i>	p2
Grade nucléaire : intérêt dans la décision thérapeutique ? <i>Nathalie Rioux-Leclerc</i>	p3

Du côté des néphrologues

Evaluation de la fonction rénale pré-opératoire et pré-traitement ciblé. Cancer du rein : Cancer et rein liaison dangereuse. <i>Dr Hassan Izzedine</i>	p4
--	----

Du côté des chirurgiens

I. <u>Prise en charge des grosses tumeurs</u>	p5
La néphrectomie radicale ouverte ou laparoscopique, pour ou contre. <i>Pr Pascal Rischmann, Pr Didier Jacqmin</i>	p6
II. <u>Prise en charge des petites tumeurs du rein</u>	p6
Quand traiter les petites tumeurs ? <i>Dr Thierry De Baere, Dr Yann Neuzillet</i>	p7
Préservation néphronique <i>Dr Marc-Olivier Timsit</i>	p8
Néphrectomie partielle ouverte ou laparoscopique ? <i>Dr Thierry Piéchaud, Pr Jean-Jacques Patard</i>	p9
L'ultra mini-invasif : one PORT NOTES <i>Pr Philippe Paparel</i>	p10
Quand ne faut-il pas opérer une tumeur du rein ? <i>Pr Laurent Salomon</i>	p10
Faut-il opérer les récidives loco-régionales ? <i>Dr Laurent Zini, Dr Eric Lechevalier</i>	p12
Place et modalités de la chirurgie dans la prise en charge des métastases vertébrales <i>Dr Stéphane Gaillard</i>	p13
Mes plus grands échecs chirurgicaux <i>Pr Arnaud Mejean</i>	p13
Mes plus grandes difficultés chirurgicales <i>Dr Jean-Marie Ferrière</i>	p14

Du côté des oncologues

Peut-on prédire le nombre de lignes thérapeutiques ? <i>Pr Sylvie Négrier</i>	p15
Choix du premier traitement : Est-il possible de choisir entre sunitinib, bevacizumab et pazopanib ? <i>Pr Alain Ravaud</i>	p16
Quelle deuxième ligne de traitement ?	
A) TKI suivi d'un TKI. <i>Nadine Houédé</i>	p17
B) mTOR en 2ème ligne après un TKI. <i>Laurence Albiges</i>	p18
Quand faut-il traiter une tumeur métastatique? Ou le médecin, le malade et la maladie. <i>Brigitte Duclos</i>	p18
Quand ne plus traiter une tumeur métastatique ? <i>Gwenaëlle Gravis</i>	p19
Place d'une thérapie antiangiogénique néoadjuvante : présent et futur <i>Stéphane Oudard</i>	p19
Les voies thérapeutiques du futur <i>Yohann Loriot</i>	p20
Les essais thérapeutiques	
A) Les essais thérapeutiques essentiels, <i>Dr Laurent Guy</i>	p22
B) Les essais thérapeutiques en cours, <i>Damien Pouessel</i>	p24
Mes plus grands échecs médicaux <i>Dr Bernard Escudier</i>	p26
Mes plus grandes difficultés médicales <i>Pr Florence Joly</i>	p26

Du côté des chercheurs

Séance scientifique	p27
Les bourses ARTuR	p27
Conclusion	p30

Cette année, nous avons été 4 bénévoles de l'association ARTuR à être invitées pour représenter les malades et leurs familles auprès des deux cents spécialistes du cancer du rein venus de toute la France. Nous avons profité de ce congrès, réservé aux professionnels de santé, pour faire connaître aux médecins présents les actions mises en place dans le cadre du volet "Patients" de l'Association. Nous tenons à remercier tous les médecins pour leur accueil chaleureux.

En tant que malades du cancer du rein (pour deux d'entre nous), il n'a pas toujours été facile d'entendre la réalité de certaines données médicales et scientifiques. Mais nous avons eu l'impression d'être au centre d'une immense énergie déployée par les médecins pour tenter de trouver les meilleures thérapeutiques possibles, dans une impulsion formidable liée au travail mis en commun de tous les spécialistes autrefois plutôt isolés.

Pour résumer les temps forts de ce congrès, ce n'est pas l'ordre chronologique des conférences qui a été retenu mais un développement par spécialités pour bien mettre en avant cette idée de prise en charge multidisciplinaire.

Du côté des anatomo-pathologistes

Il n'y a pas une tumeur du rein mais un groupe hétérogène de tumeurs du rein qui appartiennent à différents types histologiques, c'est pourquoi il est important de pouvoir les différencier. L'examen anatomopathologique va permettre de préciser le type histologique de la tumeur, d'évaluer son agressivité (caractère bénin ou malin), son grade histologique et définir le stade de la maladie cancéreuse (extension tumorale).

Nouveaux types histologiques des tumeurs rénales

Dr Virginie Verkarre, Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, AH-HP, Université Paris Descartes.

Pour classer les tumeurs du rein les pathologistes se réfèrent à la classification de l'OMS dont la dernière version date de 2004. Des critères cliniques, biologiques, morphologiques et d'évolutivité sont utilisés mais ne sont maintenant plus suffisants.

En effet, grâce à l'émergence des marqueurs issus de la biologie moléculaire (immunohistochimie) et de la cytogénétique (analyse de caryotype) qui permettent de compléter le diagnostic, de nouvelles entités ont été individualisées au sein de cette classification qui recense actuellement 49 types de tumeurs primitives rénales d'une grande hétérogénéité :

- 12 tumeurs épithéliales rénales, les plus fréquentes, elles incluent 2 tumeurs bénignes,
- 37 tumeurs non épithéliales ou mixtes (épithéliales et mésenchymateuses),
- Reste 3 à 5 % de carcinomes inclassables qui le seront sans doute un jour grâce à des analyses génétiques.

Ainsi, 7 nouveaux types de carcinomes ont émergé depuis 2004, dont certains avaient été auparavant classés. Pour certains, moins de 10 cas ont été recensés.

Il s'agit du carcinome tubulo-kystique, du carcinome papillaire à cellules oncocytaires, du carcinome papillaire (et kystique) rénal à cellules claires, du carcinome rénal leiomyomateux, du carcinome associé à l'insuffisance rénale terminale, du carcinome folliculaire rénal et du carcinome associé à ALK qui survient dans des populations très particulières.

Le Dr Verkarre a souligné l'importance de bien classer précisément chaque tumeur car la prise en charge médicale peut parfois dépendre de ce diagnostic. Pour cela, l'anatomo-pathologiste ne doit pas hésiter à utiliser tous les nouveaux outils à sa disposition dont l'immunohistochimie et la cytogénétique. C'est ainsi que certains carcinomes à cellules claires diagnostiqués il y a 20 ans, seraient sans doute reclassés en nouvelles entités, comme par exemple en carcinomes juvéniles à

translocation. Dans le cas du carcinome rénal à stroma leïomyomateux, des anomalies génétiques peuvent être mises en évidence.

Le Dr Vincent Molinié, également anatomo-pathologiste, a cité l'exemple de relectures de lames : sur 129 carcinomes diagnostiqués comme des carcinomes papillaires, 25% n'en étaient finalement pas. Parmi les carcinomes papillaires, on peut maintenant différencier des papillaires de type-1 et des non type-1, et leur prise en charge pourrait être différente.

Le Dr Verkarre a conseillé aux oncologues et chirurgiens présents de faire preuve de rigueur et de vigilance, de renouveler les biopsies et les analyses lors de récurrence pour vérifier s'il s'agit du même type histologique que la tumeur primaire, de biopsier toutes les tumeurs en cas de tumeurs multiples (elles peuvent être de types histologiques différents) et de confier les pièces de biopsie et les pièces d'exérèse fraîches aux spécialistes pour une analyse plus précise.

Grade nucléaire : intérêt dans la décision thérapeutique ?

Nathalie Rioux-Leclerc, service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rennes, Université de Rennes 1.

Le grade de Furhman est utilisé pour caractériser une tumeur. Ce système de notation décrit la différence entre les cellules cancéreuses et les cellules normales du rein. Plus elles sont différentes et plus la tumeur est agressive : le grade 1 est utilisé pour qualifier des cellules tumorales assez ressemblantes aux cellules normales, à l'inverse, le grade 4 caractérise les cellules très différentes qui se divisent rapidement.

Le Dr Nathalie Rioux-Leclerc a rappelé qu'en 1982, il avait été établi par Mme Fuhrman pour trois types histologiques : le carcinome à cellules claires, le carcinome à cellules éosinophiles et les formes mixtes. A cette époque, ce grade était basé sur la forme et la taille du noyau ainsi que la prééminence du nucléole. Il représentait un facteur pronostique corrélé avec la survie, le stade et la présence de métastases.

En 2011, ce grade a été élargi à presque toutes les tumeurs à cellules rénales. Les spécialistes s'accordent à dire qu'il faut établir ce grade uniquement sur la prééminence du nucléole qui est un facteur reproductible et pronostique. Par contre, il ne peut pas être établi pour les nouvelles entités histologiques des tumeurs rénales, ni pour le carcinome chromophile. En ce qui concerne le carcinome papillaire, l'anatomo-pathologiste doit utiliser le sous-type 1 et 2 pour les différencier mais également le grade de Furhman. Pour les tumeurs hétérogènes, il doit tenir compte du grade le plus élevé quel que soit son pourcentage dans la tumeur. De plus, à partir du moment où il existe une composante sarcomatoïde, le grade de Furhman est automatiquement de 4.

La présentation du Dr Nathalie Rioux-Leclerc a permis de comprendre que la détermination du grade de Furman n'est pas seulement un facteur pronostique mais qu'il peut parfois être pris en compte dans la décision thérapeutique :

- Sur une biopsie, le type histologique de la tumeur, le grade du Fuhrman, la présence de nécrose et de composante sarcomatoïde sont importants pour orienter la conduite à tenir. Mais si le grade est de 1 ou 2 sur la biopsie, il est malgré tout possible qu'il existe une composante de plus haut grade au sein de la tumeur.
- Sur une pièce de néphrectomie, c'est le prélèvement qui est fait par le pathologiste qui est important. Le grade de Fuhrman a alors sa place comme critère d'inclusion dans les essais thérapeutiques en situation adjuvante.

Le travail de l'anatomo-pathologiste est donc très important car il contribue à évaluer le pronostic et orienter l'oncologue sur le traitement le plus approprié pour une tumeur.

Du côté des néphrologues

Evaluation de la fonction rénale pré-opératoire et pré-traitement ciblé. Cancer et rein : liaison dangereuse.

Dr Hassan Izzedine, Service de néphrologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.

Selon le Dr Izzedine, des études ont montré que la moitié des patients porteurs du cancer du rein ont une dysfonction rénale, soit directement à cause de leur cancer ou liée à la toxicité des traitements anticancéreux sur le rein et ce, d'autant qu'il existe chez certains malades un terrain sous-jacent (diabète, hypertension, insuffisance rénale...). Or, les médecins savent que l'insuffisance rénale et la protéinurie sont les premiers facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire. Une altération de la fonction rénale peut donc avoir un impact sur la survie globale. De plus, le risque de tumeur rénale est augmenté lors d'insuffisance rénale chronique.

Dans la période péri-opératoire, une insuffisance rénale transitoire peut s'installer, c'est en particulier le cas pour les patients qui avaient déjà un rein unique et qui ont subi une tumorectomie sur le rein restant. Il est maintenant admis que retirer un rein va avoir un impact sur la fonction rénale, sur le moyen et le long terme, car cela diminue de 30% la fonction rénale, que ce soit chez un donneur vivant ou chez un malade atteint d'un cancer du rein. Chez un sujet jeune avec une fonction rénale initiale normale, la néphrectomie peut entraîner une insuffisance rénale mais elle sera très transitoire car l'autre rein va pouvoir compenser. Mais cette capacité de faire de l'hypertrophie compensatrice est perdue après 40 ans, et on peut alors considérer que la moitié du parenchyme rénal est perdu après une néphrectomie totale. Avec les thérapeutiques ciblées, la moitié des malades vont aggraver leur fonction rénale surtout s'ils présentent une hypertension avant l'instauration du traitement.

C'est pourquoi il est important d'évaluer la fonction rénale avant et pendant le traitement du cancer du rein, qu'il soit chirurgical ou médical et d'avoir recours à des techniques chirurgicales qui permettent de préserver au mieux la fonction rénale.

Ainsi, selon le Dr Izzedine, tous les malades d'un cancer du rein devraient bénéficier d'un bilan de la fonction rénale avant la mise en place d'un traitement chirurgical ou médicamenteux, en particulier les malades qui présentent des facteurs de risque : dysfonction rénale antérieure, les personnes âgées de plus de 60 ans, obèses, ou sous diurétiques ou vasopresseurs, avec antécédents de maladie thrombo-occlusive artérielle, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou en cas de chirurgie lourde ou réalisée en urgence. Pour les malades qui ont plus de trois facteurs, le risque de faire une insuffisance rénale en post-opératoire est de 4%.

Pour évaluer la fonction rénale, le néphrologue va estimer la fonction glomérulaire (filtration du sang des capillaires et formation de l'urine) et la fonction tubulaire (équilibre acido-basique et hydro-électrolytique).

Évaluation de la fonction glomérulaire :

- La protéinurie est estimée dans un premier temps par une bandelette urinaire puis par un dosage ou par une électrophorèse des protéines urinaires.
- Le taux de créatinine (ou créatininémie) permet d'avoir une idée mais il n'est pas suffisant car il ne permet pas d'apprécier la fonction rénale (on peut avoir un taux de créatinine normal et une insuffisance rénale).
- Il est préférable de déterminer le taux de filtration glomérulaire (TFG) grâce à différentes formules de clairance comme Cockcroft et Gault, ou MDRD qui sera plus adapté chez

- l'homme de plus de 60 ans, surtout s'il est déjà en insuffisance rénale ou en surpoids.
- La clairance de la créatinine sera inutile en cas d'insuffisance rénale aiguë car elle change d'une minute à l'autre, on utilisera plutôt des marqueurs comme le dosage de la cystatine C.

Parmi ces différentes techniques, cystatine C, MDRD, CG, ou clairance de la créatinine et de l'urée, des recommandations permettent de savoir laquelle utiliser pour mieux apprécier la fonction rénale selon la situation.

Evaluation de la fonction tubulaire :

- Elle peut être évaluée par un ionogramme sanguin ou urinaire (dosage du sodium, calcium, bicarbonates...).
- Des biomarqueurs de la souffrance tubulaire permettent maintenant de savoir si le malade risque de développer une insuffisance rénale au long cours, c'est le cas de KIM-1 et NGAL.

Grâce à ces différents indicateurs qui permettent d'évaluer la fonction rénale, il est possible d'établir des recommandations en pré-opératoire et avant de commencer le traitement médical. **L'avis d'un néphrologue sera parfois nécessaire, en particulier lorsque le malade présente des facteurs de risque.**

Pour préserver ou pour améliorer une fonction rénale qui ne serait pas optimale avant de débiter un traitement, seule une bonne hydratation est efficace. De même, le Dr Izzedine a rappelé qu'il est important de boire beaucoup avant et après l'injection d'un produit de contraste lors de la réalisation d'un scanner.

Du côté des chirurgiens

La chirurgie reste le traitement de référence du cancer du rein mais les techniques ont nettement évolué ces 20 dernières années. Les chirurgiens urologues ont comme objectif d'opérer chaque tumeur rénale en préservant au mieux la fonction rénale, tout en ayant de bons résultats carcinologiques (un bon contrôle de la maladie cancéreuse), une morbidité minimale et permettant au malade une récupération rapide.

Le traitement du cancer localisé au rein repose avant tout sur la chirurgie. Celle-ci peut consister en une néphrectomie partielle ou totale (on parle également de néphrectomie élargie, ou radicale), par voie ouverte, laparoscopique ou laparoscopique robotique. Lorsque les tumeurs sont de petite taille ou lorsque la chirurgie apparaît risquée ou peu souhaitable (chez les sujets âgés, ou lorsque la fonction rénale est altérée), des techniques moins invasives sont maintenant proposées.

I. Prise en charge des grosses tumeurs

On parle de grosses tumeurs du rein, pour les tumeurs de plus de 10 cm (T2b, T3 et T4). Pour opérer ces grosses tumeurs, le chirurgien a le choix d'opérer par voie ouverte ou par coelioscopie, avec assistance manuelle ou assistance robotique.

La néphrectomie radicale ouverte ou laparoscopique, pour ou contre.

Pr Pascal Rischmann, CHU Toulouse-Rougeil.

Pr Didier Jacqmin, NHC Strasbourg.

Selon les recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie, le CCAFU), une néphrectomie radicale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable. Elle concerne les tumeurs de plus de 4 cm et les tumeurs de localisations centrales ou hilaires.

Mais en ce qui concerne la technique à utiliser les avis sont partagés :

- Certains chirurgiens choisissent de retirer les grosses tumeurs par voie ouverte, car selon eux, comme une ouverture de la paroi abdominale est nécessaire pour sortir ces grosses tumeurs, autant faire une chirurgie ouverte avec une seule incision. C'est ce que pense le Pr Jacqmin, pour qui la chirurgie ouverte garde sa place pour les tumeurs avancées ou volumineuses, alors que la néphrectomie radicale laparoscopique serait en train de devenir une technique du passé.
- A l'inverse, selon le Pr Pascal Rischmann, la chirurgie ouverte doit devenir l'exception, par exemple, en présence d'un gros thrombus. Selon lui, la place de la chirurgie laparoscopique dans le traitement des tumeurs du rein continue d'évoluer au fil des ans afin de tenter de réduire les inconvénients de la néphrectomie totale ouverte.

Globalement la laparoscopie montre un avantage en terme d'hémorragie, de douleurs post-opératoires, de complications, de durée d'hospitalisation, de cicatrisation et d'esthétique. Les taux de complications sont pratiquement identiques entre la voie ouverte et la voie laparoscopique et les résultats carcinologiques (risque de récurrence locale, risque métastatique, survie sans récurrence) sont identiques. Le Pr Pascal Rischmann a précisé que des limites à l'utilisation de cette technique existent malgré tout, en particulier pour les très grosses tumeurs (de plus de 12 cm).

Il ne semble pas évident d'établir des recommandations concernant la chirurgie des grosses tumeurs du rein. Le choix de la technique à utiliser va dépendre de la taille de la tumeur, sa localisation, son poids (les tumeurs T2 sont en général plus lourdes que les T3), son environnement mais aussi du niveau de formation, d'expertise et d'équipement de l'équipe chirurgicale.

II. Prise en charge des petites tumeurs du rein

Il est admis qu'une tumeur du rein est petite lorsqu'elle fait moins de 4 cm (tumeurs T1a). Depuis les années 90, avec l'essor des techniques d'imagerie pour l'exploration de symptômes non spécifiques et la réalisation plus fréquente de bilans à partir d'un certain âge, un nombre croissant de petites tumeurs sont découvertes fortuitement.

Les chirurgiens ont maintenant bien conscience que la néphrectomie partielle diminue le risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique tout en assurant une survie spécifique équivalente à celle de la néphrectomie élargie pour des malades sélectionnés avec des petites tumeurs rénales. S'ils n'ont plus de doute quant à l'intérêt de privilégier au maximum la néphrectomie partielle, des divergences existent sur le choix de la technique à utiliser (néphrectomie partielle ouverte ou laparoscopique), chaque technique ayant ses avantages, ses inconvénients et ses limites.

Dans certains cas, il est également possible d'avoir recours des techniques de destruction locale

(radiofréquence, cryoablation, micro-onde ou électroporation) ou d'effectuer une surveillance active de la tumeur.

Le Dr Eric Lechevallier a présenté les classifications qui peuvent aider les chirurgiens à mieux planifier le traitement chirurgical :

- La classification P.D.U.A. se base sur des critères anatomiques et permet d'évaluer le risque de complications en cas de chirurgie partielle.
- La classification R.E.N.A.L. reprend à peu près les mêmes paramètres et aboutit à un score de complexité (faible ou important).
- La classification UPRCC de l'hôpital Necker permet de mieux définir les petites tumeurs du rein.

Quand traiter les petites tumeurs ?

Dr Thierry De Baere, Radiologie interventionnelle, IGR, Villejuif.

Dr Yann Neuzillet, Urologue, Hôpital Foch, Suresnes.

L'équipe chirurgicale doit prendre en compte différents paramètres avant de décider ou non d'opérer une petite tumeur du rein :

- La vitesse de croissance de la tumeur :

Elle est difficile à évaluer de fait du risque d'erreurs de mesure (prise de contraste différente entre deux scanners, mouvements de patients pendant l'examen). Le taux d'erreurs de mesure intra-observateur est environ de 2 mm, si bien que pour une tumeur de 2 cm, avec une erreur de 2 mm sur chaque mesure, la croissance est immédiatement de plus 25% ! Mais globalement, la vitesse de croissance des tumeurs rénales est plutôt lente, environ 0,2 cm/an. Mais la vitesse de croissance de la tumeur ne permet pas de juger de son caractère bénin ou malin car le profil d'évolution des petites tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes, est sensiblement le même.

1/3 des petites tumeurs peuvent rester stables dans les années qui vont suivre, voire parfois régresser.

- La taille de la tumeur

Les petites tumeurs sont en général de bas grade et de meilleur pronostic que les tumeurs symptomatiques qui sont généralement de stade plus avancé et de pronostic péjoratif. Une petite tumeur a peu de risque de progresser rapidement et d'être d'emblée ou rapidement métastatique, si bien qu'il est possible de n'envisager qu'une surveillance pour les tumeurs de moins de 2 cm. Plus la taille de la tumeur augmente, plus les chirurgiens sont interventionnistes et prêts à prendre des risques opératoires.

- Le volume tumoral :

Il est plus informatif quant à l'agressivité de la tumeur. Pour l'apprécier, les radiologues doivent faire des mesures dans les trois dimensions. Le temps de doublement de la taille de la tumeur peut permettre d'évaluer le grade tumoral.

- L'âge du patient :

D'une façon générale, les chirurgiens préfèrent ne pas prendre trop de risques pour les patients âgés à qui ils proposent plus souvent des traitements locaux quand ils sont envisageables. Mais l'âge n'est pas un critère pour décider ou refuser une chirurgie et fixer son délai. Les données épidémiologiques montrent qu'au delà de 72 ans, la mortalité spontanée est plus élevée que la mortalité liée au cancer mais ce n'est qu'une évaluation globale qui ne tient pas compte des

caractères individuels de chaque patient.

- L'espérance de vie du malade :

Elle est liée à l'âge mais aussi à la présence de comorbidités. Le score de Charlson est un score d'espérance de vie validé pour le cancer du rein. Il liste les comorbidités présentées par le patient pour les inclure dans un calculateur et estimer l'espérance de vie. Corrélié avec le débit de filtration glomérulaire, c'est un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire.

- La présence de symptômes :

La présence de symptômes au moment du diagnostic est un facteur pronostique péjoratif et exclut une surveillance active. Dans la majorité des cas, ils disparaissent avec la néphrectomie, ce qui est en faveur d'une intervention.

- Le résultat de la biopsie :

20 à 30% des petites tumeurs (< 3 cm) sont des tumeurs bénignes. Mais selon la littérature, il n'y a pas d'arguments qui permettent de décider du délai du traitement en fonction du résultat de la biopsie et de l'estimation du grade. Elle a une place plus importante chez les patients âgés de plus de 75 ans pour qui les chirurgiens préfèrent éviter l'opération.

- Les modalités thérapeutiques possibles :

Les technologies ont évolué et différentes techniques de traitement local sont maintenant envisageables mais il est bien difficile d'évaluer et de comparer ces différentes techniques car elles diffèrent quant à la voie d'abord et le niveau d'expertise des équipes chirurgicales. Globalement, les résultats obtenus avec les techniques mini-invasives (cryoablation, radiofréquence, micro-ondes, électroporation) dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur. Ils sont favorables pour les tumeurs de moins de 3 à 3,5 cm et celles comprises entre 3 et 5 cm situées en périphérie du rein à distance du hile. A l'heure actuelle, avec de bonnes indications, il est possible de détruire 95% des petites tumeurs par des ablations locales.

- L'existence de nomogrammes :

Pour les aider à décider d'une intervention, les médecins peuvent également utiliser des nomogrammes qui tiennent compte de différents paramètres liés à la tumeur et au patient. Mais ces nomogrammes ne sont pas validés pour un individu et donc finalement peu utiles. Si bien qu'il est parfois difficile pour un médecin d'évaluer au mieux le risque de progression d'une tumeur donnée afin de décider à quel moment il doit traiter une petite tumeur, avant progression locale ou métastatique.

Le potentiel métastatique des petites tumeurs T1a est faible. Le risque de découvrir en même temps une tumeur de moins de 4 cm et des métastases est très faible, autour de 5%.

Donc globalement, selon les Drs De Baere et Neuzillet : « Le cancer du rein n'est pas une maladie qui évolue vite. Les médecins sont dans une course d'escargot ». Il est important pour eux d'essayer d'évaluer l'agressivité de la tumeur grâce à l'imagerie et à l'histologie ainsi que d'estimer l'espérance de vie du patient et ses risques de décéder d'une autre cause pour savoir s'il y a vraiment lieu de traiter.

Préservation néphronique

Dr Marc-Olivier Timsit, HEGP et Necker, Paris.

Comme le Dr Izzedine, le Dr Timsit a rappelé combien il est important d'épargner des néphrons

(l'unité fonctionnelle du rein) pour préserver la fonction rénale. Une étude a montré que le risque à 5 ans d'observer une insuffisance rénale chronique est de 77% chez les malades du cancer du rein qui subissent une néphrectomie totale alors qu'il n'est que de 33% suite à une néphrectomie partielle. **« Epargner des néphrons, c'est moins d'insuffisance rénale, donc moins de risques cardiovasculaires et donc la possibilité d'épargner des vies ».**

Néphrectomie partielle ouverte ou laparoscopique ?

Dr Thierry Piéchaud, Bordeaux.

Pr Jean-Jacques PATARD, CHU Bicêtre.

La chirurgie partielle des tumeurs rénales s'est développée durant les 20 dernières années. Elle permet de bons résultats oncologiques tout en préservant la fonction rénale.

- ◆ Depuis sa première description dans les années 90, la néphrectomie partielle par voie laparoscopique est devenue une alternative à la néphrectomie partielle par voie ouverte.

Le Dr Thierry Piéchaud a rappelé qu'il existe une tendance actuelle pour la chirurgie mini-invasive et donc en faveur de la néphrectomie partielle laparoscopique. D'autres arguments vont dans ce sens :

- Les temps d'intervention sont pratiquement identiques quand les chirurgiens ont l'habitude de ces techniques.
- Il en est de même des complications qui dépendent également de l'expérimentation des équipes.
- La voie mini-invasive permet moins de saignements mais les taux de transfusion sont identiques.
- Il n'y a pas de différences en terme de marges entre ces deux techniques.
- Les résultats oncologiques sont également identiques mais pour le moment le recul n'est pas encore suffisant en ce qui concerne la chirurgie robot-assistée.
- Par contre il est évident que les durées d'hospitalisation sont plus courtes avec la voie mini-invasive (3 jours contre 6 jours pour la voie ouverte).

Le Dr Alex Mottrie est venu de Belgique présenter la laparoscopie robot-assistée. Cette technique offre une supériorité de la vision (en 3D) et une finesse de la gestuelle opératoire. Il s'agit d'une avancée technologique qui permet d'améliorer la performance du geste du chirurgien et une simplification du temps de résection et de suture. Une néphrectomie robot assistée est un travail d'équipe dont chaque étape doit être bien standardisée. Elle permet de diminuer l'ischémie (temps pendant lequel le rein ne sera pas vascularisé) pendant l'intervention (<20 minutes contre 30 minutes par coelioscopie) et donc de préserver des néphrons. De plus, des études ont montré de bons résultats carcinologiques et des taux de complication acceptables (<10%). Selon le Dr Mottrie, cette technique, qui permet à des équipes spécialisées d'opérer des tumeurs complexes en mini-invasif, va devenir la technique de référence pour les néphrectomies partielles, les chirurgies ouvertes devant être réservées aux tumeurs multiples.

Donc globalement, la chirurgie mini-invasive par laparoscopie est la technique qui permet une meilleure qualité des suites opératoires pour le malade : moindre douleur post-opératoire, durées d'hospitalisation et de convalescence plus courtes, reprise de l'activité plus rapide, moindre saignement et avec une sécurité chirurgicale assurée et des résultats oncologiques comparables à la voie ouverte.

- ◆ A l'inverse, selon Jean-Jacques Patard, il existe des arguments en faveur d'une chirurgie plus traditionnelle, c'est à dire par voie ouverte.

Selon ce dernier, la chirurgie partielle par voie ouverte n'a plus de preuve à faire en terme de résultats oncologiques : faible taux de récurrence locale (<3%) et de métastases à distance (5 à 6%). De plus, seule la coelioscopie robototique peut atteindre les objectifs de la chirurgie ouverte car elle permet des durées d'ischémie plus courtes et donc de mieux préserver la fonction rénale. Dans le cas d'une tumeur médiorénale sur un rein unique, la chirurgie ouverte reste conseillée car elle permet une digitopression par un 2ème chirurgien sans aucun clampage, ce qui permet de mieux préserver la fonction rénale.

Donc finalement, les progrès techniques et l'expérience des équipes chirurgicales ont rendu les techniques ouvertes et laparoscopiques comparables sur le plan oncologique et de la morbidité. La voie laparoscopique garde un avantage en termes de confort post-opératoire, de durée d'hospitalisation et de retour d'activité.

L'ultra mini-invasif : one PORT NOTES

Pr Philippe Paparel, urologue, Centre Hospitalier Lyon Sud.

Le Dr Philippe Paparel a rappelé que la première néphrectomie sous coelioscopie date de 1991. La coelioscopie constituait alors une révolution de la chirurgie moderne. En 20 ans, l'abord endoscopique n'a cessé de progresser pour rendre ces chirurgies de moins en moins invasives. On arrive aujourd'hui à la chirurgie laparoscopique par abord abdominal unique (technique dénommée LESS pour *Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery*), avec un seul petit trocart au lieu des 4 utilisés pour la coelioscopie classique et plusieurs canaux opérateurs. Différentes sociétés proposent aujourd'hui des systèmes mono trocart avec plusieurs entrées et un système d'instrumentation adaptée.

Cette technique chirurgicale permet une moindre agressivité sur la paroi abdominale avec un avantage esthétique certain, une réduction des douleurs post-opératoires, une diminution de l'hospitalisation et une reprise de l'activité professionnelle plus rapide.

Ces monotrocards peuvent être introduits par voie ombilicale mais également par voie vaginale. C'est le concept de la chirurgie NOTES (*Natural orifice transluminal endoscopic surgery*), voie d'abord par orifices naturels qui permet d'aborder les cavités et organes internes (appareil digestif, urinaire et génital chez les femmes) sans avoir recours à une incision cutanée et ainsi avec une diminution des douleurs postopératoires. **Mais ce type de chirurgie, déjà utilisée pour opérer des kystes et des tumeurs du rein, demande une expertise chirurgicale et endoscopique. Elle nécessite encore des développements techniques et une validation clinique.**

Quand ne faut-il pas opérer une tumeur du rein ?

Pr Laurent Salomon, Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Avant de décider d'un traitement chirurgical, le chirurgien doit prendre en considération différents paramètres liés au malade, à la tumeur, aux possibilités thérapeutiques (risques/bénéfices d'une intervention) et au risque de non contrôle de la maladie oncologique.

Globalement, le traitement des tumeurs du rein reste chirurgical mais certaines tumeurs ne doivent pas être opérées :

- Certaines tumeurs bénignes comme les kystes du rein de type I ou les petits oncocytomes.

- Les localisations métastatiques d'autres tumeurs.
- Les lymphomes du rein.
- Les tumeurs très envahissantes qui ne sont pas opérables, même par des chirurgiens très expérimentés.

Faut-il opérer les tumeurs métastatiques ? A l'ère de l'immunothérapie, il y avait un bénéfice à opérer les tumeurs métastatiques avant d'instaurer un traitement mais depuis l'arrivée des antiangiogéniques, les oncologues se posent la question. Les résultats de l'étude CARMENA sont très attendus pour y répondre. Cet essai est toujours en cours de recrutement et les médecins sont invités à inclure des malades.

Quels sont les patients qui ne sont pas opérables ?

Il s'agit des malades qui ne sont pas en état de supporter une intervention chirurgicale, ou qui sont âgés, ou qui présentent des comorbidités. Des études rétrospectives ont permis de montrer qu'à partir de 70 ans, la mortalité par cancer du rein chez des patients ayant des tumeurs jusqu'à 4 cm est inférieure à la mortalité due à l'âge du patient et à ses éventuelles comorbidités. Un avis oncogériatrique devrait alors être demandé. Le Pr Salomon a précisé que l'espérance de vie en France est de 77 ans chez les hommes et de 84 ans pour les femmes mais que cette espérance de vie varie selon les comorbidités. Des scores et des tables permettent de connaître l'espérance de vie à 10 ans. Ainsi, à 75 ans sans comorbidité, l'espérance de vie à 10 ans est de 77%, avec une comorbidité elle est de 53% et avec deux comorbidités elle n'est plus que de 21%.

Une néphrectomie partielle peut s'avérer délétère à cet âge car, à partir de 70 ans, il y a une diminution de la clairance de la créatinine. Des nomogrammes permettent également aux chirurgiens d'évaluer la morbidité de la néphrectomie partielle par rapport à un autre traitement, la mortalité augmentant en fonction du risque lié à la localisation tumorale.

Est-ce qu'il existe des alternatives au traitement chirurgical des tumeurs du rein ?

Les chirurgiens peuvent se poser cette question face à des tumeurs de petites tailles, lors de maladie de Von-Hippel Lindau, ou pour des malades particuliers comme les malades âgés, les transplantés rénaux, ou ceux qui n'ont qu'un seul rein.

- A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médical curatif pour les tumeurs localisées au rein. Le Pr Salomon a précisé que même si la taille de la tumeur diminue avec un traitement antiangiogénique, de la tumeur active persiste en général dans la pièce opératoire.
- Mais l'élargissement des possibilités thérapeutiques apporté par les traitements ablatifs (radiofréquence, cryoablation...) peut maintenant permettre d'envisager un contrôle local des petites tumeurs ou récidives.
- Le malade peut également se voir proposer une surveillance active car les petites tumeurs sont souvent bénignes, de faible grade, avec une croissance lente et une progression métastatique rare. Mais l'absence de croissance tumorale ne permet pas de juger de l'absence de malignité de la tumeur et une progression métastatique reste quand même possible. Le manque de fiabilité des mesures ne rend pas aisée cette surveillance et il faut également prendre en compte le risque de radio-toxicité des scanners de contrôle.

Le Pr Salomon a rappelé l'intérêt de la réalisation d'une biopsie pour évaluer les tumeurs ou les récidives sachant que les complications hémorragiques des biopsies rénales sont maintenant de moins de 1% et qu'elles peuvent se réaliser sans risque d'essaimage tumoral.

Donc globalement, il ne faut pas opérer une tumeur du rein :

- **Si le patient n'est pas opérable,**
- **si la tumeur n'est pas opérable,**
- **si c'est une tumeur bénigne,**
- **si c'est une tumeur métastatique (dans ce cas il peut être envisagé une inclusion dans l'essai clinique CARMENA).**
- **si c'est une petite tumeur de moins de 4 cm chez un patient de plus de 70 ans, il faut envisager d'autres traitements.**

Faut-il opérer les récidives loco-régionales ?

Dr Laurent Zini, CHRU Lille.

Dr Eric Lechevalier, Marseille.

Après le traitement d'une tumeur localisée, il existe toujours un risque de rechute, mais il dépend très largement du stade de découverte de la maladie. Après néphrectomie, 20 à 30% des patients opérés à un stade localisé récidivent. Elles surviennent souvent dans les 3 premières années. Plus de 80% des récidives sont à distance (métastases dans les poumons, les os...), 9% locales et 9% au niveau des ganglions loco-régionaux.

Le taux de récidive locale est de :

- 10 à 15% après un traitement ablatif (radiofréquence ou cryochirurgie), mais les chirurgiens peuvent parfois envisager une seconde intervention du même type,
- 1 % après une tumorectomie ou une néphrectomie partielle,
- moins de 1% après une néphrectomie élargie.

Selon l'AFU, les malades qui ont un intérêt à bénéficier d'une nouvelle intervention pour traiter ces récidives locales sont les malades de moins de 60 ans, avec un site métastatique unique et un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique. Mais il ne semblerait qu'il n'y ait pas de réel consensus dans la salle, les avis divergeant selon les expériences de chacun.

Certaines équipes vont faire le choix d'opérer les récidives loco-régionales. C'est l'avis du Dr Zini qui est favorable à une résection de la récidive si la chirurgie est techniquement faisable, surtout s'il n'existe qu'un site métastatique, si l'état du patient le permet et en particulier pour les patients du groupe pronostique favorable. Mais il a précisé qu'une progression métastatique peut ensuite à nouveau survenir, ce qui renforce la nécessité d'études randomisées pour connaître la place éventuelle de traitements adjuvants.

A l'inverse, selon le Dr Lechevalier, en dehors des petites récidives tardives, il existe un certain nombre d'arguments pour ne pas opérer, en particulier le fait qu'une récidive locale est souvent associée à une progression métastatique. Il sera alors discuté avec l'oncologue de l'intérêt d'un traitement médical, ce qui permettra de voir s'il y a une re-progression rapide de la maladie avant de se lancer dans une nouvelle chirurgie.

Dans tous les cas, un protocole de surveillance adapté à chaque patient permettra de suivre l'évolution de la maladie. Une biopsie de la récidive peut être intéressante pour orienter la conduite à tenir. **La place des traitements locaux (radiothérapie ou traitement ablatifs doit être évaluée dans cette indication.**

Place et modalités de la chirurgie dans la prise en charge des métastases vertébrales

Dr Stéphane Gaillard, Service de Neurochirurgie, Hôpital Foch, Suresnes.

Le nombre de métastases vertébrales diagnostiquées est en augmentation, ce qui peut s'expliquer par l'augmentation de la survie des patients grâce aux antiangiogéniques et les progrès de l'imagerie qui permettent une détection plus précoce des métastases vertébrales. Le Dr Gaillard a fait remarquer qu'actuellement, il y a plus de paraplégies d'origine tumorale que de paraplégies traumatiques.

La métastase vertébrale unique n'existe que très rarement : dans 40 à 66% des cas il y a plusieurs sites de métastases vertébrales.

Avant les années 80, le traitement consistait essentiellement en de la radiothérapie et il n'y avait pratiquement pas de place pour la chirurgie des métastases vertébrales. L'amélioration des techniques chirurgicales (il s'agit actuellement d'une chirurgie très pointue) et de l'imagerie qui permet de savoir quels sont les segments atteints, permet de meilleurs résultats en terme de stabilité, de décompression et d'invasivité.

Cette chirurgie est indiquée lors de compression médullaire, d'instabilité rachidienne et de risque neurotoxique et en présence de douleurs invalidantes.

La conduite thérapeutique n'est pas toujours simple à définir. Les techniques chirurgicales utilisées dépendent de chaque cas et de la configuration de la métastase. La prise en charge doit être multidisciplinaire (oncologues, radiothérapeutes, radiologues, chirurgiens) et la stratégie thérapeutique doit se décider avec l'ensemble des intervenants.

Des scores (par exemple le score de Tokuhashi) qui tiennent compte de différents paramètres (état général, nombre de métastases osseuses vertébrales et extra-vertébrales, nombre de métastases dans d'autres organes, site du cancer primitif, existence d'une atteinte neurologique...) permettent aux chirurgiens de se rendre compte si une intervention chirurgicale est indiquée.

Les durées moyennes d'hospitalisation sont de 8 jours avec de très faibles taux de complications. Il est préférable que cette intervention soit réalisée avant la mise en place du traitement antiangiogénique car celui-ci risquerait de retarder le traitement. Si besoin, des séances de radiothérapie peuvent ensuite compléter le traitement. Elles commencent en général 1 à 2 semaines après l'intervention.

La prise en charge des métastases vertébrales reste un traitement palliatif mais fonctionnel qui permet d'améliorer la durée et la qualité de vie. Cette chirurgie permet au malade de moins souffrir, rester ambulatoire et garder une qualité de vie satisfaisante. C'est pourquoi les chirurgiens doivent proposer cette chirurgie en première intention avant que des signes neurologiques s'installent car les chances de récupération sont assez faibles lorsqu'il s'agit d'une paraplégie complète qui évolue depuis plus de 6 heures.

Mes plus grands échecs chirurgicaux

Pr Arnaud Mejean, HEGP, Paris.

Le cas clinique présenté par le Dr Arnaud Mejean a montré **tout l'intérêt des réunions de concertation pluridisciplinaires pour aboutir à une prise en charge optimisée** et qu'il est important que ce soient des urologues et non pas des chirurgiens d'autres spécialités qui opèrent les

cancers du rein. Dans l'exemple présenté, c'est la mauvaise prise en charge d'un malade, initialement bien-portant mais qui a souhaité réaliser un bilan au moment de sa retraite, qui a conduit à son décès des suites d'une dissémination iatrogène de son cancer du rein, diagnostiqué comme étant un simple kyste rénal.

Mes plus grandes difficultés chirurgicales

Dr Jean-Marie Ferrière (CHU Pellegrin – Tripode, Bordeaux)

Le Dr Ferrière a expliqué que pour un chirurgien une grande difficulté chirurgicale en fait la conjonction de plusieurs difficultés. Certaines sont prévisibles, en particulier lors de cancers du rein localement avancés, par exemple en cas d'atteinte de la veine cave inférieure. Mais si ces difficultés sont anticipées et qu'une équipe spécialisée est prévue en support (bloc de chirurgie cardiaque ou vasculaire), tout se passe bien dans l'immense majorité des cas.

Les chirurgiens peuvent rencontrer des difficultés lors de chirurgies conservatrices en raison de la taille de la tumeur, son développement (exophytique/juxtahilaire) et sa localisation (polaire/médiorénale) ou lorsqu'il s'agit d'un malade déjà opéré avec un rein unique. Le Dr Ferrière a évoqué l'exemple d'une néphrectomie partielle ex-vivo qui a consisté à faire une néphrectomie élargie permettant de faire l'exérèse de la tumeur avant de ré-implanter le rein chez le patient, avec une fonction rénale à 1 mois relativement satisfaisante.

Les vraies difficultés chirurgicales surviennent surtout quand des imprévus arrivent, soit parce que la situation initiale a mal été comprise ou parce que la situation a changé. Pour les éviter, le Dr Ferrière a conseillé aux chirurgiens **d'optimiser les données de l'imagerie en collaboration avec les radiologues et de ne rien laisser au hasard. Avant de débiter une intervention, le chirurgien doit avoir identifié chaque difficulté et anticipé la solution de chacune. Il doit avoir toute l'intervention dans sa tête avant de la commencer. Le chirurgien doit également tenir compte de son niveau d'expertise pour savoir jusqu'où il peut aller et ne doit pas hésiter à se faire aider ou parfois référer vers des équipes ou des centres de référence plus spécialisés. Le Dr Mejean en a profité pour rappeler que la check-list est devenue obligatoire dans les blocs opératoires.**

La présentation de cas cliniques et les débats qui ont suivi ont ensuite permis aux médecins présents de réfléchir à la conduite à tenir dans certaines situations : dans quels cas opérer ou effectuer une simple surveillance ? Faire des biopsies pré-opératoires ? Quelle tumeur opérer en premier en cas de tumeurs multiples ? Est-ce qu'il faut retirer plusieurs tumeurs en un seul temps ? Quels sont les risques de récurrence après une chirurgie partielle pour des tumeurs de haut grade ? Quelle voie d'abord choisir ?

A entendre les avis partagés, il semblerait que, pour un cas clinique qui paraît simple au départ, différents chemins thérapeutiques peuvent être pris, d'où l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Du côté des oncologues

Le cancer du rein métastatique reste une maladie difficile à soigner mais la compréhension de la biologie et de la génétique moléculaire du cancer du rein ainsi que les avancées thérapeutiques ont permis d'améliorer ces dernières années d'une façon significative sa prise en charge.

Cancer du rein avancé : un arsenal thérapeutique qui s'étoffe

Pendant longtemps limité aux cytokines, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement élargi en 6 ans et repose désormais sur deux classes thérapeutiques utilisées dès la progression de la maladie : les antiangiogéniques avec le bévacizumab, un anticorps monoclonal qui bloque le VEGF (Avastin) et les inhibiteurs des tyrosine kinases (TKI) dont font partie le sunitinib (Sutent), le sorafénib (Nexavar) et le pazopanib (Votrient qui est toujours en attente d'une validation de l'Afssaps) et les inhibiteurs de mTOR avec le temsirolimus (Torisel) et l'everolimus (Afinitor).

Inhibiteurs du récepteur au VEGF (TKI)	Anticorps anti-VEGF	Inhibiteurs de mTOR	Immunothérapie	En développement
Sunitinib (Sutent) Sorafenif (Nexavar) Pazopanib (Votrient) * Axitinib *	Bevacizumab (Avastin)	Temsirolimus (Torisel) Everolimus (Afinitor)	IL2 INF- α	Inhibiteurs de FGF-R* Dovitinib* Immunothérapies* Vaccins*

(* pas encore disponible en France)

L'enjeu pour l'oncologue est donc de choisir, parmi ces différentes possibilités thérapeutiques, le meilleur traitement à prescrire pour chaque malade, en première ligne de traitement ou après progression de la maladie. Pour cela il doit tenir compte :

- des recommandations françaises, européennes et américaines,
- de l'efficacité et de la toxicité de ces différentes drogues,
- de la tolérance du malade,
- de son expérience,
- de la possibilité de proposer au malade de participer à un essai clinique.
- des résultats des études en cours qui doivent permettre de mieux cerner la place des différentes drogues selon les lignes de traitement.

Peut-on prédire le nombre de lignes thérapeutiques ?

Pr Sylvie Négrier, Centre Leon Berard, Lyon.

L'existence de facteurs prédictifs permettant de savoir si un patient a plus de chances d'avoir plusieurs lignes thérapeutiques pourrait orienter le traitement. En effet, l'oncologue pourrait alors choisir comme premier traitement la molécule la moins toxique pour ensuite avoir recours à d'autres drogues ou inversement donner directement le traitement le plus efficace. Mais le Pr Sylvie Négrier a rappelé qu'à l'heure actuelle, **il n'existe pas de facteurs prédictifs permettant de prédire le nombre de lignes de traitement du cancer du rein métastatique.**

Mais il existe par contre des facteurs pronostiques :

- la durée de survie des patients,

- la sensibilité de la maladie au traitement initial (objectivée par une régression tumorale majeure ou un contrôle prolongé de la maladie qui dépasse la médiane qui a été rapportée avec le traitement donné),
- le grade histologique,
- la métastase isolée.

La possibilité de traitements séquentiels permet actuellement d'augmenter la survie globale pour certains patients même si le bénéfice en terme de gain en durée de vie diminue avec le nombre de ligne de traitement. Il semblerait que la moitié des patients qui ont une 2ème ligne de traitement vont ensuite bénéficier d'une 3ème ligne. Cependant, les oncologues ont remarqué que la réponse au traitement est en général plus courte pour chaque ligne suivante.

Choix du premier traitement : Est-il possible de choisir entre sunitinib, bevacizumab et pazopanib ?

Pr Alain Ravaud, CHU Bordeaux.

Actuellement, parmi ces trois traitements, seuls le sunitinib et le bevacizumab peuvent être utilisés en France car le pazopanib est toujours en attente d'une validation de l'Afssaps. En effet, l'Afssaps considère que même si une drogue a montré son efficacité, il faut quand même démontrer qu'elle est au moins égale et même plutôt supérieure à celle qui est enregistrée, alors qu'aux États-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*) donne l'autorisation d'utiliser une nouvelle drogue à partir du moment où elle fait mieux qu'une autre déjà enregistrée, si bien que les laboratoires choisissent celle qui a les moins bons résultats dans le bras contrôle.

Pour plus de 70% des patients, le traitement de première ligne se fait selon les standards de recommandations de prise en charge. Ces derniers reposent sur l'identification de facteurs pronostiques qui permettent de définir trois groupes (bon, intermédiaire ou défavorable) en fonction de critères cliniques et biologiques.

		Standard 1ère ligne
Patients naïfs	Pronostic favorable ou intermédiaire	Sunitinib (Sutent) Bevacizumab (Avastin) + INFα Pazopanib (Votrient)
	Pronostic défavorable	Temsirolimus (Torisel) Option : Sunitinib (Sutent)

Quand il existe des risques de toxicité non réversibles ou des comorbidités sévères ou dans le cas de patients âgés, le choix du traitement doit faire l'objet d'une réflexion. Et pour un peu moins d'un patient sur dix, lors de situation initiale particulière, la stratégie de prise en charge va avoir plus d'importance que le choix même du traitement. Elle se fera alors dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, de préférence dans un centre de référence pour limiter les risques de perte de chance pour le malade.

Globalement l'efficacité de ces traitements est sans doute similaire, mais avec des profils de tolérance et de toxicité différents.

En pratique :

- Pour les patients de bon pronostic ayant des lésions pulmonaires prédominantes, il semble que le bevacizumab (associé à l'interféron- α) et le sunitinib ont la même efficacité.
- Pour les patients de pronostic favorable ou intermédiaire mais qui ont un nombre de sites tumoraux important ou un volume tumoral plus important, les oncologues conseillent le sunitinib ou bevacizumab associé à l'interféron- α .
- Pour les patients de pronostic défavorable, le temsirolimus ou le sunitinib.
- En présence de comorbidités et chez les patients âgés, l'interféron- α et le sunitinib à dose standard sont probablement trop toxiques, de plus le risque cardiologique est plus important avec le sunitinib et le pazopanib qu'avec le bevacizumab. Lorsqu'il existe un profil de tolérance de marge limitée, l'utilisation du pazopanib doit être confirmée.
- Avant une chirurgie, ils conseillent de préférence le sunitinib ou le pazopanib qui ont un temps de demie-vie plus court (le traitement doit être arrêté 15 jours avant une chirurgie pour les malades sous pazopanib ou sunitinib et 2 mois avant avec le bevacizumab).

Des résultats d'études présentés lors du prochain congrès de l'ASCO en 2012 sont très attendus : études RECORD 2 et INTORACT avec l'interféron- α associé au bevacizumab comme bras témoin, COMPARZ et PISCES pour confirmer de l'efficacité du sunitinib/pazopanib et évaluer leur toxicité.

Quelle deuxième ligne de traitement ?

Pour choisir le traitement à utiliser après échec d'un premier traitement, les oncologues tiennent compte des recommandations :

		Standards 2ème ligne de traitement	Options
2ème ligne après...	Cytokines	Sorafenib (Nexavar) Pazopanib (Votrient)	Sunitinib (Sutent) Bevacizumab (Avastin)
	VEGF-TKI	Everolimus (Afinitor)	Essais cliniques
	Inhibiteur de mTOR	Essais cliniques	

A) TKI suivi d'un TKI. *Nadine Houédé, Institut Bergonie, Bordeaux.*

Selon le Dr Nadine Houédé, il est difficile de savoir qu'elle est la meilleure séquence thérapeutique car il n'existe pas de résultats d'essais randomisés (étude expérimentale où les patients éligibles sont répartis de manière aléatoire en 2 groupes).

Il semblerait que **l'utilisation d'un 2ème TKI donne des résultats en 2ème ligne de traitement après échec d'un premier TKI ou reprise évolutive sous TKI**. Dans ce cas, la réponse sera souvent plus courte mais néanmoins de qualité. Chez les patients réfractaires, malgré une absence de réponse au premier traitement, une réponse peut parfois être observée avec un 2ème TKI.

L'axitinib (un nouveau TKI) a démontré une supériorité par rapport au sorafenib en deuxième ligne de traitement, avec un meilleur profil de tolérance et pourrait devenir le prochain standard dans les cancers du rein avancés. D'autres questions se posent maintenant : est-ce que l'axitinib est meilleur que le sunitinib ou le pazopanib en première ligne ? Est-ce que l'axitinib est supérieur à l'everolimus en deuxième ligne ? De plus, il semblerait qu'après cytokine (immunothérapie), l'axitinib permettrait une meilleure survie sans progression que le sunitinib.

B) mTOR en 2ème ligne après un TKI. *Laurence Albiges, IGR, Villejuif.*

Selon le Dr Laurence Albiges, **proposer un anti-mTOR en 2ème ligne permet au patient d'accéder plus tard à d'autres molécules auxquelles il répondra peut-être mieux.** En effet, des études ont montré qu'il est possible d'avoir une réponse après réintroduction d'un TKI en 3ème ligne, après un traitement mTOR en 2ème ligne. Donc proposer un mTOR en 2ème ligne va permettre d'utiliser à nouveau un TKI en 3ème ligne, et justement de nombreux TKI sont actuellement évalués dans des essais thérapeutiques de phase II ou III.

De plus, le Dr Albiges a fait remarquer qu'il peut être utile de changer de cible pour prévenir les résistances. Elle a rappelé que les résistances aux traitements antiangiogéniques sont différentes des résistances aux drogues cytotoxiques (chimiothérapie) : ce sont des résistances avec des activations de voies et des rétro-contrôles, si bien qu'en arrêtant la pression du médicament, il est possible d'avoir ensuite à nouveau une sensibilité au traitement antiangiogénique.

Changer de famille permet également de faire varier les effets secondaires et donc au malade de récupérer. Le profil de tolérance au long cours est en faveur des inhibiteurs de mTOR, même si la fatigue est également présente sous mTOR.

Quand faut-il traiter une tumeur métastatique ? Ou le médecin, le malade et la maladie.

Brigitte Duclos, CHRU de Strasbourg.

C'est avec beaucoup d'humour et en mettant le patient au centre du débat que le Dr Brigitte Duclos a passé en revue les points essentiels concernant la prise en charge du cancer du rein métastatique.

Pour décider d'un traitement, l'oncologue doit prendre en considération différents paramètres liés :

- à la tumeur, comme le grade de Furman,
- à son évolutivité, pour cela l'oncologue doit voir le patient avec régularité,
- aux métastases : si elles sont synchrones (diagnostiquées en même temps que le cancer du rein) ou métachrones, envisager leur nombre, leur taille, leur progression, les sites métastatiques et s'il y a un intérêt à faire une biopsie.
- à la maladie : la maladie métastatique est parfois peu évolutive (métastases pulmonaires stables sur plusieurs mois, grade de Furman faible, métastases glandulaires (thyroïde, pancréas, glandes salivaires). L'oncologue doit alors se poser la question de savoir s'il y a un intérêt à traiter rapidement ou non.
- aux traitements : toxicité, ratio bénéfique/risque. L'oncologue doit se demander si tous les sites répondent aux traitements actuels (par exemple dans le cas de métastases cérébrales ou osseuses).
- au malade : son âge, son état général, son espérance de vie, la présence de comorbidités, de symptômes et à ses souhaits, c'est-à-dire s'il est demandeur ou non d'un traitement, son niveau d'information et de compréhension de sa maladie et de son traitement, d'autant qu'il s'agit d'un traitement chronique qui va risquer de modifier la qualité de vie du malade et de ses proches.

L'oncologue doit faire la synthèse de ces différents paramètres et bien étudier les facteurs pronostiques. Mais il doit réévaluer constamment la situation au fil de l'évolution de la maladie et surtout écouter les souhaits du patient et lui laisser le temps de la réflexion. Des études ont montré que les patients qui sont traités avec un délai n'ont pas de moins bons

résultats que les autres, dans ce cas l'oncologue doit bien expliquer au malade l'intérêt de différer le traitement. Il doit se tenir au courant des essais cliniques pour en proposer si le malade répond aux critères d'inclusion dans l'intérêt de ce dernier. Il ne doit pas hésiter à demander l'avis d'un confrère et si besoin faire appel à un oncogériatre. Le niveau d'expertise de l'oncologue est un paramètre important. Et d'une manière générale, tous les patients doivent être pris en charge car selon le Dr Duclos « surveiller c'est aussi traiter ».

Quand ne plus traiter une tumeur métastatique ?

Gwenaëlle Gravis, Institut Paoli-Calmettes, Marseille.

La présentation interactive d'un cas clinique par le Dr Gwenaëlle Gravis a permis aux oncologues présents dans la salle de réfléchir aux situations qui conduisent à arrêter le traitement d'un cancer du rein métastatique.

- **Pour cause de toxicité :**

Les arrêts de traitement pour cause de toxicité sont compris entre 10 et 38 % selon les études et les molécules. Les oncologues sont confrontés à une multiplicité de toxicités qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et une collaboration avec le patient lui-même.

- **Pour rémission complète :**

Elles sont exceptionnelles sous TKI. Selon 3 études rétrospectives, le délai médian pour obtenir une rémission complète est de 12 mois. L'oncologue se demande alors s'il faut interrompre le traitement après disparition de la maladie. Une étude rétrospective a montré que l'arrêt du bévaccizumab ne conduit pas à une reprogression majeure de la maladie. Dans tous les cas, arrêter le traitement, c'est améliorer la qualité de vie des malades, diminuer le coût du traitement et peut-être resensibiliser la tumeur à un prochain traitement. Mais l'oncologue doit informer le patient du caractère le plus souvent transitoire de cette situation. Le délai médian avant rechute est d'environ 8 mois. Les rechutes ne sont pas explosives après l'arrêt du traitement et surviennent pour 60% des cas sur le site initial. De plus, 80% des patients en rechute qui ont repris un traitement ont eu une réponse ou une maladie stable à la reprise de ce traitement. Mais il n'est pas évident pour l'oncologue de déterminer le risque de rechute après l'obtention d'une rémission complète, c'est pourquoi il est important de recueillir des données sur cette population.

Le Dr Gravis a rappelé que les médecins doivent toujours considérer la résection chirurgicale dans les maladies stables et les réponses partielles. La décision d'opérer doit se faire en collaboration avec les chirurgiens, les radiologues interventionnels et les radiothérapeutes pour optimiser les résultats. **Les essais cliniques** pourront peut-être permettre de répondre à la question de savoir s'il faut reprendre un traitement après une rémission complète obtenue après une chirurgie.

Place d'une thérapie antiangiogénique néoadjuvante : présent et futur

Stéphane Oudard, Hopital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Depuis l'arrivée des thérapies ciblées antiangiogéniques, la question se pose de savoir si un traitement médical pourrait s'avérer utile avant la néphrectomie (thérapie néoadjuvante). Globalement, des études ont montré qu'un traitement néoadjuvant permet :

- de rendre opérable des patients qui étaient inopérables,

- de réduire le volume de la tumeur avant une intervention, ce qui peut permettre ensuite d'envisager une chirurgie conservatrice à la place d'une néphrectomie totale,
- d'améliorer les conditions chirurgicales,
- de diminuer les saignements per-opératoires (destruction du réseau vasculaire tumoral par les antiangiogéniques),
- d'évaluer la sensibilité tumorale au traitement.

Par contre, il existe un léger risque :

- d'augmenter les complications opératoires (embolie pulmonaire, thromboses, déhiscence de paroi, retard de cicatrisation),
- de constater une progression tumorale sans possibilité de recours à un geste d'exérèse ou de retarder le geste chirurgical en raison de complications liées au traitement antiangiogénique du fait du délai nécessaire à l'instauration de la chirurgie après un traitement antiangiogénique (de 2 à 5 jours pour le sunitinib, le sorafenib, l'axitinib ou le pazopanib) et de 6 semaines avec le bevacizumab). De même, il faut attendre environ 4 semaines après la chirurgie avant de reprendre un traitement antiangiogénique.

Le traitement néo-adjuvant concerne en particulier les cancers du rein localement avancés (tumeur inopérable, thrombus, tumeur bilatérale), les formes héréditaires du cancer du rein (maladie de Von Hippel-Lindau), les formes métastatiques du cancer du rein à cellules claires ou lors de rein unique.

Mais actuellement, **ce n'est que dans le cadre d'un essai clinique qu'un traitement néoadjuvant peut être proposé**. Ces essais vont permettre de répondre à certaines questions : quelle drogue utiliser ? A quelle dose ? Quels sont ses effets sur la tumeur au niveau histologique ? Pendant combien de temps ? Il semblerait que si aucune réponse n'est obtenue au bout de 2 cycles de traitement, il ne soit pas utile de continuer le traitement.

Les voies thérapeutiques du futur.

Yohann Loriot, IGR, Villejuif.

Le Dr Yohann Loriot a rappelé que le caractère très vascularisé des cancers du rein à cellules claires, qui suggérait l'existence d'une importante prolifération vasculaire, a conduit à mettre en évidence les voies moléculaires qui jouent un rôle majeur dans le processus de carcinogénèse via la néoangiogénèse tumorale.

En situation métastatique, certains patients sont réfractaires aux traitements antiangiogéniques ou, le plus souvent, ont une réponse parfois mineure et reprogressent par réactivation de l'angiogénèse. Les chercheurs commencent à mieux comprendre ces mécanismes de reprogression après un traitement antiangiogénique. Ils les expliquent :

- soit par une activation d'autres voies alternatives dans l'angiogénèse,
- soit par un recrutement de cellules précurseurs d'origine médullaire qui vont coloniser la tumeur et réactiver l'angiogénèse,
- soit suite à une interaction au niveau environnemental qui va participer à la résistance primaire aux antiangiogéniques.

Pour contrer ces mécanismes, leur première idée a été de **combiner différents traitements antiangiogéniques disponibles**. Cette solution s'est heurté à la toxicité importante de ces associations, que ce soit l'association de deux TKIs ou d'un TKI et d'un mTOR. Cette toxicité n'est pas due à des interactions médicamenteuses mais peut-être, entre autres, à des effets « off target »,

c'est à dire que les TKIs ne vont pas inhiber uniquement le VEGF ou son récepteur mais également d'autres kinases, ce qui conduit probablement à plus de toxicités.

Pour y remédier, les chercheurs essaient :

- **D'améliorer la sélectivité des TKIs**, c'est le cas avec l'axitinib ou le tivozanib déjà en développement, ou de trouver des traitements antiangiogéniques qui ont une meilleure affinité contre les récepteurs et donc plus d'activité, mais selon le Dr Loriot, il n'y a probablement pas beaucoup à espérer avec cette solution dans un futur proche.
- **D'améliorer la sélectivité des traitements** en utilisant des anticorps ou des nouveaux peptides grâce à l'amélioration de certaines technologies :
 - Par exemple, avec le ramucirumab (IMC-1121B) qui est un anticorps monoclonal qui va cibler le récepteur 2 du VEGF : une étude de phase 1 a fait état d'une bonne tolérance et de stabilités prolongées dans des études de phase II mais avec peu de réponses (5%).
 - Ou le VEGF Trap, protéine de fusion comportant des domaines des récepteurs 1 et 2 du VEGF qui bloque les récepteurs du VEGF et donc l'angiogenèse. Cette voie a été développée dans d'autres types de cancers (poumon, ovaire, colon). Des études de phase I montrent qu'il est bien toléré (les principales toxicités sont de l'hypertension et une protéinurie) et une étude de phase II est conduite dans le cancer du rein.

Actuellement, la recherche s'oriente plutôt vers **le ciblage de voies alternatives de l'angiogenèse, et des voies de transduction du signal** :

- En inhibant la voie du VEGF, à un certain moment, en particulier lors de la rechute, il se produit une réactivation avec une production du FGF qui est un récepteur transmembranaire qui va activer différentes voies de signalisation et une voie impliquée dans l'angiogenèse. Il existe plusieurs inhibiteurs du FGF récepteur, dont le dovitinib (TKI258) qui est un des inhibiteurs le mieux toléré même s'il est peut-être le moins puissant. Un autre inhibiteur de FGF est en cours de développement (étude de phase II), et des espoirs sont portés sur de nouveaux inhibiteurs en essai de phase I.
- De même, l'inhibition du récepteur 2 du VEGF entraîne une expression des gènes de l'angiopoïétine. L'angiopoïétine 1 et 2 vont se lier à un récepteur. L'angiopoïétine 1 est responsable de la stabilité des vaisseaux sanguins et la 2, d'une néoangiognèse. AMG 386 est un agent qui permet de neutraliser les 2 récepteurs capables de bloquer les récepteurs des angiopoïétines impliquées dans la croissance vasculaire tumorale. C'est une molécule bien tolérée et qui a été étudiée dans le cancer du rein en association avec le sorafénib, avec de bons taux de réponses mais sans amélioration de la survie sans progression par rapport au sorafenib seul. Des études de phase II, en association avec le sunitinib, sont en cours.
- Une autre piste est de cibler le récepteur tyrosine-kinase MET. Quand il est activé, il induit une activation de différentes voies de signalisation particulièrement impliquées dans l'invasion tissulaire, la formation de métastases et également l'angiogenèse. Son expression aberrante dans de nombreux types tumoraux, dont le cancer du rein, est associée à un phénotype agressif et à un pronostic sombre. Les stratégies d'inhibition de MET ont montré une certaine efficacité in vitro et les premiers essais cliniques retrouvent des résultats prometteurs. Différents inhibiteurs de MET sont en cours de développement : le foretinib, l'ARQ197 et le XL184 (le cabozantinib) qui est déjà en développement clinique, en particulier pour le cancer de la prostate avec métastases osseuses, pulmonaires ou hépatiques et avec de très bons résultats.
- Cibler la voie PI3K-AKT-mTOR, une voie essentielle dans la transduction du signal au sein de la cellule cancéreuse, représente une autre possibilité. Les résultats de phase II ont été obtenus avec la perifosine chez des patients qui progressaient sous traitement TKI et inhibiteurs de mTOR mais cependant avec des taux de réponse faibles.

A côté de ces travaux de recherche concernant l'angiogenèse, **un regain d'intérêt pour l'immunothérapie** s'observe pour différents types de tumeurs, en particulier le cancer de la prostate et le cancer du rein.

Pour détruire une cellule tumorale, le lymphocyte T a besoin d'être activé par une présentation de l'antigène par une cellule dendritique. Mais une molécule, la CTLA-4 va inhiber l'activation du lymphocyte T. De la même façon, PD-1 ligand est une molécule qui va activer PD-1 à la surface du lymphocyte T et entraîner un signal négatif qui donne l'ordre aux lymphocytes d'arrêter de reconnaître la cellule tumorale qui échappe alors aux cellules immunitaires, ce permet ainsi à la tumeur de se développer. L'idée est donc d'arriver à bloquer cette molécule pour l'empêcher d'envoyer ce signal. On comprend que CTLA-4 et PD1 sont impliquées dans la tolérance immunitaire au cancer et en particulier au cancer du rein.

- Il est possible d'essayer de bloquer CTLA-4 via un anticorps, l'ipilimumab qui a maintenant une AMM pour le mélanome. Une étude a été publiée en 2007 dans le cancer du rein avec très peu de réponses mais des réponses prolongées.
- Des infiltrations de tumeurs expriment souvent le ligand de PD-1 et en général dans ce cas, le pronostic est moins bon : PD-1 semble donc important dans la progression métastatique du cancer du rein. Une étude de phase I publiée en 2010 a évalué un inhibiteur de PD-1 pour différents types de cancer, dont un cancer du rein, avec une bonne réponse qui a conduit à une disparition de la tumeur et de la métastase osseuse. Une étude en cours teste un inhibiteur de PD-1 chez des patients ayant déjà reçu un traitement antiangiogénique.

Globalement, les oncologues savent maintenant qu'il existe des limites à l'utilisation des antiangiogéniques mais l'exploration de voies alternatives de l'angiogenèse (en particulier la voie du FGF et la voie des angiopoïétines) et des voies de transduction du signal (la voie MET et PI3K-AKT) permet d'espérer de nouveaux traitements. D'autre part, l'arrivée des inhibiteurs de CTLA-4 et PD1 signent un regain d'intérêt pour l'immunothérapie dans le traitement du cancer du rein.

Les essais thérapeutiques

A) Les essais thérapeutiques essentiels, *Dr Laurent Guy*.

Le Dr Laurent Guy a présenté **les essais de péri-néphrectomie** qui ont pour but de répondre à 3 questions :

Formes localisées :

➤ Y a-t-il un intérêt à un traitement adjuvant ?

L'objectif des traitements dans cette situation est d'essayer de prévenir l'apparition de métastases, après une néphrectomie, pour les cancers du rein à risque de rechute. Actuellement, il n'y a pas de traitement reconnu efficace dans cette situation et seule la surveillance est recommandée en dehors d'un essai thérapeutique. L'objectif principal est donc de vérifier si un tel traitement pourrait améliorer le pronostic global du cancer du rein diagnostiqué à un stade encore localisé. Actuellement, de nombreuses drogues disponibles par voie orale sont testées en traitement adjuvant. Pour toutes ces études, le critère principal est la survie sans progression. Mais les critères d'inclusion sont variables, en particulier les critères permettant de définir le risque de récurrence qui diffèrent selon les études car actuellement il est difficile de définir un cancer du rein à haut risque

de progression.

Essai SORCE : étude multicentrique (participation de nombreux centres européens dont 25 en France), randomisée, de phase III, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du sorafenib chez des patients atteints d'un carcinome rénal primaire réséqué partiellement ou totalement et ayant un risque élevé ou intermédiaire de rechute. Dans le cadre de cette étude, des patients opérés d'un cancer du rein reçoivent, soit du Nexavar pendant 3 ans, ou pendant un an suivi de 2 ans de placebo, soit enfin 3 ans de placebo. Les premiers résultats sont attendus prochainement.

Essai S-TRAC : ouvert depuis juillet 2007 dans 11 centres français, l'essai S-TRAC compare chez des malades opérés d'un cancer du rein, le sunitinib à un placebo donné pendant un an ou jusqu'à récurrence ou toxicité significative (schéma 4 semaines /2). Le traitement doit être débuté dans les 12 semaines maximum suivant l'intervention chirurgicale. Les patients opérés pour cancer du rein à cellules claires, T3 ou T4, sont potentiellement éligibles pour cet essai.

Essai PROTECT : Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du pazopanib en traitement adjuvant, chez des patients ayant un carcinome rénal (cancer du rein à cellules claires prédominante), avec un risque modéré ou à haut risque. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pazopanib en traitement post-opératoire. Les patients du premier groupe reçoivent des comprimés de pazopanib tous les jours pendant un an, ou jusqu'à la récurrence ou l'apparition d'une intolérance et les patients du deuxième groupe, un comprimé de placebo par jour pendant un an.

Essai SWOG-S0931 : EVEREST (EVERolimus for Renal cancer Ensuing Surgical Therapy), essai de phase III, principalement aux États-Unis, tous types de carcinomes rénaux, pour comparer l'évolution de la maladie après néphrectomie et un traitement à base d'everolimus pendant 9 cures de 6 semaines versus placebo.

Formes métastatiques :

- Faut-il faire une néphrectomie pour les patients métastatiques ?

Essai CARMENA (Cancer du Rein Métastatique et Evaluation de la Néphrectomie à l'ère des Antiangiogéniques) : Essai randomisé, de phase III, ouvert depuis le 1/05/2009, pour évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique d'emblée et traités par antiangiogénique. Les patients inclus devront présenter des carcinomes rénaux à cellules claires prouvés lors d'une biopsie préalable. Dans le premier groupe, les patients subissent une néphrectomie et reçoivent du sunitinib alors que dans l'autre groupe, les patients ne sont pas opérés mais prennent du sunitinib.

- Est-ce que le moment de la néphrectomie (d'emblée ou après trois cures de sunitinib) a un impact sur le contrôle de la maladie pour les patients métastatiques au moment du diagnostic ?

Essai EORTC 30073 : étude multicentrique (Canada, Pays-Bas, Royaume Uni), randomisée, de phase III qui a commencé en avril 2010 pour comparer les résultats obtenus après une néphrectomie immédiate versus une néphrectomie retardée pour des patients ayant un carcinome à cellules claires métastatique. Les patients du premier groupe subissent une néphrectomie immédiate puis reçoivent 4 cures de sunitinib alors que dans le 2ème groupe, ils ne sont opérés qu'après 3 cures de sunitinib

et reçoivent, après la néphrectomie, 2 cures de sunitinib.

Le critère principal de jugement est la survie sans progression et les objectifs sont de savoir si la néphrectomie immédiate fait mieux que la néphrectomie secondaire à un traitement pour le contrôle de la maladie mais aussi d'identifier des critères de réponse qui dépendent de l'analyse anatomopathologique et de la biologie moléculaire.

B) Les essais thérapeutiques en cours, Damien Pouessel, Hôpital Saint-Louis, Paris.

L'arsenal thérapeutique dont disposent les oncologues face au cancer du rein s'est enrichi depuis 2005. Mais les oncologues doivent d'abord apprendre à les utiliser au mieux pour une meilleure efficacité et avec une moindre toxicité. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'efficacité et la tolérance :

- de nouvelles molécules dont certaines déjà bien avancées dans leur développement, essais en 1ère, 2ème, ... ligne,
- de combinaisons de traitements,
- de séquences de traitements pour savoir par quel traitement commencer et dans quel ordre utiliser ces différentes drogues.

➤ De nouvelles molécules :

- *TKI :*

Essai COMPARZ : phase III de 1ère ligne, compare le pazopanib et le sunitinib. Les tutelles ont décidé d'attendre les résultats de cette étude de phase III pour valider l'utilisation du pazopanib en 1ère ligne de traitement, malgré l'existence de résultats favorables.

Essai TIVO-1 : phase III de 1ère ligne (ou 2ème ligne après immunothérapie ou chimiothérapie), compare le tivozanib et le sorafenib en première ligne.

Essai Dovitinib : phase III de 3ème ligne qui évalue le dovitinib (inhibiteur du récepteur FGF) après traitement antiangiogénique et inhibiteur de mTOR en comparaison avec le sorafenib.

- *Retour de l'immunothérapie :*

Essai ABR-217620 : phase III de 1ère ligne, nouvelle molécule de fusion de 2 protéines, une qui reconnaît les cellules tumorales et une qui active les leucocytes du système immunitaire.

Essai TROVAX : association d'un traitement standard et d'un vaccin antitumoral dirigé contre l'antigène 5T4.

➤ Association de molécules :

L'envie de tester des associations de molécules qui ciblent des voies différentes peut se heurter à la toxicité de telles associations, comme par exemple la combinaison du lipilumab qui a des effets secondaires digestifs avec un traitement antiangiogénique qui va risquer de modifier la vascularisation du tractus digestif donc entraîner un risque important de toxicité. Les médecins se doivent donc d'être toujours très prudents avec les associations.

Essai INTORACT : phase III de 1ère ligne, association de temsirolimus (Torisel) et bevacizumab (Avastin). Cet essai devrait permettre de voir si les problèmes de toxicités rencontrés dans l'essai TORAVA sont reproduits.

Essai IMA 901 : phase III de 1ère ligne, association après 4 mois de sunitinib d'un vaccin anticancéreux.

Essai CALGB : phase III de 2ème ligne et plus pour évaluer après TKI l'association everolimus et bevacizumab par rapport à everolimus seul.

➤ **Essai de séquences**

Essai allemand : phase III de 1ère et 2ème lignes pour comparer les résultats obtenus avec la séquence sunitinib puis sorafenib ou l'inverse (savoir lequel fait mieux en première ligne).

Essai RECORD-3 : phase II de 1ère et 2ème lignes pour comparer les résultats obtenus avec la séquence everolimus puis sunitinib ou l'inverse (savoir s'il faut commencer par un TKI ou par un inhibiteur de mTOR).

Essai Wyeth 404 : phase III de 2ème ligne après sunitinib, temsirolimus ou sorafenib, pour savoir s'il faut continuer avec un TKI ou donner un inhibiteur de mTOR après sunitinib.

➤ **Préférences du patient :**

Essai PISCES : phase III de 1ère ligne pour évaluer la préférence du patient entre le pazopanib et le sunitinib.

➤ **Soins de support en première ligne**

Un essai devrait permettre d'évaluer l'apport de conseils d'exercice physique sous sunitinib pendant 1 an.

Donc globalement, de nombreux essais de phase III sont en cours et des résultats devraient arriver en 2012 (au moins 6 résultats d'études sont attendus lors du prochain congrès de l'ASCO) ou d'ici 2013.

Mais l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique apporte de nouvelles questions et la nécessité de toujours plus d'essais cliniques à mettre en oeuvre pour y répondre et donc un besoin de patients toujours plus grand à inclure dans ces essais.

De plus, d'autres questions n'ont toujours pas de réponses faute d'essais cliniques pour y répondre comme par exemple : quel est le positionnement de la radiothérapie adjuvante ? Ou encore comment mettre en place des essais néoadjuvants pour connaître l'impact d'un tel traitement sur la survie et quelle molécule utiliser dans ce cas ? Selon le Dr Bernard Escudier, une réflexion est en cours pour mettre en place un essai randomisé de survie sans progression/survie globale, sous l'hospice de la Kidney Cancer Association. Il a également précisé qu'il est prévu des essais avec des immunothérapies en adjuvant.

La plupart de ces essais ont été mis en place il y a déjà quelques temps et ne répondent pas toujours aux questions qui se posent depuis l'arrivée de nouvelles drogues et l'évolution des connaissances. Un problème lié au choix des bras de comparaison peut alors se poser.

Les oncologues ont également essayé de faire passer le message à leurs collègues urologues de repérer, lors des réunions de concertation pluridisciplinaires, les patients métastatiques d'emblée à inclure dans l'essai CARMENA afin d'augmenter le nombre de patients participant à cet essai pour enfin savoir si les patients métastatiques doivent bénéficier d'une néphrectomie.

Mes plus grands échecs médicaux

Dr Bernard Escudier, IGR, Villejuif.

Le Dr Escudier a précisé la différence qui existe entre une erreur médicale et un échec médical. L'erreur médicale en médecine est le sentiment qu'éprouve un patient lorsque les choses ne vont pas comme prévu. Elle est inhérente à la faillibilité humaine à laquelle le médecin n'échappe pas. Alors que l'échec médical est la constatation qu'un acte médical n'a pas pu atteindre son objectif, avec une situation qui ne s'est pas améliorée, voire s'est aggravée. L'échec en soit n'est pas fautif sur le plan pénal car il n'existe pas d'obligation de résultats en médecine mais une obligation de moyens sauf si l'échec résulte d'une complication fautive.

Le Dr Escudier a rappelé que malheureusement les médecins ont tous été confrontés à des échecs médicaux car ils font partie du quotidien des médecins et leur permettent de progresser. Il a ensuite relaté celui qui l'a le plus marqué : le cas d'un malade décédé après avoir été mis sous traitement pour contrôler la progression de la maladie mais qui ne présentait aucun symptôme. Cet exemple fait prendre conscience de la toxicité potentielle de ces traitements et de la difficulté d'évaluer le rapport risque/bénéfice d'un traitement. Il n'est pas toujours facile pour les oncologues d'informer les patients de tous les risques afin qu'ils soient acteurs de la décision thérapeutique, certains risques étant imprévisibles.

Mes plus grandes difficultés médicales

Pr Florence Joly, Centre François Baclesse, Caen.

La présentation d'un cas clinique a permis au Pr Florence Joly d'aborder certains problèmes qui surviennent pendant les traitements médicaux du cancer du rein. Les premiers traitements antiangiogéniques datent de plus de 6 ans et les oncologues sont maintenant confrontés à de nouvelles toxicités qui n'étaient pas toujours bien décrites dans les essais cliniques. Ils doivent en particulier être vigilants pour les malades traités depuis plus d'un an et ne pas hésiter à les envoyer consulter des spécialistes (néphrologue, cardiologue, dermatologue...) pour prendre en charge ces effets indésirables.

A partir de l'exemple d'un cas clinique, le Pr Florence Joly a cité des exemples de toxicités qui s'installent progressivement :

- Installation possible d'une dépression sous interféron : elle peut survenir principalement les 6 premiers mois du traitement mais peut perdurer et devenir un symptôme limitant. Par contre, il n'existe actuellement pas de données permettant de savoir si les antiangiogéniques peuvent également déclencher des syndromes dépressifs.
- Syndrome de Raynaud, sans doute sous-estimé chez les patients sous interféron. Il peut s'améliorer ou perdurer après l'arrêt du traitement.
- Hypertension artérielle : un des effets indésirables assez fréquent sous bevacizumab mais qui peut être stabilisé par l'utilisation d'un ou plusieurs anti-hypertenseurs dès que la pression artérielle dépasse 14/9 (parfois jusqu'à 6 anti-hypertenseurs).
- Protéinurie fréquente sous bévacizumab, elle s'installe en général progressivement et peut conduire à une altération de la fonction rénale par installation d'une microangiopathie thrombotique (MAT) obligeant à stopper le traitement. C'est pourquoi il est important d'avoir l'avis d'un néphrologue dès l'apparition des premiers symptômes.

- Infections opportunistes sous inhibiteurs des mTOR : les oncologues doivent être particulièrement vigilants après de longues périodes de traitement avec les inhibiteurs de mTOR car les patients peuvent développer des lymphopénies favorisant une infection.

L'exemple présenté par le Pr Florence Joly a également permis de montrer qu'**il est possible de faire des pauses dans le traitement pour permettre à la fonction rénale de récupérer et au malade de profiter de périodes sans traitement** (dans l'exemple présenté 6 à 12 mois de pause). Des contrôles réguliers seront alors nécessaires pour surveiller l'évolution des lésions qui peuvent rester stables pendant ces périodes sans traitement. Mais selon les données de la littérature, il est difficile de savoir si une même toxicité va réapparaître à la reprise du traitement.

Donc finalement les traitements au long cours associés à des périodes de pause et parfois à des interventions chirurgicales peuvent permettre d'obtenir une stabilité de la maladie (7 ans dans l'exemple présenté) à la condition d'arriver à gérer les toxicités tardives grâce à une expertise de l'oncologue qui doit s'entourer d'une équipe habituée à gérer ces toxicités sévères.

Du côté des chercheurs

Séance scientifique

Depuis quelques années, les chercheurs et les cliniciens ont compris tout l'intérêt qu'ils pouvaient avoir à dialoguer et échanger ensemble. La parole leur a été donnée pour exposer les avancées de leurs travaux dans différents domaines. Ces conférences étant plutôt destinées à un public averti, il est difficile d'en faire un compte-rendu mais voici les différents thèmes abordés, avec entre autres les phénomènes de signalisation en amont des phénomènes impliqués dans le cancer du rein et d'autres types de cancers :

- **La voie sphingosine kinase-1**, Bernard Malavaud.
- **MAP kinases et angiogénèse**, Gilles Pages.
- **Tuberous sclerosis complex & epithelium**, Dominique Massey-Harroche.
- **Métabolisme/Mort cellulaire//AMP kinase**, Jean-Ehrland Ricci.
- **Autophagie**, Maryam Mehrpour.

Même s'il est difficile de comprendre les présentations des chercheurs, on peut mesurer tout l'intérêt de ces travaux de recherche pour améliorer la prise en charge des cancers du rein, en particulier la recherche de marqueurs d'efficacité des traitements ou de risque de rechute permettant d'orienter et de personnaliser le traitement mais aussi la mise en évidence de nouvelles voies possibles de traitement.

Les bourses ARTuR

Cette année, ce sont 4 bourses de 15000 euros chacune qui ont été attribuées par le jury scientifique. Deux sont des bourses conjointes AFU-ARTuR car un partenariat avec l'AFU (*Association Française d'Urologie*) a été mis en place, une bourse « Bernard Giraudeau » et une bourse « Le sourire de Christophe ».

Bourse AFU- ARTuR 2011 - Lauréat Renaud Crépin

« Importance des cytokines pro-angiogéniques de la famille cxcl dans la résistance RCC aux traitements anti-VEGF. »

Renaud Crépin a détaillé la première étape de son travail qui a consisté à étudier un modèle de cellules RCC (renal cell carcinoma) chez la souris pour voir s'il existe des mécanismes de résistance aux traitements anti-VEGF et comment ces résistances pouvaient être expliquées. Il a remarqué que sous bevacizumab, la croissance tumorale a été accélérée avec une normalisation des vaisseaux et un recrutement d'un réseau lymphatique et que les propriétés d'invasion des cellules provenant de ces tumeurs étaient accrues. Il a ensuite voulu savoir quels facteurs pro-angiogéniques pouvaient expliquer ces phénomènes de résistance, en s'intéressant plus particulièrement à la famille des protéines CXCL dont font partie CXCL1, 2, 7 et 8 (l'interleukine 8) et qui sont justement augmentées sous traitement anti-VEGF (bevacizumab). Ces résultats ont été publiés cette année (*Acceleration of clear cell renal cell carcinoma growth in mice following bevacizumab/Avastin treatment : the role of CXCL cytokines. Oncogene. 2011 Sep 12*).

Avec cette bourse, Renaud Crépin et son équipe souhaitent développer de nouveaux outils thérapeutiques. Dans un premier temps, en regardant si les protéines CXCL peuvent servir de facteurs pronostics ou prédictifs et en parallèle, en produisant des anticorps anti-CXCL 7 et 8, les premiers essais étant plutôt concluants. En parallèle, ils ont prévu d'essayer de synthétiser des inhibiteurs du récepteur des cytokines CXCL car cibler le récepteur peut également être un moyen de bloquer le système.

Bourse « Bernard Giraudeau » - Laurence Albigès.

« pRCC projet, caractérisation des carcinomes papillaires du rein. »

Le Dr Laurence Albigès a expliqué que ce projet comporte deux volets :

- ✓ Un volet diagnostique, avec un temps de relecture centralisé de toutes les analyses histologiques des patients inclus dans deux essais cliniques concernant le sunitinib ou l'everolimus en première ligne dans les carcinomes papillaires, avec études sur lames numériques. Ce volet devrait permettre aux chercheurs de se rendre compte du pourcentage de discordance des analyses et donc si le diagnostic du carcinome papillaire du rein est aisé ou non.
- ✓ Un volet biologique avec la constitution d'une base clinico-biologique nationale de tumeurs papillaires (pRCC). A partir de 10 centres, l'idée pour Florence Joly et ses collaborateurs est de constituer une cohorte pour laquelle ils disposent de matériel biologique congelé. A partir de cette cohorte et de ce matériel congelé centralisé, ils vont réaliser un profil d'expression génique par l'analyse du transcriptome de ces tumeurs. La bourse ARTuR va être utilisée pour l'analyse en CGH (hybridation génomique comparative sur des puces à ADN ou CGH array) des tumeurs papillaires de type II (groupe hétérogène de tumeurs plus agressives avec une génétique qui est encore mal comprise), ce qui va permettre la corrélation avec les données de transcriptome et d'identifier les gènes d'intérêt dans cette population.
- ✓ Un 3ème volet prédictif à partir des patients inclus dans l'essai RAPTOR : des échantillons ont été prélevés pour faire un immunomarquage des marqueurs prédictifs de réponse à l'everolimus.

Bourse « Le Sourire de Christophe », Yosra Messaï.

Du nom de l'association "[Le Sourire de Christophe](#)" qui a été créée par la mère et la femme d'un malade du cancer du rein décédé et dont l'objet est de récolter des dons pour ARTuR.

« Influence du statut VHL dans le microenvironnement des tumeurs rénales. »

Cette bourse va permettre à Yosra Messaï qui travaille actuellement à l'IGR sous la direction du Dr Salem Chouaib, d'étudier l'influence du statut VHL dans le microenvironnement des tumeurs rénales. Elle a rappelé que la mutation VHL induit un stress hypoxique. L'inactivation du gène VHL

présent dans la majorité des cancers du rein non héréditaires est responsable de l'accumulation d'HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) et va aboutir à une accumulation d'effecteurs conduisant à l'angiogenèse, l'augmentation de la croissance cellulaire et la survie en condition d'hypoxie.

Le projet de son équipe va porter sur 5 grands axes :

- Réaction du système immunitaire par rapport au statut VHL : c'est à dire influence de la mutation VHL et du stress hypoxique induit sur la susceptibilité des cellules tumorales à la lyse médiée par les cellules NK (ou CTL).
- Mutations VHL, induction de cellules souches tumorales et susceptibilité tumorale à la lyse : les résultats préliminaires sont très intéressants, ils ont montré que les mutations VHL induisent l'émergence de plusieurs cellules souches tumorales rénales.
- Influences des mutations VHL sur la biologie de la cellule tumorale et la transition épithélium/ mésenchyme.
- Étude de l'effet des mutations VHL dans la progression tumorale et détection de l'hypoxie induite in vivo, avec comme modèle d'étude des souris Renca.
- Etudes immunohistochimiques sur des patients pour corréler la protéine VHL aux marqueurs de l'hypoxie et les marqueurs de cellules souches avec les stades et grades de la maladie et la réponse aux traitements.

Bourse AFU - ARTuR 2010 - François Audenet. laboratoire Interactions cellulaires tumorales et réponses aux agents anti-cancéreux Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Ténon.

« Rôle du polymorphisme génétique comme facteur de susceptibilité du carcinome rénal à cellules claires. »

Cette bourse a été attribuée l'année dernière mais comme les congrès scientifiques ARTuR sont organisés tous les deux ans, elle a été présentée cette année.

Le sujet de recherche de François Audenet porte sur la génétique du cancer du rein, et plus particulièrement sur les facteurs de risques génétiques de survenue de la maladie. À terme, leur objectif est de caractériser le risque de susceptibilité individuelle et de pouvoir adapter le traitement aux caractéristiques génétiques de la tumeur et de l'individu.

Une étude épidémiogénétique, de type cas témoin et incluant 473 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, a été réalisée. L'analyse de 6 polymorphismes génétiques, sélectionnés d'après des données de la littérature, a été réalisée pour chacun de ces malades et leur corrélation à différents facteurs cliniques a été étudiée.

Parmi les 6 marqueurs étudiés, trois présentaient une association significative au risque de survenue du carcinome à cellules rénales, avec une diminution du risque pour un de ces marqueurs et une augmentation significative du risque de maladie pour les deux autres marqueurs.

Concernant le risque de survenue de métastases, il n'existe actuellement pas de marqueurs moléculaires de risque de développement métastatique. L'équipe de chercheurs a pu mettre en évidence des résultats positifs pour deux des 6 marqueurs : le variant allélique de PLD1 est associé à une diminution du risque de métastases alors que, là encore, le variant allélique de VEGF est associé à une forte augmentation du risque de survenue de métastases. Les polymorphismes génétiques pourraient donc permettre d'évaluer la prédisposition individuelle à la diffusion métastatique. Les chercheurs envisagent également de les utiliser pour explorer de nouvelles voies métaboliques et notamment des voies moléculaires jusque là inconnues dans la carcinogenèse rénale. Cette équipe a également prévu d'étudier l'influence des polymorphismes génétiques sur le profil individuel de tolérance et de réponse aux traitements.

Conclusion

Pour conclure, le Pr Méjean et le Dr Escudier ont remercié tous les participants et se sont félicités du succès de cette édition 2011. Ils ont annoncé qu'il est prévu de garder ce rythme de tous les deux ans ainsi que le cadre somptueux de Chantilly.

Il ressort de ces trois demies journées d'échanges que la prise en charge du cancer du rein ne peut se concevoir sans une collaboration de différents spécialistes : oncologues, urologues, néphrologues, radiologues, anatomo-pathologistes, chercheurs, tous conscients de l'intérêt qu'ils ont à travailler ensemble pour une meilleure prise en charge globale du cancer du rein.

Nous avons, de ce fait, pu constater qu'un congrès comme le congrès ARTuR leur permet, non seulement d'échanger sur les dernières avancées scientifiques et médicales, mais également de mieux se connaître et ainsi mieux collaborer dans leur pratique quotidienne, malgré la difficulté qui persiste encore parfois pour mettre aux points des travaux multicentriques. De même, il est intéressant de voir que le dialogue s'établit maintenant plus facilement entre les médecins et les chercheurs. Tout cela au bénéfice du malade, car c'est bien le malade qui était au centre des discussions et des différents débats.

De ce congrès, nous avons pu retenir que des avancées considérables ont vu le jour ces 5 dernières années et en particulier depuis le dernier congrès ARTuR. Chaque année écoulée apporte aux médecins de nouvelles données pour mieux comprendre la biologie et la génétique moléculaire du cancer du rein mais également des avancées sur le plan chirurgical et médical qui permettent d'améliorer d'une façon significative la prise en charge des malades du cancer du rein.

Grâce à l'avènement de ces nouvelles thérapeutiques, plus forts d'une expertise construite sur la pratique clinique, et grâce aux données récentes de la littérature, les oncologues et les chirurgiens, ont été amenés à revoir leur stratégie thérapeutique globale dans le but de stabiliser la maladie le plus longtemps possible, à défaut de la guérir.

Avec cette possibilité de faire du cancer du rein métastatique une maladie chronique, les oncologues ont compris qu'il doivent s'entourer d'une équipe pour aider les malades à supporter les traitements sur le long terme et devenir des partenaires dans ce combat contre la maladie, avec l'association ARTuR à leurs côtés. D'ailleurs, c'est dans ce but qu'a été distribué aux médecins un exemplaire du numéro spécial du Bulletin du Cancer « Gestion des effets secondaires sous thérapies ciblées dans le cancer du rein ». Ce numéro a été réalisé à l'initiative de l'association ARTuR, grâce à la collaboration de différents spécialistes (*Bull Cancer, vol. 98, Suppl 3, octobre 2011*).

Malgré ces progrès thérapeutiques, de nombreuses interrogations persistent encore mais les médecins et les malades ont l'espoir de nouvelles avancées qui permettraient un traitement personnalisé du cancer du rein métastatique dans les meilleures conditions possibles.

Ce compte-rendu a été réalisé par Nathalie Bedu, bénévole de l'association A.R.Tu.R. à destination des malades du cancer du rein et de leurs proches à titre d'information. Il a été relu et validé par le Dr Bernard Escudier. Il ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.